

SEÑORES,
JUZGADO TREINTA Y SEIS (36) ADMINISTRATIVO – SECCIÓN TERCERA DE BOGOTÁ.
E. S. D.

DEMANDANTE: WILLIAM ISMAEL DELGADO Y OTROS.
DEMANDADO: NACIÓN – MINISTERIO DE SALUD Y OTROS
RADICACIÓN: 11001333603620210037800

ASUNTO: DESCORRE DE EXCEPCIONES PROPUESTAS POR LA LLAMADA EN GARANTÍA LA EQUIDAD SEGUROS GENERALES ORGANISMO COOPERATIVO,

CARLOS ALBERTO CAMARGO CARTAGENA, identificado con la C.C. No. 79.318.915 de Bogotá D.C., abogado titulado e inscrito, portador de la T.P. No. 168358 del C.S. de la J. actuando como apoderado judicial de la parte demandante dentro del proceso de la referencia, me permito pronunciarme frente a la contestación de la demanda y del llamamiento en garantía DELA EQUIDAD SEGUROS GENERALES ORGANISMO COOPERATIVO, en los siguientes términos:

SOBRE LOS HECHOS

Al respecto es de señalar que el artículo 175 del C.P.A.C.A en su numeral segundo indica que la contestación de la demanda contendrá “*Un pronunciamiento sobre las pretensiones y los hechos de la demanda*” así pues se pone de presente que el llamado en garantía LA EQUIDAD SEGUROS GENERALES ORGANISMO COOPERATIVO solo se manifestó en su escrito sobre los hechos presentados en la subsanación de la demanda.

SOBRE LAS EXCEPCIONES

1. A la llamada “LAS EXCEPCIONES PLANTEADAS POR LA SOCIEDAD QUE FORMULA EL LLAMAMIENTO EN GARANTÍA A MI REPRESENTADA LA EQUIDAD SEGUROS GENERALES O.C.”

Al respecto, considerando que la llamada en garantía se acoge a las excepciones propuestas por la demandada E.P.S. COMPENSAR, me permito ratificar en el pronunciamiento hecho sobre las mismas e el descorre de excepciones presentado el 20 de octubre de 2023.

DESCORRER LAS EXCEPCIONES PROPUESTAS POR COMPENSAR REF: 2021-00378

Camargo&Cartagena Abogados en Salud <camargocartagena@gmail.com>
para Correspondencia, Juzgado, Notificación, Vargas, Zully, Imoreno, misdatosmarthag, hideleg2, albertogarciacifuentes, co-notificacionesjudiciales@

SEÑOR(A)
JUEZ TREINTA Y SEIS (36) ADMINISTRATIVO DE ORALIDAD DEL CIRCUITO JUDICIAL DE BOGOTÁ
E. S. D.

DEMANDANTES: WILLIAM ISMAEL DELGADO RODRÍGUEZ Y OTROS
DEMANDADOS: NACIÓN- MINISTERIO DE EDUCACIÓN NACIONAL Y OTROS.
MEDIO DE CONTROL: REPARACIÓN DIRECTA
REF: 2021-00378 secretaria.general@nuevaeps.com.co

ASUNTO: DESCORRER LAS EXCEPCIONES PROPUESTAS POR COMPENSAR

2. A las numeradas 2, 3, 4, 5, 4 (sic) y 5 (sic)

Nótese que las mencionadas se refieren de manera directa a los elementos axiológicos de la responsabilidad, así pues, en observancia del régimen de la falla probada, la parte demandante manifiesta que los mismos serán debidamente probados en el curso del proceso, atendiendo los presupuestos que ha señalado la jurisprudencia del Consejo de Estado para ello: *“Más específicamente la falla del servicio en la atención médica consiste en la irresponsabilidad, el descuido y la omisión por parte de los médicos; un perjuicio, cierto y determinado y la relación de causalidad entre la falla y el perjuicio”* De lo cual, se desprende el deber de esta parte de probar el actuar negligente e imperito de las demandadas, y el nexo de causa de estas acciones u omisiones culposas con los daños generados, y, en consecuencia, nace su obligación de indemnizar los perjuicios causados a la parte actora.

3. A las llamadas “EL DAÑO MORAL SOLICITADO POR LOS DEMANDANTES DESCONOCE LOS LÍMITES JURISPRUDENCIALES ESTABLECIDOS POR EL CONSEJO DE ESTADO” y “ENRIQUECIMIENTO SIN CAUSA”

Frente a este medio exceptivo incoado por la demandada, pese a que su apoderado no explica con suficiencia por qué considera que estimación de la cuantía es “excesiva” sino se limita únicamente a oponerse a la declaración de los mismos por estimar no acreditados los elementos de la responsabilidad patrimonial de su representada, se pone de presente que la tasación de los perjuicios fue realizada en virtud de la jurisprudencia de unificación y precedentes ya sentados de la Alta Corporación de la Jurisdicción Contencioso Administrativa. Al respecto, y teniendo en cuenta los referentes de unificación reseñados en el acápite correspondiente de la demanda, con la misma se aportaron los documentos pertinentes e idóneos, así como las solicitudes de pruebas testimoniales para probar los vínculos familiares y relacionales del señor MARCO ANTONIO NEME RINCON (Q.E.P.D), por lo tanto, se reitera, la estimación de la cuantía de ninguna manera es excesiva y por el contrario será probada con suficiencia en el transcurso del proceso.

En mismo sentido, es de tener en cuenta que la tasación de daños se encuentra totalmente al arbitrio del juzgador y en tal sentido, es solo este el que podrá decidir sobre el monto de lo solicitado.

Conforme a los anteriores argumentos, a lo ya señalado en la demanda y lo que resulte probado en el curso del proceso, solicito al Despacho se desestimen las excepciones de mérito propuestas por el apoderado del demandado y en consecuencia se acceda a las pretensiones de la demanda.

4. A la llamada “IMPROCEDENCIA DE RECONOCIMIENTO DE PÉRDIDA DE LA OPORTUNIDAD”

Al respecto es de señalar que lo expresado en el escrito de demanda y subsanación de la misma será demostrado por este extremo dentro de la actividad probatoria, adicional a ello es de mencionar que la llamada en garantía señala que *“todas las atenciones prodigadas a la paciente se efectuaron de forma diligente, apegadas a la lex artis y a los protocolos médicos que deben seguirse en el caso de patologías como las que presentaba.”* estando esto relacionado con los elementos propios de la responsabilidad que se demanda, mismos que serán mostrados dentro del proceso.

5. A la llamada “GENÉRICA O INNOMINADA”

Teniendo en cuenta que la excepción denominada genérica no pone de presente elemento fáctico o jurídico alguno, contrario a lo que exige la ley procesal, la parte demandante no halla contenido alguno frente al cual pronunciarse y solicita que la misma sea desestimada.

SOBRE LAS PRUEBAS DEL DEMANDANTE

PERICIALES:

Como se ha informado desde la presentación de la demanda, el extremo activo ha estado en la consecución de un perito médico para que determine la lex artis aplicable, las conductas diagnósticas y si estas fueron suficientes y perite las conductas medicas e institucionales y el cumplimiento de los deberes profesionales; lo anterior para que rindan el dictamen pericial y aportarlo al tenor del artículo 227 del CGP, así pues, considerando lo dispuesto en el artículo 212 del C.P.A.C.A:

” En primera instancia, son oportunidades para aportar o solicitar la práctica de pruebas: la demanda y su contestación; la reforma de la misma y su respuesta; la demanda de reconvención y su contestación; las excepciones y la oposición a las mismas; y los incidentes y su respuesta, en este último evento circunscritas a la cuestión planteada.

Las partes podrán presentar los dictámenes periciales necesarios para probar su derecho, o podrán solicitar la designación de perito, en las oportunidades probatorias anteriormente señaladas.” (subrayado fuera del texto)

Me permito aportar al proceso dictamen pericial de lex artis realizado por el Dr JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA, especialista en medicina interna y neumología.

Cordialmente,



CARLOS ALBERTO CAMARGO CARTAGENA
C.C. No 79'318.915 de Bogotá.
T. P. No. 168.358 del C. S. de la J.

ISO 9001:2015

BUREAU VERITAS
Certification



PERIMEDICAL DEL VALLE S.A.S

Nit: 901484034-5

"NUESTRO COMPROMISO ES EQUIDAD CON ETICA"



Tuluá Valle del Cauca

6 agosto de 2024

Doctor:

Carlos Alberto Camargo Cartagena

Apoderado.

Referencia: Entrega Dictamen pericial de la paciente **MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ**

De manera atenta hacemos entrega del dictamen médico pericial solicitado por usted. Dicha experticia es rendida por PERIMEDICAL DEL VALLE SAS, empresa legalmente constituida y certificada en Calidad ISO 9001:2015; a través del Doctor **JOSÉ LUIS BLANCO MOSQUERA** Identificado con CC : 10.015.193 Registro Médico #10015193, Médico y cirujano de la Universidad Tecnológica de Pereira, Especialista en Medicina Interna de la Universidad Tecnológica de Pereira. Especialista en Neumología, Universidad El Bosque.

De manera formal solicitamos que, para la sustentación del dictamen en la audiencia pública de manera virtual, nos notifiquen por cualquier medio sea físico o electrónico a través de: perimedicaldelvalle@gmail.com; o en la ciudad de Tuluá Valle, Cra 34 #25-40 o a través del celular: 3116553132, esto con la finalidad de agendar al especialista.

Nota: En caso de requerir la presencialidad del perito en la audiencia, los gastos del traslado estarán a cargo del solicitante del dictamen en su totalidad. Así mismo, en caso de requerir la asistencia del perito a otra audiencia en la misma instancia o en una superior, deberá pagar el valor asignado por PERIMEDICAL DEL VALLE SAS.

Se anexan certificaciones académicas y profesionales de los especialistas que elaboran el dictamen.

Con toda atención,

Dra. CLAUDIA RAYO RADA.

Gerente.

Perimedical del Valle S.A.S

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34# 25-40 **Contacto:** 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

BUREAU VERITAS
Certification**PERIMEDICAL DEL VALLE S.A.S**Entidad Contratante: Carrera 34#25-40 - Alvernia
Tuluá, Valle Del Cauca, Colombia

BVQI Colombia Ltda. certifica que el Sistema de Gestión de la organización ha sido auditado y se ha encontrado conforme con los requerimientos de las normas de Sistema de Gestión que se detallan a continuación

ISO 9001:2015*Alcance de Certificación*PRESTACIÓN DE SERVICIOS PARA PERITAJE MÉDICO - JURÍDICO EN DICTÁMENES
PERICIALES MÉDICOS, DICTÁMENES PERICIALES VETERINARIOS, VALORACIÓN DE
APOYO JUDICIAL Y ASESORIAS JURÍDICAS.

No Aplicabilidad:

7.1.5.2 Trazabilidad de Las Mediciones

8.3 Diseño y Desarrollo de los Productos y Servicios

Fecha de Inicio del Ciclo Original de Certificación:

28 noviembre 2023

Fecha de Vencimiento del ciclo previo:

N/A

Fecha de Auditoria de Certificación:

05 octubre 2023

Fecha de Inicio del ciclo de Certificación:

28 noviembre 2023

*Sujeto a la operación continua y satisfactoria del Sistema de Gestión de la organización, este certificado vence el: **27 noviembre 2026***

Certificado No.**CO23.08078**Versión: **No. 1**Fecha de Revisión: **28 noviembre 2023**

DocuSigned by:

Carolina Prieto

EA7334FADEA34B1...

Carolina Prieto Carranza
Gerente TécnicoISO/IEC 17021-1:2015
10-CSG-007Oficina Local: BVQI Colombia Ltda. Carrera 16 No 97-40 Torre 1 Oficina 401.
Bogotá D.C. – Colombia

Cualquier aclaración adicional relativa al alcance de este certificado y a la aplicabilidad de los requerimientos del Sistema de Gestión, puede obtenerse consultando a la organización.

Para comprobar la validez del certificado, por favor escanear el Código QR. Cualquier modificación total o parcial por cualquier medio al registro original hará que pierda su validez.





PERIMEDICAL DEL VALLE S.A.S
Nit: 901484034-5
"NUESTRO COMPROMISO ES EQUIDAD CON ETICA"



DICTAMEN PERICIAL

A. NOMBRE Y PERFIL DEL PERITO:

José Luis Blanco Mosquera

Cedula de ciudadanía: 10015193

Registro Medico: 10015193

Tiempo de experiencia en atención médica: 22 años

Tiempo de experiencia en peritaje médico: 2 años

Dirección, teléfono y correo electrónico: Carrera 34# 25-40 Tuluá – Valle del Cauca. Cel. 3116553132- 3215674724 Correo: perimedicaldelvalle@gmail.com

ESTUDIOS: Médico y cirujano. Universidad Tecnológica de Pereira
Especialista en Medicina Interna. Universidad Tecnológica de Pereira
Especialista en Neumología. Universidad El Bosque.

MIEMBRO ACTIVO DE: Asociación colombiana de neumología y cirugía de tórax.
Asociación latinoamericana del tórax. Sociedad española de enfermedades respiratorias.

EXPERIENCIA: Actualmente ejerzo como especialista en neumología en: Gesencro SAS Palmira, Centro de Alta Complejidad Santa Bárbara Palmira, Fundación Hospital San José de Buga, Clínica San Francisco de Tuluá.

B. PERITAJE MEDICO SOLICITADO POR:

El Dr. Carlos Alberto Camargo Cartagena.

Este dictamen médico de la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ Q.E.P.D., se requiere para ser aportado dentro del proceso de responsabilidad médica como medio de prueba.

Fuente de información para el peritaje médico: Historia clínica de la paciente, Literatura médica, medicina evidencial, protocolos de manejo, Guías de práctica clínica, experiencia.

Fecha de solicitud del peritaje médico: 19 abril del 2023.

Fecha de entrega del peritaje médico: 06 agosto del 2024.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724
perimedicaldelvalle@gmail.com
www.perimedicaldelvalle.com

De conformidad con lo dispuesto por el Código General del Proceso en su artículo 226, me permito hacer las siguientes declaraciones:

- 1.- Actúo con completa autonomía e independencia profesional, de manera tal que mi opinión es independiente y corresponde a mi real convicción profesional sobre la materia de la experticia.
- 2.- El dictamen fue elaborado directamente por este servidor.
- 3.- He realizado publicaciones científicas sobre la materia en los últimos diez años, pero no están relacionadas con este dictamen.
- 4.- He sido designado como Perito en casos o procesos judiciales en 1 ocasión.
- 5.- No he intervenido como perito en proceso de responsabilidad médica donde actúa el Dr. Carlos Alberto Camargo Cartagena como apoderada de la parte demandante.
- 6.- No estoy incurso en ninguna de las causales del artículo 50 del CGP.
- 7.- Los exámenes, métodos, experimentos e investigaciones efectuadas no son diferentes respecto de los que he utilizado en peritajes rendidos en anteriores procesos que versen sobre las mismas materias.
- 8.- Los exámenes, métodos, y parámetros de análisis utilizados para evaluar el caso y soportar mi opinión profesional para el dictamen, corresponden a los que utilizo de manera sistemática y usual para el ejercicio de mi profesión.
- 9.- Para notificaciones me ubico en Carrera 34# 25-40 Tuluá Valle del Cauca, Cel 3116553132- 3215674724 y mi email para comunicaciones es: perimedicaldelvalle@gmail.com
- 10.- Acompaño a la presente, copia de los documentos que acreditan mi idoneidad sobre la materia objeto del dictamen.

FUNDAMENTO:

Efectúo el presente dictamen médico especializado con base en la copia de la historia clínica de la paciente MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ Q.E.P.D. que en su momento pertenecía al régimen contributivo de Nueva EPS y cubre su atención médica desde la consulta 19/11/2009 el día 08/09/2019. En dicha historia clínica se describe la atención médica en la IPS Viva de Bogotá, Clínica Marly de Bogotá, Clínica Mederi de Bogotá, Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá y la

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

atención particular del Dr. Hildebrando Leguizamón médico especialista en Nefrología.

C.- APLICACIÓN DEL MÉTODO CIENTÍFICO

Para la realización de este Dictamen, se debe tener presente que equivale a una investigación de carácter científico en el cual se emplea un método, que consiste en la manera como se aborda la investigación con un carácter objetivo y sistémico, que lo convierta en verificable, reproducible y fundamentado en un razonamiento claro, exhaustivo, detallado, preciso y riguroso.

El método científico nos permite observar, pensar y resolver problemas de manera objetiva y sistemática, por lo cual es importante su aplicación, puesto que es el procedimiento mediante el cual podemos dar respuesta a cada problema del conocimiento permitiéndonos comprobar una hipótesis.

Para la realización del presente dictamen, apliqué el método científico, en el cual existen variaciones en la literatura en cuanto a los pasos a seguir para su aplicación, y que de manera general se resumen en cuatro pasos, los cuales apliqué de la siguiente manera:

1.- PLANTEAMIENTO DE PROBLEMAS

El ejercicio de la medicina, nos lleva al planteamiento de interrogantes tales como el límite de responsabilidad durante la atención e intervención quirúrgica del paciente.

Es claro que, es una profesión de medios y no de resultados, por lo cual, el profesional está obligado a utilizar los medios y técnicas más adecuadas y acorde con el avance de la ciencia, para evitar complicaciones y lesiones iatrogénicas.

El proceso de diagnóstico temprano de las enfermedades oncológicas requiere mantener un alto nivel de sospecha y de búsqueda ante síntomas y signos de alarma. Es indispensable la actualización permanente de los conocimientos para un manejo responsable.

La violación de la lex artis está dada por una situación de impericia, imprudencia o negligencia, en donde encontramos resultados que no fueron previsibles, que no se contemplaron, siendo evitables con un actuar responsable.

Para esta investigación se plantea el problema, teniendo en cuenta, la falta de una evaluación completa y un diagnóstico oportuno de una enfermedad oncológica que fue detectada en fase avanzada con el consecuente fallecimiento de la paciente. Por lo cual se hace el siguiente planteamiento del problema, pretendiendo probar si hubo o no responsabilidad en el actuar del médico:

1.1.- ¿Los síntomas respiratorios crónicos de un paciente ameritan evaluación médica de manera adecuada y oportuna?

1.2.- ¿La oportunidad en el diagnóstico predice la evolución de una enfermedad pulmonar?

OBJETIVO

Analizar los hechos ocurridos, como sucedieron, las circunstancias en las que se presentaron, los factores que intervinieron y la relación de estos con el resultado final de fallecimiento de la paciente, de tal forma que se permita establecer si existió nexo de causalidad entre la omisión del grupo médico y el fallecimiento de la paciente, y si este hecho era previsible y/o evitable.

2.- FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS:

2.1.- Los diagnósticos inoportunos de una condición oncológica deriva en un estadio avanzado de una enfermedad.

2.2.- Las valoraciones especializadas y exámenes que requiere un paciente se deben realizar de forma temprana, lo que evita un desenlace fatal por la velocidad en que avanza una enfermedad oncológica.

3.- OBTENCIÓN DE LINEAMIENTOS DE LA HIPÓTESIS

La técnica utilizada para verificar o descartar la hipótesis planteada se estableció a partir del análisis detallado de la historia clínica de la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ Q.E.P.D resultado de los estudios clínicos, ecográficos, valoraciones médicas, revisión bibliográfica.

4.- EMPLEO DE TÉCNICAS EMPÍRICAS.

El conocimiento empírico es el obtenido con el uso de los sentidos del ser humano, a partir de la experimentación o la observación que para este caso, lo es sobre la historia clínica de la paciente MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ Q.E.P.D , donde reposan los datos que me llevarán a dar respuesta a interrogantes y a una

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

conclusión final. Utilicé el método analítico, demostrando un gran valor científico mediante la revisión detallada de la historia clínica, las técnicas de investigación documental, los referentes teóricos de guías de práctica clínica, artículos médicos y bibliografías que contienen datos estadísticos.

RESUMEN DE LA HISTORIA CLINICA

Se revisan los registros de historia clínica disponibles desde el 19 11 2009. La paciente era atendida en la IPS Viva de Bogotá. Inicialmente la paciente consulta a medicina general por diferentes causas; debido a síntomas respiratorios superiores y a hipoacusia requirió varias consultas por otorrinolaringólogo quien en consulta del 24 05 2011 diagnostica rinitis crónica, laringitis crónica e hipoacusia. Entre el periodo de 2011 a 2016 las consultas se relacionaron con síntomas variados como episodios de cistitis recurrentes, seguimiento y manejo de dislipidemia y por insuficiencia venosa de los miembros inferiores.

Durante el 2014 – 2015 e inicios del 2016 consulta en múltiples ocasiones por episodios de síntomas respiratorios diagnosticados como faringitis y rinofaringitis agudas, síntomas urinarios recurrentes e hipercolesterolemia, no se realiza una evaluación más exhaustiva, recibe varios ciclos antibióticos y manejo sintomático.

El 25 05 2016 se diagnostica hipertensión arterial, en los estudios de evaluación de documento se documenta una disminución importante de la tasa de filtración glomerular que constituye insuficiencia renal crónica estadio 3. Es remitida a nefrología quien diagnostica 1.erc g3ba2 2. Nefropatía hipertensiva 3. HTA controlada 4. Hipercolesterolemia e inicia manejo con losartan y estatinas. En nueva consulta de nefrología 04 11 2016 se reporta que la paciente presenta pérdida de +- 5 kg de peso en 2 meses y disnea de moderados esfuerzos, en dicha consulta se reporta eco renal afectación parenquimatosa renal bilateral, litiasis renal bilateral menor de 4 mm, en todos los grupos caliciales, sin fenómenos obstructivos, se solicitó valoración por urología y por medicina interna, se solicita eco cardio tt y espirometría. El 16 11 2016 es valorada por nutricionista quien reporta "refiere que desde abril de ese año se ha sentido mal en general, con inapetencia, falta de energía, fatiga, con signos visibles de desnutrición, pérdida de peso del 11%. Se realiza diagnóstico de desnutrición proteico calórica, se le ordena manejo con suplemento nutricional y recomendaciones. Entre el 29 11 2016 y el 22 03 2017 la paciente asiste a consultas particulares con el nefrólogo Hildebrando Leguizamón

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

quien debido a sospecha de glomerulonefritis rápidamente progresiva asociado a anemia y sospecha de compromiso renal rápidamente progresivo por lupus (para dicha época cuenta con resultados de ANAS positivos con ANTI DNA positivos bajos) ordena hospitalizar para manejo y estudio. Es ingresada a la clínica Marly el 29/11/2016 en dicha hospitalización se le realiza manejo con metilprednisolona y ciclofosfamida, transfusión sanguínea y se ordenó biopsia renal guiada por imágenes cuyo resultado reporto: nefropatía mediada por complejos inmunes inmunoglobulina a y necrosis tubular aguda en regeneración.

02/12/2016: biopsia renal percutánea: reporte de histopatología (fundación santa fe - informe q2016020424)

Diagnostico:

Biopsia renal necrosis tubular aguda en regeneración. Nefropatía mediadas por complejos inmunes con depósitos de Inmunoglobulina A. parece existir dos lesiones concomitantes de base una nefropatía por IgA sin signos importantes de actividad o progresión con fibrosis intersticial mínima y una necrosis tubular aguda de etiología no definida en fase de regeneración la cual podría estar relacionada con isquemia o toxicidad, no hay vasculitis en la muestra.

En la consulta ambulatoria del Dr. Leguizamón la paciente continuó recibiendo manejo con prednisolona y omeprazol. En consulta del 13 12 2016 la paciente refiere hematoquecia con un resultado de Hb 9.56, se considera solicitar endoscopia de vías digestivas altas y bajas. El 21/12/2016 se reporta endoscopia vías digestivas altas: candidiasis esofágica + pólipo del fondo gástrico, el resultado de la biopsia gástrica: gastritis crónica activa superficial - Helicobacter Pylori positivo escaso- negativo para malignidad; la colonoscopia total hemorroides; se le ordena disminución paulatina de dosis de corticoide, omeprazol, fluconazol y nistatina. En cita posterior 22 03 2017 el Dr. Leguizamón reporta y resultado de VIH negativo, sospecha que la paciente presenta una neuropatía e insomnio considera suspender prednisolona, ordena amitriptilina y realizar electromiografía y resonancia magnética de columna.

En 2017 la paciente presenta lesiones cutáneas por lo que es valorada en varias ocasiones por varios especialistas en dermatología, ante la sospecha de compromiso cutáneo por LES se realizó biopsia de piel que reporto dermatosis inespecífica, finalmente dermatología considera que se trata de lupus cutáneo subagudo debido a mejoría indica control por la especialidad sin embargo su última consulta fue 21 12 2017, sin más controles.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

En enero y en abril la paciente es valorada por medicina interna quien finalmente considera que debe continuar el manejo indicado por nefrología y da de alta por la especialidad.

En la evaluación por nefrología del 02 05 2018 ante la duda sobre si cursaba o no con LES y el resultado de biopsia renal del 2016 se solicita concepto de reumatología, según lo reportado en la historia clínica ya que no se dispone del informe de dicho especialista, este indica que no es claro el diagnostico de lupus y considera que se trata de enfermedad no diferenciada del tejido conectivo. Nefrología decide iniciar ciclo de 6 meses con corticoides orales, se inicia 06/08/2018 y culmina 12/03/2019, nefrología informa que un compromiso renal se estabiliza en categoría 3.

En consulta de medicina general de 12 04 2019 la paciente refiere cuadro de tos con expectoración disnea y disfagia de 3 meses de evolución. En dicha consulta se solicita BK esputo y espirometría y se ordena manejo antibiótico más ketotifeno. Se realizan baciloscopias en abril 2019 y en agosto 2019 nueva baciloscopia con gen expert en esputo negativos y espirometría que fue normal. Reumatología solicito TAC de tórax con contraste, en cita de médico general del 11 06 2019 se solicita valoración por neumología.

El 04 07 2019 se realiza TAC de tórax que reporta: engrosamiento y cambios fibróticos del intersticio peribroncovascular - cicatrices pulmonares apicales derechas con retracción del parénquima - destrucción de vías aéreas con espacios enfisematosos. Múltiple nódulos solidos bilaterales, hacia lóbulos inferiores- hasta 40 mm -- no derrames

Es valorada por neumología 12 07 2019 quien ordena estudios y remite a cirugía de tórax.

Es valorada por cx de tórax el 01 08 2019 quien documenta adenopatías cervicales y supraclaviculares y solicita biopsia por aspirado con aguja fina guiado por imágenes.

El 30/08/2019 se realiza citología acaf ganglio cervical- Compensar - servicio anatomía patológica estudio número 09143 – 19: rotulado adenopatía para yugular derecha células medianas atípicas malignas que favorecen compromiso por carcinoma.

Debido a empeoramiento de su condición clínica con disnea, tos, expectoración y síntomas respiratorios requirió ingreso al hospital universitario San Ignacio, con evolución clínica tórpida al deterioro. Se documentan hallazgos en paraclínicos de trombosis venosa aguda y crónica en miembros inferiores, se considera alta probabilidad de embolismo pulmonar agudo asociado, se realizan imágenes tomográficas de tórax que reportan aumento de las lesiones metastásicas pulmonares además de compromiso de ganglios mediastinales, lesiones blásticas en diferentes cuerpos vertebrales y un área de consolidación en lóbulo inferior izquierdo. Se realizó una gammagrafía ósea que confirma la presencia de compromiso poliostótico de características metastásicas. Finalmente, la paciente fallece el 08/09/2019.

REVISION DE LA LITERATURA

Al revisar el resumen de historia clínica es claro que debo evaluar varios puntos de relevancia desde el punto de vista de la literatura médica en especial lo relacionado con causas de disnea, tos crónica, pérdida de peso no identificada, astenia, la importancia de documentar candidiasis digestiva, las enfermedades glomerulares rápidamente progresivas y el hallazgo y origen de lesiones pulmonares metastásicas ya que esto nos dará un marco para definir si se cometieron fallas en la atención de la paciente, lo hare a manera de preguntas pertinentes al caso:

1.- ¿COMO SE DEFINE UN PACIENTE SINTOMATICO RESPIRATORIO?:

En la población general se considera sintomático respiratorio a toda persona que presente tos y expectoración de más de 15 días. Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis pueden variar según la edad, estado inmunológico, la presencia de comorbilidades y el órgano afectado, por lo cual, el profesional de medicina podrá definir presunción de la enfermedad frente a una tos persistente sin expectoración.

2. ¿QUE ES TOS CRONICA Y CUALES SON SUS CAUSAS?:

La evaluación de la tos comienza con la categorización la duración de la tos como aguda, menos de 3 semanas; subaguda, de 3 a 8 semanas; y crónico, mayor de 8 semanas de los síntomas de la tos. Al evaluar las posibles causas de tos crónica nos encontramos con una amplia variedad de causas etiológicas:

INFECCIONES AGUDAS

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

Traqueobronquitis, Bronconeumonía, Neumonía viral, Bronquitis aguda/ crónica,
Tos ferina

INFECCIONES CRÓNICAS

Bronquiectasias, Tuberculosis, Fibrosis quística

ENFERMEDADES DE LAS VÍAS AÉREAS

Asma, Bronquitis eosinofílica, Asma variante con tos, Bronquitis crónica, EPOC,
Goteo posnasal crónico

ENFERMEDADES DEL PARÉNQUIMA PULMONAR

Fibrosis pulmonar intersticial, Enfisema, Sarcoidosis

TUMORES

Cáncer de pulmón, Tumores benignos de las vías respiratorias, Tumores
mediastínicos

CUERPOS EXTRAÑOS ASPIRADOS

PATOLOGÍA DEL OÍDO MEDIO

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Insuficiencia ventricular izquierda, Infarto pulmonar, Aneurisma aórtico

OTRAS ENFERMEDADES

Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Reflujo laringofaríngeo, Micro aspiración
recurrente, Suturas endobronquiales, Apnea obstructiva del sueño, Disfunción
laríngea

DROGAS

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

3.- ¿QUE ES LA DISNEA Y CUALES SON SUS CAUSAS?:

La disnea se define como la sensación de «falta de aire», de una respiración
anormal o incómoda con la percepción de mayor trabajo respiratorio que aparece
durante el reposo o con un grado de actividad física inferior a la esperada.

La declaración de consenso de la American Thoracic Society define la disnea como
una experiencia subjetiva de incomodidad respiratoria que consiste en sensaciones
cualitativamente distintivas cuya intensidad es variable. Tal experiencia se debe a
interacciones entre múltiples factores fisiológicos, psicológicos, sociales y
ambientales, y puede inducir respuestas fisiológicas y conductuales secundarias".
La disnea es un síntoma que sólo puede percibir la persona que lo experimenta y
por tanto ella misma lo notifica.

CAUSAS DE DISNEA:

1. Enfermedad de origen pulmonar

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

a) Enfermedad de la vía aérea – Obstrucción de la vía aérea superior– Enfermedad pulmonar obstructiva crónica– Bronquiolitis obliterante– Fibrosis quística– Neoplasia traqueo-bronquial

b) Alteración del parénquima pulmonar– Enfermedad intersticial pulmonar– Neumonía crónica– Neoplasia parenquimatosa

c) Enfermedad pleural– Derrame pleural crónico– Fibrosis pleural– Neoplasia pleural

d) Afectación vascular pulmonar– Hipertensión pulmonar– Tromboembolismo pulmonar crónico– Vasculitis con afectación pulmonar– Malformación arteriovenosa pulmonar

e) Alteración de la pared torácica– Deformidad– Neoplasia parietal– Carga abdominal: ascitis, embarazo, obesidad

f) Enfermedad de los músculos respiratorios– Trastorno neuromuscular– Fatiga muscular– Disfunción del nervio frénico

2. Enfermedad de origen extrapulmonar

a) Cardiovascular– Insuficiencia ventricular izquierda– Arritmia cardíaca– Cardiopatía isquémica– Mixoma– Enfermedad pericárdica– Valvulopatía– Cortocircuito arteriovenoso

b) Metabólica– Acidosis metabólica– Disfunción tiroidea

c) Hematológicas– Anemia– Hemoglobinopatías– Linfangitis/linfoma

d) Psicológicas– Ansiedad/depresión

e) Otros– Reflujo gastroesofágico– Masa abdominal– Falta de entrenamiento– Mal de altura– Problema legal/simulación.

Astenia:

1) s. f. Sensación intensa de falta generalizada de fuerza.

2) f. Med. Falta o decaimiento de fuerzas caracterizado por apatía, fatiga física o ausencia de iniciativa.

Adinamia:

1) s. f. Disminución extrema de la actividad muscular, que impide los movimientos del enfermo.

2) f. Med. Extremada debilidad muscular que impide los Obs.: Los términos "astenia", "cansancio", "fatiga" y "debilidad" se usan con frecuencia en forma intercambiable, como si fueran sinónimos.

3) Dificultad o ausencia de la iniciación de una acción o un movimiento.

4) Postración completa física y moral, falta o pérdida de la fuerza.

Obs.: En propiedad, el término "adinamia" implica mayor grado de disminución que la simple "hipodinamia".

4.- ¿QUE ESTUDIOS REQUIERE UN PACIENTE CON TOS Y DISNEA PERSISTENTES Y PERDIDA DE PESO NO EXPLICADA?

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

Ante un paciente con síntomas respiratorios recurrentes, disnea y pérdida de peso las posibilidades diagnósticas son amplias y extensas, principalmente se debe descartar enfermedades del sistema respiratorio y cardiovascular, infecciosa granulomatosa o micótica y enfermedad neoplásica.

Los exámenes iniciales incluyen:

- Imágenes de tórax (Rx o TAC de tórax).
- Pruebas hematológicas (hemograma, función renal, gasometría arterial, nt- pro bnp, tsh)
- Pruebas de función cardiovascular (electrocardiograma o ecocardiograma)
- Pruebas de función respiratoria (espirómetro, pruebas de broncoprovocación, capacidad de difusión con monóxido de carbono, ergoespiometría).
- Estudios para descartar infección (baciloscopias, cultivos, tuberculina, lavado broncoalveolar).

5. ¿CUALES SON LAS CAUSAS DE CANDIDIASIS DEL TRACTO DIGESTIVO Y CUAL ES SU SIGNIFICADO CLINICO?:

La flora habitual de tracto digestivo y genitourinario contiene numerosas especies de *Candida*. La población general sana presenta diferentes especies de *Candida*, entre ellas la *Candida albicans* es la más frecuente y con mayor capacidad de adhesión a mucosas y a superficies. También es la especie más frecuente en sujetos inmunosuprimidos e inmunocompetentes, aparece en mucosa oral de 30 – 45% de adultos sanos y del 50-65% de portadores de prótesis dentales extraíbles, cerca de 90% de pacientes con leucemia en tratamiento con quimioterapia y en el 95% de paciente con infección VIH.

El número de pacientes que presentan infecciones clínicas es bajo en comparación con el número de portadores sanos. En portadores sanos la *Candida albicans* se encuentra con mayor frecuencia en la lengua, mejilla y paladar. Existen factores biológicos que pueden alterar la capacidad defensiva del organismo y que la *Candida albicans* se transforme en patógena. La *Candida albicans* patógena puede provocar infecciones localizadas y limitadas a las superficies y/o mucosas como vulvo – vaginitis, bucofaringitis, esofagitis; o presentar formas invasivas de manera local o sistémica (– Sistema nervioso central: meningitis y otras infecciones del sistema nervioso central. – Infecciones cardio-respiratorias: endocarditis, neumonía, empiema, etc. – Abdominales y urinarias: peritonitis, candidiasis hepato-esplénica o candidiasis diseminada crónica, infecciones del tracto urinario, etc. – Otros: endoftalmítis, infecciones osteoarticulares, etc.). Determinadas situaciones pueden predisponer a las infecciones invasivas por *Candida albicans*, no obstante suelen suceder en pacientes que han presentado candidemia (habitualmente pacientes inmunosuprimidos o que se encuentran ingresados en UCI). La candidiasis esofágica y la esofagitis candidiasica son infecciones invasivas secundarias a

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

cándida albicans. Su prevalencia diagnosticada mediante endoscopia digestiva alta va entre 0.77^a 2.4%. Se han descrito otras especies de cándida. La esofagitis candidiasica afecta con mayor frecuencia a sujetos inmunodeprimidos (principalmente pacientes con infección VIH o con neoplasias malignas). También puede aparecer en individuos sanos sin factores predisponentes.

Factores que predisponen a la infección candidiásica

Alteraciones orales: – Características de la saliva. Cantidad: con la sequedad oral disminuye la saliva, disminuyendo también su acción limpiadora. Saliva ácida.– Comisuras bucales húmedas.– Displasia epitelial oral, xerostomía.– pH, temperatura, etc.– Prótesis dentales extraíbles: el material acrílico es colonizado con facilidad por la CA. Además, entre la prótesis y la mucosa se establece un microclima anaerobio que favorece que la CA se transforme en patógena. Algunas prótesis traumatizan la mucosa, facilitando la aparición de formas invasivas local o sistémicamente. – Caries, mala higiene bucal, maloclusión, etc.

Alteraciones digestivas y dietéticas: – Malnutrición, malabsorción gastro-intestinal, déficit de hierro, ácido fólico y vitaminas (producen alteraciones en las mucosas y disminución de la inmunidad celular), dieta rica en carbohidratos.

Alteraciones endocrino-metabólicas:– Diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, embarazo, etc.

Alteraciones inmunitarias: – Inmunodepresión (primaria o adquirida): infección por VIH, leucemias, otras neoplasias, diabetes mellitus, edad (niños y ancianos), etc.

Edad: – Ancianos*: su flujo salival está disminuido y carece de lisozimas, lactoferrinas y citoquinas salivares. Además, es frecuente que consuman fármacos, alguno de los cuales podría inducir la reducción del flujo salival. – Niños: parece existir una inmunodepresión secundaria a inmadurez del sistema inmunitario. Además, los niños que utilizan chupete durante períodos menos prolongados están colonizados por la CA con mayor frecuencia que la de los niños que lo usan más tiempo. Parece que podría guardar relación con el reflejo de succión y el poder protección de la saliva.

Fármacos (alteran la flora normal, permitiendo la proliferación de CA):– Corticoterapia (sistémica o en aerosol), antidepresivos tricíclicos, anticonceptivos orales, diuréticos, fármacos inmunosupresores, quimioterapia antineoplásica, antibioterapia, etc.

Otros: – Pacientes con síndrome de Sjögren, xerostomía post-radiación, etc.

Factores que predisponen a formas invasivas y Esofagitis Candidiasica

Neutropenia. – Ulceraciones de la mucosa de la orofaringe o el tracto digestivo secundarias a fármacos citotóxicos. – Tratamiento sistémico o inhalado con corticosteroides. – Utilización de catéteres intravenosos, nutrición parenteral (Unidades de Cuidados Intensivos). – Neoplasias malignas. – Antibioterapia. – Enfermedades metabólicas crónicas (diabetes mellitus, hipertiroidismo,

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

hiperparatiroidismo). – Alcoholismo crónico. – Edad avanzada. – Factores de riesgo relacionados más específicamente con la EC: vagotomía previa, inhibición potente de la secreción ácida gástrica (omeprazol, etc.).

6.- ¿CUALES SON LAS CAUSAS DE LESION RENAL AGUDA Y CUAL ES SU SIGNIFICADO CLINICO?

Al hablar de las causas de lesión renal aguda podemos dividirlas en varios grupos:

1. causas pre renales:

- Hipovolemia- disminución de gasto cardiaco- disminución de volumen circulante (falla cardiaca congestiva, falla hepática)- deterioro en la autorregulación renal (por aines, por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de receptor de angiotensina, ciclosporina)

2. Intrínsecas:

- Glomerulares: glomerulonefritis aguda.- tubulares e intersticiales: isquémica, sepsis o infección, nefrotóxicas (exógenas: medios de contraste, aminoglucosidos, cisplatino, anfotericina B, inhibidores de bomba de protones, AINES. Endógenas: hemólisis, rhabdomiólisis, mieloma, cristales intratubulares)-vasculares: vasculitis, hipertensión maligna, síndrome hemolítico urémico, púrpura trombótica trombocitopénica.

3. Post renal:

- Vejiga: obstrucción del flujo. - obstrucción bilateral de los uréteres u obstrucción unilateral de un riñón único funcional.

7. ¿QUE ES Y CUALES SON LAS CAUSAS DE GLOMERULONEFRITIS RAPIDAMENTE PROGRESIVA?:

El término glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) hace referencia a un evento clínico caracterizado por deterioro de la función renal que cursa en días o semanas y que, dejado a su natural evolución, produce insuficiencia renal terminal en la mayoría de los pacientes.

Anatomopatológicamente, el concepto de GNRP se asocia a la presencia de proliferación extracapilar como consecuencia de la ruptura de la membrana basal glomerular que permite el paso de fibrina y monocitos al espacio de Bowman.

Tipo 1. Mediado por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (MBG) Se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes, normalmente IgG (1 y 3), aunque en ocasiones IgA o IgM, estas cadenas se encuentran en otros órganos como en los alveolos, la cóclea, el ojo, el plexo coroideo y algunos órganos endocrinos.

Tipo 2. Mediado por inmunocomplejos: enfermedades renales mediadas por complejos inmunes como las glomerulonefritis primarias (nefropatía IgA, glomerulonefritis post-infecciosa o membranoproliferativa) o enfermedades

sistémicas (nefropatía lúpica, artritis reumatoide, crioglobulinemia, tumores sólidos, hipertensión maligna).

Tipo 3. Sin depósitos de inmunoglobulinas o pauci-inmune. Consiste en una glomerulonefritis necrotizante sin evidencia de depósitos de inmunoglobulinas en el glomérulo y que presenta en el suero anticuerpos frente al citoplasma de neutrófilo (ANCA) en más de un 80% de los casos. Este tipo de glomerulonefritis forma parte de una vasculitis necrotizante, muchas veces autolimitada al riñón, que se caracteriza por infiltración leucocitaria en las paredes vasculares, necrosis fibrinoide y daño vascular

Tipo 4. Combinación de los tipos 1 y 3. Presenta características de ambos tipos de GNRP. Normalmente estos pacientes con dobles anticuerpos tienen un curso clínico similar a las GNRP tipo 3 y, secundariamente al daño glomerular, desarrollan anticuerpos frente a la MBG

Inducción a la remisión CORTICOIDES

CICLOFOSFAMIDA

PLASMAFÉRESIS

RITUXIMAB

OTROS AGENTES: metotrexate, micofenolato de mofetil

Mantenimiento:

AZATIOPRINA

METOTREXATO

RITUXIMAB

OTROS AGENTES: leflunomida, anti-TNF-alfa, metotrexate, micofenolato de mofetil

8. ¿ANTE UN PACIENTE CON ADENOMEGALIAS CUALES SON LAS PRINCIPALES POSIBILIDADES DE DIAGNOSTICO Y COMO SE RELACIONA CON OTRAS PATOLOGIAS RESPIRATORIAS?

- ENFERMEDADES RESPIRATORIAS SE RELACIONAN CON LA APARICION DE ADENOPATIAS:

Micobacterias ambientales

Infecciones fúngicas

Infecciones por VIH

Neoplasia metastásica

Leucemia

Linfoma

Sarcoidosis

Tuberculosis

- Diagnóstico diferencial de nódulos pulmonares únicos o múltiples en pacientes con cáncer previo

MALIGNO: Metástasis. Cáncer de pulmón primario

BENIGNO:

Infecioso: Micosis. Infección micobacteriana. Nocardiosis. Émbolos sépticos

No infeccioso: Nódulos reumatoides. Hamartoma. Carcinoide. Sarcoidosis.

Neumonía organizada criptogénica. Vasculitis

ANALISIS DE LOS HECHOS:

Basado en la historia clínica de la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA Q.E.P.D. procedí a la aplicación del método científico, observando que se trata de una paciente con diagnóstico de presentación tardía de documentación de lesiones pulmonares de origen neoplásico y metastásico de origen primario desconocido, quien venía presentando síntomas respiratorios recurrentes desde el 2016 y en quien se documentaron además hallazgos de enfermedad renal, enfermedad de origen autoinmune y además compromiso cutáneo. Si bien se habían realizado algunos estudios para evaluar los síntomas causantes de los síntomas respiratorios no se realizó la evaluación completa con mayor prontitud como lo ameritaba el caso.

Se observa que el hecho más relevante es la consulta reiterativa por síntomas de compromiso respiratorio tanto de vía aérea superior como de vía aérea inferior, con un hito importante en su evolución desde 2016 cuando aparecen otras condiciones asociadas como el deterioro de función renal que finalmente se confirmó causado por una Glomerulonefritis por complejos inmunes inmunoglobulina A, lesiones cutáneas de Lupus Cutáneo, sospecha de enfermedad autoinmune de base de tipo Enfermedad no Diferenciada del Tejido Conectivo y Síndrome de Sjogren. Durante este periodo sus síntomas respiratorios se tornaron más preponderantes, sin embargo no se realizó un estudio imagenológico del tórax o una valoración pronta por el especialista de enfermedad respiratoria si no hasta el 2019 cuando se identificaron lesiones pulmonares altamente sugestivas de enfermedad metastásica de origen primario no identificado con compromiso pulmonar y ganglionar.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

SE ME PLANTEA EL SIGUIENTE CUESTIONARIO

1. ¿Señale si se puede afirmar que la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, consulto de manera reiterada y de larga data, por síntomas respiratorios, definiéndola como sintomática respiratoria, desde el 19 de noviembre de 2008? Haga un cuadro que indique la fecha de consultas, los síntomas y las conductas clínicas y paraclínicas.

Rta: Al revisar la historia clínica de la paciente en los registros disponibles desde el 19 11 2009 se encuentran datos de varias consultas por síntomas que indican presencia de una rinitis crónica recurrente que incluso fue confirmado por otorrinolaringólogo en consulta del 24 05 2021, además con laringitis crónica e hipoacusia. Dichos síntomas son recurrentes a través de los registros de historia clínica de la paciente. Esta patología causa cuadros de tos y síntomas respiratorios de vías aéreas superiores crónicos y recurrentes como se evidencia en esta historia.

El hito importante en la historia de la paciente es a partir del 25 05 2016 cuando se diagnostica hipertensión arterial y en los estudios de evaluación de documenta una disminución importante de la tasa de filtración glomerular que constituye insuficiencia renal crónica estadio III. A partir de allí concomitantemente aparecen otros síntomas como lesiones cutáneas que se consideraron por parte de dermatología, inicialmente, como manifestaciones de lupus eritematoso sistémico, realizándole unos anticuerpos antinucleares que resultaron en un valor muy elevado; en sus consultas se referencia disnea, pérdida de peso, astenia y episodios de tos con expectoración.

Debido a sospecha de glomerulonefritis rápidamente progresiva asociado a anemia y sospecha de compromiso renal rápidamente progresivo por lupus es hospitalizada en clínica Marly el 29/11/2016 en dicha hospitalización se le realizo transfusión sanguínea, se manejó con metilprednisolona y ciclofosfamida, fue llevado a biopsia renal cuyo resultado reporto: nefropatía mediada por complejos inmunes inmunoglobulina A y necrosis tubular aguda en regeneración. En 2017 la paciente fue valorada en varias ocasiones por dermatología por las lesiones cutáneas previamente informadas, se realizó biopsia de piel que reporto dermatosis inespecífica. Dermatología considera que se trata de lupus eritematoso cutáneo e indica manejo.

En la evaluación por nefrología del 02 05 2018 se solicita concepto de reumatología quien (según lo obtenido de historia clínica, no se cuenta con el reporte de dicho especialista) indica que no es claro el diagnóstico de lupus y considera que se trata de enfermedad no diferenciada del tejido conectivo, anti DNA es negativo con perfil de anticuerpos extractables que sugieren síndrome de Sjogren. Nefrología indica

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

manejo con corticoide oral durante 6 meses y según respuesta se definiría realizar nueva biopsia.

El 12 03 2019 se culmina manejo con esteroides. Durante este periodo reaparece tos expectoración y disnea durante 3 meses. Se realizan baciloscopias en abril y en agosto 2019 las cuales fueron negativas, con gen expert en esputo negativo y espirometría que fue normal. Por indicación de reumatología se realiza TAC de tórax de sept 2019 que reporta: engrosamiento y cambios fibróticos del intersticio peribroncovascular - cicatrices pulmonares apicales derechas con retracción del parénquima - destrucción de vía aéreas con espacios enfisematosos. Múltiples nódulos solidos bilaterales, hacia lóbulos inferiores de hasta 40 mm, no derrames, ante dichos hallazgos es remitida a valoración por neumología que se realiza el 12 07 2019 quien indica que sea valorada por cirugía de tórax y solicita estudios.

Es valorada por cirugía de tórax el 01 08 2019 quien documenta adenopatías cervicales y supraclaviculares y solicita biopsia por aspirado con guja fina de cuello guiado por imágenes. Dicho procedimiento se realiza 30/08/2019 citología acaf ganglio cervical- compensar - servicio anatomía patológica estudio número 09143 – 19 rotulado adenopatía parayugular derecha células medianas atípicas malignas que favorecen compromiso por carcinoma. Ya para el 04/09/2019 la paciente presenta cerca de 1 semana de empeoramiento de síntomas respiratorios con disnea tos expectoración decaimiento por lo cual requirió ingreso hospital universitario san Ignacio, con evolución clínica tórpida al deterioro. Se realizan estudios que evidencian trombosis venosa MM II SS aguda y crónica además de lesiones altamente indicativas de enfermedad metastásica poliestotica a múltiples zonas Oseas y cambios en tomografía de tórax de aumento de extensión de las lesiones pulmonares con consolidación del lóbulo inferior izquierdo. Se realiza manejo antibiótico. 08/09/2019 la paciente fallece.

Definición de paciente sintomático respiratorio: en la población general se considerará sintomático respiratorio a toda persona que presente tos y expectoración de más de 15 días. Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis pueden variar según la edad, estado inmunológico, la presencia de comorbilidades y el órgano afectado, por lo cual, el profesional de medicina podrá definir presunción de la enfermedad frente a una tos persistente sin expectoración.

2. ¿Señale acorde a las historias clínicas, desde que momento la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, consulta por presentar astenia y adinamia y desde que momento por presentar disnea? ¿Qué es la disnea y en que pacientes se presenta? ¿Qué es la astenia y la adinamia?

Rta: Al revisar los registros de historia clínica de la paciente se evidencia que estos síntomas se encuentran en varias de sus consultas a través del tiempo desde el 17 12 2015.

DEFINICION DE DISNEA:

La disnea se define como la sensación de «falta de aire», de una respiración anormal o incómoda con la percepción de mayor trabajo respiratorio que aparece durante el reposo o con un grado de actividad física inferior a la esperada.

La declaración de consenso de la American Thoracic Society define la disnea como una experiencia subjetiva de incomodidad respiratoria que consiste en sensaciones cualitativamente distintivas cuya intensidad es variable. Tal experiencia se debe a interacciones entre múltiples factores fisiológicos, psicológicos, sociales y ambientales, y puede inducir respuestas fisiológicas y conductuales secundarias". La disnea es un síntoma que sólo puede percibir la persona que lo experimenta y por tanto ella misma lo notifica.

CAUSAS DE DISNEA:

1. Enfermedad de origen pulmonar

a) Enfermedad de la vía aérea

- Obstrucción de la vía aérea superior
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Bronquiolitis obliterante
- Fibrosis quística
- Neoplasia traqueo-bronquial

b) Alteración del parénquima pulmonar

- Enfermedad intersticial pulmonar
- Neumonía crónica
- Neoplasia parenquimatosa

c) Enfermedad pleural

- Derrame pleural crónico
- Fibrosis pleural
- Neoplasia pleural

d) Afectación vascular pulmonar

- Hipertensión pulmonar
- Tromboembolismo pulmonar crónico
- Vasculitis con afectación pulmonar
- Malformación arteriovenosa pulmonar

e) Alteración de la pared torácica

- Deformidad
- Neoplasia parietal
- Carga abdominal: ascitis, embarazo, obesidad

f) Enfermedad de los músculos respiratorios

- Trastorno neuromuscular

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

- Fatiga muscular
- Disfunción del nervio frénico

2. Enfermedad de origen extrapulmonar

a) Cardiovascular

- Insuficiencia ventricular izquierda
- Arritmia cardiaca
- Cardiopatía isquémica
- Mixoma
- Enfermedad pericárdica
- Valvulopatía
- Cortocircuito arteriovenoso

b) Metabólica

- Acidosis metabólica
- Disfunción tiroidea

c) Hematológicas

- Anemia
- Hemoglobinopatías
- Linfangitis/linfoma

d) Psicológicas

- Ansiedad/depresión

e) Otros

- Reflujo gastroesofágico
- Masa abdominal
- Falta de entrenamiento
- Mal de altura
- Problema legal/simulación.

Astenia:

1) s. f. Sensación intensa de falta generalizada de fuerza.

2) f. Med. Falta o decaimiento de fuerzas caracterizado por apatía, fatiga física o ausencia de iniciativa.

Obs.: Los términos "astenia", "cansancio", "fatiga" y "debilidad" se usan con frecuencia en forma intercambiable, como si fueran sinónimos.

Adinamia:

1) s. f. Disminución extrema de la actividad muscular, que impide los movimientos del enfermo.

2) f. Med. Extremada debilidad muscular que impide los movimientos del enfermo.

3) Dificultad o ausencia de la iniciación de una acción o un movimiento.

4) Postración completa física y moral, falta o pérdida de la fuerza.

Obs.: En propiedad, el término "adinamia" implica mayor grado de disminución que la simple "hipodinamia".

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

3. ¿Señale si para el día 4 de noviembre de 2016 la paciente consulta, esta vez, refiriendo disnea de medianos esfuerzos y pérdida de peso involuntaria de 5 kg en 2 meses? ¿Señale si en ese momento el peso tomado era de 57 kg, y si tenemos en cuenta que los anteriores eran de 66 kg, había perdido 9 kg? ¿Que implicaba todo lo anterior? ¿Cómo se debía estudiar clínica y para clínicamente esta paciente?

Rta: Ante un cuadro de disnea y pérdida de peso las posibilidades diagnosticas son amplias y extensas, principalmente se debe descartar enfermedades del sistema respiratorio y cardiovascular, infecciosa granulomatosa o micotica y enfermedad neoplásica.

Los exámenes iniciales incluyen: imágenes de tórax (Rx o TAC de tórax), pruebas hematológicas (hemograma, función renal, gasometría arterial, nt- pro bnp, tsh) de función cardiovascular (electrocardiograma o ecocardiograma) función respiratoria (espirometría, pruebas de bronca provocación, capacidad de difusión con monóxido de carbono, ergo espirometría), estudios para descartar infección (baciloscopias, cultivos, tuberculina).

4. ¿Señale cuál fue la evolución de esta paciente en el año de 2016 y 2017? ¿Persistió su sintomatología respiratoria? ¿Se estudió adecuadamente? ¿Como se debía estudiar y que especialidades debían valorarla? ¿Lo anterior se hizo? Explique.

Rta: Durante el 2016 y 2017 la paciente presenta un diagnóstico de HTA, con hallazgo de deterioro de función renal - erc en estadio 3 y un compromiso cutáneo con sospecha de patología autoinmune asociada - posible lupus sistémico con ANAS fuertemente altos sin otros hallazgos. Durante este periodo, además síntomas respiratorios persisten.

Se realizó biopsia de piel que reporto dermatosis no especificada razón por la cual dermatología considero lupus cutáneo.

Se consideró una glomerulonefritis rápidamente progresiva requirió manejo hospitalizado con metilprednisolona y ciclofosfamida, se realizó biopsia renal que descarto nefropatía por lupus sin embargo se documentó un hallazgo de nefropatía por inmunocomplejos IgA y una necrosis tubular aguda en fase de regeneración.

Se realizó un ecocardiograma que reporto: 1. ventrículo izquierdo de diámetros y volúmenes conservados. 2. función sistólica bi-ventricular conservada. 3. disfunción diastólica tipo trastorno de la relajación 4. Cavidades derechas diámetros y volúmenes normales. Sin hipertensión pulmonar. Este no explicaba los síntomas respiratorios de la paciente.

Una paciente con sintomatología respiratoria persistente y recurrente, en el contexto de una paciente con enfermedad renal crónica estadio III, sospecha de enfermedad autoinmune, que requirió manejo con inmunomoduladores y corticoides por una

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

glomerulonefritis rápidamente progresiva, era necesario realizar un estudio más completo al respecto, (referirse al punto 3), y una evaluación por medicina interna y por neumología de forma temprana.

5. Acorde a la historia clínica, señale si para octubre de 2017 la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, fue diagnosticada como lupus eritematoso sistémico, y señale si este diagnóstico cumplió con los parámetros que dictaba la lex artis médica para el momento de los hechos, ¿para arribar a este diagnóstico? Explique. (Tener en cuenta que para el día 7 de diciembre 2017, una patología de la biopsia de piel señala un posible diagnóstico dermatosis inespecífica y que el día 2 de mayo de 2018 se registra la biopsia renal de diciembre 2016 y se registra que la biopsia renal no es compatible con nefritis lúpica y qué es más probable una nefropatía por complejos de inmunoglobulina A).

Rta: El lupus eritematoso sistémico es una patología compleja y con múltiples y variadas manifestaciones debido a que compromete de diferentes formas y grados varios órganos del cuerpo.

Para su diagnóstico a parte de un perfil clínico se requiere cumplir con al menos algunos criterios definidos en las recomendaciones eular /acr 2019. Aunque los síntomas de la paciente y la glomerulonefritis rápidamente progresiva sugerían un lupus eritematoso sistémico los hallazgos de anticuerpos anti DNA y los anticuerpos extractables no coincidían con dicho diagnóstico. Adicional a esto la biopsia renal demostró otro tipo de compromiso renal de dos orígenes y descarto la presencia de lupus. La biopsia cutánea reporto dermatosis inespecífica y el diagnóstico clínico final de dermatología fue de un lupus cutáneo no un lupus sistémico. La valoración de reumatología finalmente considero que no se trataba realmente de un lupus sino de una enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. En conclusión, se realizó una evaluación diagnostica adecuada para descartar la presencia de lupus sistémico y nefropatía lúpica.

6. Señale si se puede afirmar que la Historia clínica de la NUEVA EPS VIVA 1 A, registra que para el 6 de agosto de 2018 la paciente esta sintomática respiratoria y para el día 26 de febrero de 2019 en cita en la UT VIVA 1A sede Bogotá Marly, el motivo de consulta era por los cuadros de tos recurrentes que empeoraban en la noche de varias semanas de evolución; El último episodio en enero 16 del 2019? ¿Señale si hasta este momento en alguna de las consultas y respecto de su sintomatología respiratoria, se tomaron las medidas clínicas, para clínicas y de remisión que el caso ameritaba? Explique su respuesta.

Rta: En lo disponible de la historia clínica se documenta varias consultas por síntomas respiratorios incluso desde antes de la fecha referida de agosto 2018.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

Aunque algunos de esos síntomas pudieran atribuirse a su cuadro ya diagnosticado previamente de rinitis y laringitis crónica, desde 2016 y por factores ya referidos presenta síntomas que ameritaban un estudio más profundo, además de una valoración temprana por la especialidad de neumología como se ha descrito en el numeral 3. En consulta de enero 2028 medicina interna no considero realizar dicha evaluación. Se realizaron baciloscopias de esputo seriadas que al ser negativas y con la persistencia de síntomas requerían avanzar en estudios más especializados buscando las causas de los mismos. Ante los síntomas de la paciente una imagen torácica hubiese sido de gran ayuda para decidir tempranamente realización de estudios histopatológicos de la vía aérea por broncoscopia o por biopsia percutánea.

7. ¿Qué estudios clínicos y paraclínicos se deben hacer en pacientes con persistencia y reiteración de síntomas respiratorios? ¿Señale si estos estudios se hicieron en esta paciente? ¿Era la paciente sintomática respiratoria? ¿Desde cuándo lo era? ¿Se estudió de manera adecuada? Explique.

Rta: La presencia de síntomas respiratorios recurrentes se presentaba desde hacía varios años en la paciente, según los datos de la historia clínica disponibles. Los síntomas respiratorios se hicieron más significativas desde el 2016, coincidiendo con la definición de paciente sintomático respiratorio. Se realizaron baciloscopias de esputo como parte del estudio diagnóstico pero no se realizó un estudio más profundo y completo que incluye imágenes de tórax, cultivos para diferentes organismos entre ellos tuberculosis, pruebas hematológicas y posiblemente una broncoscopia con lavado y biopsia o una biopsia pulmonar según los hallazgos que se evidenciarían en una imagen torácica.

8. Señale y califique las consultas realizadas los días 12 de abril de 2019 y 11 de junio de 2019, indicando las causas de consulta, los hallazgos principales en la anamnesis y en el examen físico, los diagnósticos y la toma de conductas. ¿Qué conductas se tomaron para con esta paciente y si las mismas fueron oportunas y suficientes?

Rta: 12/04/2019. Médico general. María Judith Ramírez calvo. 3 meses de tos con expectoración disnea disfgia. Cuadro de 4 días de disuria sin hematuria solicita BK. Espirometria. Considera itu inicia antibiótico 7 días más ketotifeno

27/05/2019. Nefrología Alberto duran palmar, sin mayores cambios. Continúa cloroquina y losartan.

11/06/2019 - médico general Bello Villarraga Diana Patricia. Antecedente de LES y de erc g4 a2- nefropatía IgA ,en control por nefrología, Sx de Sjogren en control por reumatología quien la valoro hace un mes dio orden de TAC con medio de contraste y tiene cita con neumología el día 12 de julio del 2019. En la actualidad asintomática

de vista cardiovascular. En manejo antiproteinurico con losartan 50x1. Niega antecedente oposicional. Ingresa con:
Espirometria del día 4 de junio del 2019: normal
Baciloscopias 1 y 3 muestras de abril del 2019: negativas
Tiene pendiente tomografía de tórax. Se solicita valoración por neumología.
Creatinina para TAC de tórax con contraste

En este caso considero que hubo demora y falta de una evaluación más exhaustiva debido a los siguientes aspectos:

Si bien ya para esa época era claro que la paciente no presentaba lupus, era claro que presentaba una patología autoinmune que por las características orientaba más a una enfermedad mixta del tejido conectivo / síndrome de Sjogren, además era una paciente que recientemente había completado un tratamiento con corticoides orales y sistémicos además de inmunomodulador - ciclofosfamida para nefropatía por inmunocomplejos IgA.

Todo esto obligaba a descartar una infección por micobacterium tuberculosis como primera posibilidad. Las baciloscopias negativas no son suficientes para descartar dicha patología ya que en paciente con este perfil clínico puede presentar baja carga bacilar en el esputo y no alcanzar para ser vistas en el microscopio de luz convencional, se requería realizar pruebas moleculares en esputo y cultivo en esputo para mtb (realizadas en agosto de 2019) incluso si esta pruebas fueran negativas, como en efecto resultaron, debía llevarse a un estudio más exhaustivo por broncoscopia con lavado bronco alveolar y biopsia transbronquial o incluso biopsia pulmonar, a decidir según los hallazgos de una imagen torácica temprana. Incluso en este caso una radiografía de tórax PA y lateral que es un estudio rápido y fácilmente disponible habría sido de gran utilidad, si se hubiese realizado de forma oportuna.

9. ¿Señale que arroja la TAC DE TORAX tomada el día julio 4 de 2019 e indique si este es compatible con qué clase de patologías? ¿Ameritaba estudio inmediato e integral y valoración y manejo inmediato con neumólogo? Explique por qué y señale si esto se hizo con esta paciente de manera oportuna.

Rta: En la historia clínica se reporta el siguiente informe de tomografía:

04/07/2019 tac de tórax simple: pulmones de volumen simétrico y vascularización normal, engrosamiento y cambios fibróticos de intersticio peri bronquial. Cicatriz pleuropulmonar apical derecha asociada retracción del parénquima. Algunas áreas focales destrucción de las vías aéreas configurando espacios enfisematosos. Múltiples nódulos solidos bilaterales de predominio hacia los lóbulos inferiores que alcanzan hasta 40 mm de diámetro. Árbol bronquial central de calibre y distribución normal, calcificación de los anillos traqueales inferiores y los bronquios

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

segmentarios. Prominencia del tronco de la pulmonar calcificación y ensanchamiento del arco aórtico. Dilatación de cavidades ventriculares. No hay derrames ni masas en el mediastino. En la base del cuello se observó tiroides aumentado de volumen, nódulo ístmico mixto, de 45 mm. Cambios degenerativos en columna torácica. Opinión: 1. EPOC. 2. nódulos pulmonares bilaterales (metastásicos). 3. nódulo tiroideo. Aunque los hallazgos son altamente consistentes entre otros con patología neoplásica metastásica se requiere una evaluación pronta e integral por especialista en enfermedades respiratorias para definir los estudios paraclínicos a realizar de forma oportuna y rápida, esto debido a que con la confirmación diagnóstica histológica y los marcadores moleculares además de los estudios de extensión podría considerarse ofrecer algún tipo de terapia oncológica terapéutica o paliativa o definir en conjunto con la familia y médicos tratantes la posibilidad de realizar solo manejo paliativo.

10. ¿Señale si la paciente fue valorada por primera vez por neumología solo hasta el día 12 de julio del 2019, con un peso de 57 kg en dónde se hace el diagnóstico de Disnea y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica no especificada? ¿Señale si la anterior valoración por el especialista fue completa y perita o idónea, teniendo en cuenta la evolución de sus síntomas respiratorios y el resultado de la TAC DE TORAX? ¿Fue adecuado y suficiente el diagnóstico y la toma de conductas? Explique.

Rta: Considero que el diagnóstico y conducta del neumólogo que evaluó a la paciente estuvo acorde a los resultados del tac de tórax y lo referido en la historia clínica.

11. Señale si para el día 16 de noviembre de 2016 la paciente señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, consulta con Laura Viviana Medina Vargas nutricionista y su motivo de consulta era la pérdida de peso, ¿dado que el peso para ese momento la de 56 kg? ¿Cuál fue el diagnostico emitido y como se asocia este estado nutricional a su sintomatología y hallazgos de la TAC DE TORAX? Explique.

Rta: 16/11/2016: nutricionista Laura Viviana Medina Vargas. _Antropometría peso usual: 63 kg peso actual: 56 kg estatura: 151 cm IMC: 24.56 kg/mt2 peso ideal: 55 kg pérdida de peso = 11% (moderado) laboratorios NU: 34.8 mg/dl urea: 74 mg/dl creatinina: 1.68 mg/dl

Al examen físico se observan signos de desnutrición, palidez cutánea, delgadez generalizada, poca reserva de tejido muscular, pérdida de fuerza muscular. Refiere que desde abril se ha sentido mal en general, con inapetencia, falta de energía, fatiga. Se realiza anamnesis alimentaria encontrado ingesta mínima de calorías y

nutrientes. Come en pequeñas cantidades. Tiene establecidos horarios para la alimentación. No realiza actividad física.

Dx nutricional: 1. desnutrición proteico calórica análisis paciente que presenta desnutrición proteico calórica, con signos visibles de desnutrición, pérdida de peso del 11%. Quien requiere iniciar suplementación nutricional con el fin de mejorar estado nutricional actual y evitar complicaciones asociadas a la desnutrición.

No es posible definir una asociación entre el diagnostico nutricional del 2016 y los hallazgos topográficos ya que la tomografía se realizó en 2019, casi dos años de diferencia. Lo ideal era contar con imágenes de tórax de dicha época.

12. ¿Señale si el día 29 de noviembre de 2016 da comienzo la historia clínica número 20 31 71 05 de María del Carmen Rodríguez Mayorga realizado en las instalaciones de la clínica de Marly por el médico HILDEBRANDO LEGUIZAMÓN S.? ¿Señale si la historia clínica realizada por este médico es insuficiente, no es idónea y es incompleta? ¿Explique y señale si según la misma historia clínica, la enfermedad actual de la paciente se resume en la palabra concepto? ¿Señale si esto es adecuado?

Rta: Considero que la historia realizada por el medico Hildebrando Leguizamón en la fecha mencionada cumple con lo necesario para una evaluación direccionada al diagnóstico y gravedad de su patología renal.

13. ¿Explique cuál es la importancia que tiene hacer una historia clínica completa y adecuada en la consecución de un diagnóstico médico adecuado, orientado, idóneo? Señale si la revisión por sistemas realizada a la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ mostró que la paciente dormía y comía mal, que se encontraba depresiva, ¿que presentaba náuseas sin vómito y que había perdido 10 kg en 2 meses? ¿Señale además si para el día de la consulta el peso de la paciente era de 51 kg y en el examen físico se describe como emaciada y entonces explique, qué patologías causan una pérdida de peso y emaciación, de la envergadura del que presentaba la paciente señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, para el momento de esta valoración?

Rta: La historia clínica de todos los pacientes debe ser lo más completa posible debido entre otras razones a que se debe propender por un manejo integral del paciente, con evaluación del posible compromiso más allá del órgano afectado, además algunos de los síntomas o signos anotados pueden estar relacionados o no con la condición patológica marcadora u otra patología subyacente que puede estar contribuyendo a la morbilidad.

Son muchas y amplias las causas de pérdida de peso significativa como la de la paciente que aunque podían estar relacionadas con los diagnósticos hasta ese

momento también podría haberse debido a un proceso oculto subyacente que estuviera contribuyendo a dicha pérdida.

Es de anotar que la pérdida de peso no explicada por si sola puede ser una manifestación de cáncer subyacente, además de infecciones por micobacterias, hongos, enfermedades autoinmunes y múltiples patologías.

14. En esta consulta se hizo el siguiente análisis: Paciente mayor con cuadro de vasculitis sistémica secundario a probable lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis rápidamente progresiva y anemia severa y compromiso de su estado general. ¿Señale si el anterior análisis es suficiente? ¿Si se interrogó y re interrogó a la paciente para determinar lo que le sucedía?

Rta: Acorde a la historia clínica disponible considero que para el momento sería lo más relevante para determinar el plan a seguir. No estoy de acuerdo con la clasificación de grave para el grado de anemia.

15. ¿Señale si a la paciente en algún momento, se le confirmo diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas y de qué manera? Explique.

Rta: Para la fecha de la hospitalización el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico era una sospecha, se descartó con los resultados posteriores de anticuerpos anti DNA, el resultado de biopsia renal y el concepto de reumatología

16. ¿Tenía la paciente señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, para el día 29 de noviembre de 2016, alguna indicación para hospitalizarla? Explique.

Rta: La paciente para dicha época presentaba hallazgos clínicos y paraclínicos que sugerían una enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico con exacerbación y compromiso renal - hematológico y posiblemente cutáneo. Con desarrollo de hallazgos que sugerían glomerulonefritis rápidamente progresiva con hipertensión, hematuria, deterioro progresivo de función renal. Entre las posibilidades de diagnóstico para este tipo de patología incluye mediado por anticuerpos anti-membrana basal glomerular - mediado por inmunocomplejos - sin depósitos de inmunoglobulinas o pauci-inmune y combinación de los tipos 1 y 3. Ante la sospecha de que la causa fuese una vasculitis autoinmune era indispensable manejo hospitalario para descartar causas, lograr adecuada clasificación de la enfermedad y definir la conducta que en este caso serían inmunomoduladores sistémicos a dosis altas ya que de no tratarse adecuadamente este tipo de patología puede llegar incluso a causar falla renal de estadio avanzado y requerir diálisis.

17. ¿Cuáles eran los diagnósticos para la hospitalización? ¿Cuáles fueron las conductas desplegadas? ¿Señale si las anteriores eran pertinentes y congruentes con el estado clínico de la paciente y con los antecedentes respiratorios?

Rta: Paciente ingreso a clínica Marly para diagnóstico y manejo de glomerulonefritis rápidamente progresiva. Se indicó manejo con metilprednisolona y ciclofosfamida. Recibió transfusión de unidades de glóbulos rojos empacados. Se solicitó biopsia renal percutánea, considero que aunque se solicitó una radiografía de tórax no se reporta que haya sido realizada o interpretada. Estoy de acuerdo con la conducta general

18. ¿La paciente tenía indicación de ser transfundida (téngase en cuenta que la paciente para mayo tenía hemoglobina de 13)? ¿Cuál era? ¿Se transfundió esta paciente ordenada por el medico HILDEBRANDO LEGUIZAMÓN? ¿Existe en la historia clínica consentimiento de la paciente para esta transfusión?

Rta: 09/12/2016 hb 9.59. Hcto 26. Leucocitos 4600. Plaquetas 135000. En la evolución del 13/12/2016 se reporta una Hb 9.59 y hcto 30. Sin embargo este grado de anemia no presenta una indicación clara para realizar transfusión de hemoderivados. En lo disponible de la historia clínica no se evidencia consentimiento para transfusión.

19. ¿Señale si en esta hospitalización, a la paciente señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, se le tomó una muestra de biopsia renal para realizarle estudios, misma para la que no medio consentimiento informado?

Rta: Se realizó biopsia renal percutánea para estudios histopatológico el 02 12 2016. No se encuentra en lo disponible de la historia clínica consentimiento informado.

20. ¿Señale si es cierto afirmar que la paciente señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, no recibió valoración médica durante los días 30 de noviembre, 1 de diciembre y 2 de diciembre de 2016? ¿Y que a la paciente se le dio salida el día 3 de diciembre de 2016 sin que mediara valoración alguna por médico, pero si se deja claro, sin embargo, en fórmulas y recomendaciones se deja claro que por concepto de manejo intrahospitalario con nefrología adeudan la suma de 1800000 pesos?

Rta: Los datos de la historia clínica disponibles al momento son insuficientes para responder al respecto.

21. ¿Señale si las historias clínicas reflejan que la paciente señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, fue valorada nuevamente el día 13 de diciembre de 2016 por el médico HILDEBRANDO LEGUIZAMÓN y que en esta

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

consulta el examen físico se limitó a la toma de signos vitales y a escribir que la paciente se encontraba pálida y emaciada? ¿Señale si se tomó alguna conducta terapéutica o de diagnóstico, de importancia e impacto en el estado de la paciente? ¿Se debían tomar y cuáles?

Rta: En dicha consulta se refiere en la historia que la paciente informa hematoquezia y estreñimiento. Reporta Hb 9.59. Hcto 30. Indica manejo con sulfato ferroso. Prednisolona. Esomeprazol. Solicita endoscopia digestiva alta y baja. Estoy de acuerdo con la solicitud y conducta.

22. ¿Señale si la paciente vuelve a ser vista por este médico en consulta del 18 de enero de 2017 en la cual se describe una endoscopia de vías digestivas altas que muestra candidiasis esofágica y un pólipo del fondo gástrico? ¿Señale si la candidiasis es una enfermedad oportunista, que es común en pacientes inmunocomprometidos, entre ellos los que cursan con cáncer? ¿Explique y señale si en el caso de la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, se debía sospechar la presencia de cáncer y desde hace cuánto y por qué?

Rta: En la historia se reporta en la consulta del 21/11/2016 el resultado de una endoscopia de vías digestivas con moniliasis esofágica, en lo revisado de la historia clínica no se observa informe oficial de la endoscopia. Se revisa reporte de biopsia **29/12/2016**: (serpat - protocolo 15884-16) Dx: gastritis crónica activa superficial - Helycobacter Pylori positivo escaso- negativo para malignidad. No encuentro reporte de 18/01/2017 de endoscopia digestiva.

La flora habitual de tracto digestivo y genitourinario contiene numerosas especies de cándida. La población general sana presenta diferentes especies de cándida, entre ellas la cándida albicans es la más frecuente y con mayor capacidad de adhesión a mucosas y a superficies. También es la especie más frecuente en sujetos inmunosuprimidos e inmunocompetentes, aparece en mucosa oral de 30 – 45% de adultos sanos y del 50-65% de portadores de prótesis dentales extraíbles, cerca de 90% de pacientes con leucemia en tratamiento con quimioterapia y en el 95% de paciente con infección VIH. El número de pacientes que presentan infecciones clínicas es bajo en comparación con el número de portadores sanos. En portadores sanos la cándida albicans se encuentra con mayor frecuencia en la lengua, mejilla y paladar.

Existen factores biológicos que pueden alterar la capacidad defensiva del organismo y que la cándida albicans se transforme en patógena. La cándida albicans patógena puede provocar infecciones localizadas y limitadas a las superficies y/o mucosas como vulvo – vaginitis, bucofaringitis, esofagitis; o

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

presentar formas invasivas de manera local o sistémica (– sistema nervioso central: meningitis y otras infecciones del sistema nervioso central. – infecciones cardio-respiratorias: endocarditis, neumonía, empiema, etc. – abdominales y urinarias: peritonitis, candidiasis hepato-esplénica o candidiasis diseminada crónica, infecciones del tracto urinario, etc. – otros: endoftalmitis, infecciones osteoarticulares, etc.). Determinadas situaciones pueden predisponer a las infecciones invasivas por *Candida albicans*, no obstante suelen suceder en pacientes que han presentado candidemia (habitualmente pacientes inmunosuprimidos o que se encuentran ingresados en UCI) la candidiasis sofágica y la esofagitis candidiasica son infecciones invasivas secundarias a *Candida albicans*. Su prevalencia diagnosticada mediante endoscopia digestiva alta va entre 0.77^a 2.4%. Se han descrito otras especies de *Candida*. La esofagitis candidiasica afecta con mayor frecuencia a sujetos inmunodeprimidos (principalmente pacientes con infección VIH o con neoplasias malignas). También puede aparecer en individuos sanos sin factores predisponentes.

Factores que predisponen a la infección candidiásica

Alteraciones orales:

- Características de la saliva. Cantidad: con la sequedad oral disminuye la saliva, disminuyendo también su acción limpiadora. Saliva ácida.
- Comisuras bucales húmedas.
- Displasia epitelial oral, xerostomía.
- pH, temperatura, etc.
- Prótesis dentales extraíbles: el material acrílico es colonizado con facilidad por la CA. Además, entre la prótesis y la mucosa se establece un microclima anaerobio que favorece que la CA se transforme en patógena. Algunas prótesis traumatizan la mucosa, facilitando la aparición de formas invasivas local o sistémicamente.
- Caries, mala higiene bucal, maloclusión, etc.

Alteraciones digestivas y dietéticas:

- Malnutrición, malabsorción gastro-intestinal, déficit de hierro, ácido fólico y vitaminas (producen alteraciones en las mucosas y disminución de la inmunidad celular), dieta rica en carbohidratos.

Alteraciones endocrino-metabólicas:

- Diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, embarazo, etc.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

Alteraciones inmunitarias:

- Inmunodepresión (primaria o adquirida): infección por VIH, leucemias, otras neoplasias, diabetes mellitus, edad (niños y ancianos), etc.

Edad:

- Ancianos*: su flujo salival está disminuido y carece de lisozimas, lactoferrinas y citoquinas salivares. Además, es frecuente que consuman fármacos, alguno de los cuales podría inducir la reducción del flujo salival.
- Niños: parece existir una inmunodepresión secundaria a inmadurez del sistema inmunitario. Además, los niños que utilizan chupete durante períodos menos prolongados están colonizados por la CA con mayor frecuencia que la de los niños que lo usan más tiempo. Parece que podría guardar relación con el reflejo de succión y el poder protección de la saliva.

Fármacos (alteran la flora normal, permitiendo la proliferación de CA):

- Corticoterapia (sistémica o en aerosol), antidepresivos tricíclicos, anticonceptivos orales, diuréticos, fármacos inmunosupresores, quimioterapia antineoplásica, antibioterapia, etc.

Otros:

- Pacientes con síndrome de Sjögren, xerostomía post-radiación, etc.

Factores que predisponen a formas invasivas y Esofagitis Candidiasica

- Neutropenia.
- Ulceraciones de la mucosa de la orofaringe o el tracto digestivo secundarias a fármacos citotóxicos.
- Tratamiento sistémico o inhalado con corticosteroides.
- Utilización de catéteres intravenosos, nutrición parenteral (Unidades de Cuidados Intensivos).
- Neoplasias malignas.
- Antibioterapia.
- Enfermedades metabólicas crónicas (diabetes mellitus, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo). – Alcoholismo crónico.
- Edad avanzada.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

– Factores de riesgo relacionados más específicamente con la EC: vagotomía previa, inhibición potente de la secreción ácida gástrica (omeprazol, etc.)

23. ¿Señale como evolucionó la paciente acorde a consultas de los días 13 de febrero 2017 y nuevamente el día 22 de marzo de 2017? ¿Señale si en esta última consulta, se señala que la paciente come poco y que se encuentra decaída? ¿Señale si se tomó alguna conducta terapéutica o de diagnóstico, de importancia e impacto en el estado de la paciente? ¿Se debían haber tomado? Explique.

Rta: Según los datos obtenidos de historia clínica disponible:

13/02/2017: continúa manejo indicado. Diuresis y deposición normales. En esta consulta: dolor en rodilla izquierda. Paraclínicos del 09/02/2017 uroanálisis microhematuria. Colesterol total 232. Hb 11.3 vcm 86.

En examen físico - reporta una encarnada grueso artejo derecho.

Manejo: omeprazol 20 mg una al día. Prednisolona x 5 mg tomar media tableta por 1 semana. Vitamina D.

22/03/2017: continuo tratamiento indicado duerme poco por dolor en rodilla izquierda. Va a ser valorada por ortopedia. No síntomas digestivos. Tto prn 2.5 mg x 1 semana vitamina d 2000 x1. Omeprazol 20 mg x1. Orina normal. No edemas. No disnea. Laboratorios 16/03/2017: VIH negativo. creatinina 1.2. ácido úrico 6.2. Glucosa pre 93%. Considera dolor neuropático – insomnio.

Dx hematuria recurrente persistente por gln proliferativa mesangial. Se suspende prednisolona. Amitriptilina. Solicita electromiografía (se realizó 14/09/2019) y rmn de columna lumbosacra.

Según la condición de la paciente y los hallazgos informados en la historia clínica se realizaron las conductas y se solicitaron los estudios necesarios.

24. ¿Señale acorde a la historia clínica de la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, si el resultado de la patología renal mediante biopsia tomada, era compatible con lupus? ¿Qué reporto el resultado de esta biopsia? ¿Señale si dentro de las principales causas de necrosis tubular aguda está la reacción a transfusiones sanguíneas? ¿Lo anterior le había sido advertido al paciente previo a las trasfusiones sanguíneas?

Rta: Se encuentra en la historia clínica el siguiente reporte de biopsia renal:

02/12/2016: biopsia renal percutánea reporte de histopatología (fundación Santa Fe - informe q2016020424)

Diagnostico:

Biopsia renal necrosis tubular aguda en regeneración. Nefropatía medida por complejos inmunes con depósitos de IgA.

Parece existir dos lesiones concomitantes. De base una nefropatía por IgA sin signos importantes de actividad o progresión con fibrosis intersticial mínima y una necrosis tubular aguda de etiología no definida en fase de regeneración la cual podría estar relacionada con isquemia o toxicidad.

No hay vasculitis en la muestra, el reporte de histopatología descarta lupus eritematoso sistémico como causante del daño renal de la paciente.

La necrosis tubular aguda es la manifestación histológica de una falla renal aguda. Tiene múltiples y variadas causas. Sin embargo, la transfusión sanguínea que recibió la paciente no es un factor a tener en cuenta ya que el cuadro clínico agudizado que obligo a hospitalizar a la paciente inicio previamente a la realización de la misma y aunque no contamos con la historia de la hospitalización en la clínica Marly no se refiere ningún dato en la historia clínica que sea consistente con una reacción transfusional como causante de dicha lesión.

Al hablar de las causas de lesión renal aguda podemos dividir las en varios grupos:

1. causas pre renales:

- hipovolemia
- disminución de gasto cardiaco
- disminución de volumen circulante (falla cardiaca congestiva, falla hepática)
- deterioro en la autorregulación renal (por aines, por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de receptor de angiotensina, ciclosporina)

2. Intrínsecas:

- glomerulares: glomerulonefritis aguda.
- tubulares e intersticiales: isquémica, sepsis o infección, nefrotóxicas (exógenas: medios de contraste, aminoglucósidos, cisplatino, anfotericina b, inhibidores de bomba de protones, aines. Endógenas: hemólisis, rhabdomiólisis, mieloma, cristales intratubulares)
- vasculares: vasculitis, hipertensión maligna, síndrome hemolítico urémico, púrpura trombótica trombocitopénica.

3. post renal:

- vejiga: obstrucción del flujo.
- obstrucción bilateral de los uréteres u obstrucción unilateral de riñón único funcional.

25. ¿Señale si para el día 1 de agosto de 2019 la paciente fue valorada en MEDERI, por cirugía de tórax, (medico Juan Pablo Villate), quien solicito Bacaf de ganglio y revisara imágenes con radiólogo institucional? ¿Señale si lo anterior era urgente realizarlo? ¿Hasta cuándo se hizo? ¿Y diga si esto fue oportuno?

Rta: Al revisar los documentos disponibles de la historia clínica encontramos:

01/08/2019. Cirugía de tórax. Juan Pablo Villate León. Es remitida para valoración por neumología. Cuadro de 4 meses con hemoptisis. TAC de julio con engrosamiento y cambios fibroticos del intersticio, con cicatrices apicales derechas con retracción del parénquima y múltiples nódulos solidos bilaterales hacia lóbulos inferiores de hasta 40 mm. No derrames. No fiebre. Pedida de 3 kg en los últimos 20 días. Exposición a estufa de carbón. No tabaquismo.

Documenta al examen físico adenopatías cervicales y supraclaviculares izquierdas solicita biopsia por acaf de cuello y revisara imágenes con radiólogo institucional.

30/08/2019 citología acaf ganglio cervical- compensar - servicio anatomía patológica estudio número 09143 – 19_rotulada adenopatía parayugular derecha células medianas atípicas malignas que favorecen compromiso por carcinoma

La solicitud del cirujano de tórax está acorde a lo requerido para el estudio diagnostico en estos casos. Lo ideal es que se hubiese contado con ese resultado lo más pronto posible ya que el tiempo de diagnóstico es un factor importante en este tipo de patologías. Lo ideal es que una valoración por cirugía de tórax y por neumología se hubiesen realizado en un periodo más temprano de la enfermedad de la paciente, debido a que al momento que se remitió a la valoración por estas especialidades la enfermedad de la paciente se encontraba ya en un estadio avanzado con pocas probabilidades terapéuticas y alta probabilidad de tener el desenlace que se obtuvo.

26. Señale si el día 30 de agosto de 2019, se le realizó una biopsia de cuello o ganglios, el resultado de esta biopsia se entregó el día viernes 5 de septiembre de 2019 es decir, tres días antes del fallecimiento de la señora MARÍA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA (Q.E.P.D.). ¿El estudio señala la existencia de carcinoma de origen pulmonar? ¿Fue oportuno este estudio?

Rta: La citología de aspirado por aguja fina del ganglio cervical reporta que favorece la presencia de un carcinoma, no identifica el tipo ni el origen de su patología neoplásica maligna. Para definir el tipo y origen debe realizarse unas pruebas de inmunohistoquímica y de marcadores moleculares a la muestra histológica, lastimosamente la paciente presento un deterioro agudo sobreagregado a su condición que evoluciono tórpidamente y hacia el fallecimiento lo que no permitió avanzar en la clasificación del diagnóstico. Es importante anotar que el 05/09/2019 el servicio de radiología intervencionista del hospital San Ignacio realizo una biopsia pulmonar percutánea guiada por imágenes, de la cual no se cuenta con el reporte de resultado en los documentos de historia clínica enviada.

Más allá de la posibilidad de haber realizado un diagnostico histopatológico y molecular completo del tipo de cáncer de la paciente, al momento de la hospitalización en el hospital San Ignacio y con los datos de estudios realizados en dicha institución el hallazgo de patología oncológico fue tardío ya que se trataba de

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

una enfermedad polimetastásica con un pronóstico ominoso y sin posibilidades de intervención terapéutica solamente manejo paliativo.

27. ¿Señale al despacho las falencias, demoras, tardanzas e impericias que se sucedieron en la atención de la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, según los registros de todas y cada una de las historias analizadas?

Rta: Desde lo obtenido de la historia clínica se observa que la principal falla en la atención de la paciente fue no realizar una adecuada y completa evaluación temprana de los síntomas respiratorios crónicos reportados, falto una remisión oportuna y temprana a especialistas del aparato respiratorio para su evaluación.

En toda la historia antes de la toma del TAC de tórax de julio de 2019 solo hay referencia a la realización de una radiografía de tórax en la consulta del 29/11/2016 (3 años antes), habiendo referido síntomas respiratorios recurrentes durante varios años además habiendo recibido manejo con medicamentos inmunomoduladores e inmunosupresores, presentar un compromiso renal por nefropatía por inmunocomplejos, presentar un lupus cutáneo y ante la sospecha de patología autoinmune de base probablemente un Sjogren vs enfermedad no diferenciada del tejido conectivo considero que la remisión a especialidades del aparato respiratorio y el estudio de causas de síntomas respiratorios crónicos se inició de forma tardía y cuando la condición de la paciente se encontraba muy avanzada.

28. ¿Señale si la señora MARÍA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA (Q.E.P.D.), el día 4 de septiembre ingreso al HOSPITAL DE SAN IGNACIO, en qué condiciones ingreso? ¿Estaba crítica? ¿Como evoluciona? ¿Cuál fue la causa o causas de su muerte? Explique.

Rta: Según la información en la historia clínica se obtiene que la paciente ingreso al hospital San Ignacio con cuadro de alta sospecha de patología neoplásica maligna con compromiso metastásico a varios campos de ambos pulmones, además se documenta presencia de una neumonía como el factor precipitante del deterioro agudo y la posibilidad alta de una embolia pulmonar asociada lo que se infiere por la presencia documentada de trombosis venosa aguda y crónica recanalizada de miembro inferior derecho, además de compromiso metastásico poliestotico. En este contexto la paciente evoluciona tórpidamente como es esperado en estos casos, falleciendo durante la hospitalización.

Según los datos de la historia clínica se puede inferir que la paciente falleció por un cuadro de alta sospecha de embolia pulmonar - TVP aguda y crónica recanalizada - neumonía adquirida en comunidad grave - enfermedad neoplásica maligna de origen a determinar con metástasis pulmonares múltiples y metástasis óseas poliestoticas.

29. ¿Señale si las actividades de diagnóstico realizadas en la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, fueron tardías, inoportunas y no haber desplegado las actividades de diagnóstico y de tratamiento de manera temprana incidió en la muerte de la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA? ¿Si se hubiera diagnosticado de manera oportuna que pronóstico y sobrevida hubiese tenido? Explique.

Rta: Pienso que la principal actividad de diagnóstico de la paciente debió ser realizar unos estudios de imágenes y de evaluación de síntomas respiratorios más tempranamente e incluso una remisión más temprana a especialista en enfermedad respiratoria ya que esto hubiese podido permitir detectar una enfermedad oncológica en etapas más tempranas. Creo que además ante el cuadro clínico y el hallazgo de una candidiasis esofágica y un pólipo gástrico hubiese sido primordial la valoración por un especialista en enfermedades digestivas para definir si se requerían estudios más profundos o un seguimiento endoscópico u otras evaluaciones.

30. ¿Qué tipo de cáncer tenía la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, cual es la fisiopatología de estos tumores, en qué momento son curables o tienen buen pronóstico y sobrevida, en su tratamiento? ¿Señale además si a la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA, se le vulnero su derecho a un diagnóstico oportuno, temprano y esto incidió determinantemente en su muerte?

Rta: Con los datos disponibles de la historia clínica no se puede definir cuál era el origen de la patología neoplásica maligna de la paciente, solo podemos inferir que se trataba de una patología oncológica maligna con metástasis múltiples pulmonares y óseas y con múltiples comorbilidades concomitantes.

En cualquier tipo de patología oncológica, con estos hallazgos el estadio es avanzado en un grado IV que es el máximo grado de severidad y donde no hay opciones disponibles de manejo curativo solamente paliación. Considero que se falló en un diagnóstico más temprano y oportuno con un pronóstico que hubiese sido diferente.

31. ¿Desde qué momento debía haberse diagnosticado la señora en el tiempo? Explique.

Rta: La medicina en una profesión de medios, no de resultados, no es posible garantizar en que tiempo debía haberse hecho el diagnóstico. Lo que si debe garantizar un profesional de medicina es poner a la disposición todos los medios tecnológicos disponibles a su alcance para lograr dicho diagnóstico de forma oportuna.

CONCLUSIONES

Atendiendo el estudio de la historia clínica de la señora MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ MAYORGA Q.E.P.D., y el análisis realizado, se concluye de manera general, que:

- 1.-** Es claro que la paciente falleció por complicaciones derivadas de patología oncológica avanzada polimetastásica de origen no claro.
- 2.-** Considero que la falla a la lex artis está basada en la falta de oportunidad en la solicitud de los exámenes, así como la no realización de los estudios necesarios encaminados a determinar de manera temprana el proceso oncológico, lo que pudo influir en la no detección temprana de su condición oncológica.
- 3.-** Habría sido ideal una valoración más temprana por parte de un especialista en enfermedades respiratorias durante el tiempo de desarrollo de sus síntomas, así como la indicación oportuna de métodos diagnósticos idóneos como Rx y TAC de tórax.

ANEXOS

Con este dictamen pericial, estoy anexando mi hoja de vida y copia de documentos que me sirvieron de soporte para la elaboración del dictamen.

DECLARACIÓN JURAMENTADA: declaro bajo juramento que el presente informe es independiente y corresponde a mi real convicción profesional, así como también, que toda la información es la contenida en la historia clínica que se me puso de presente.

GLOSARIO:

HIPOACUSIA: es un trastorno sensorial que consiste en la incapacidad para escuchar sonidos, y que dificulta el desarrollo del habla, el lenguaje y la comunicación. Puede presentarse en forma unilateral, cuando afecta a un solo oído, o ser bilateral cuando ambos oídos están afectados.

NEFROPATIA HIPERTENSIVA: se refiere a un trastorno dañino del riñón causado por una persistente elevación de la presión arterial.

PRUEBAS ANAS: La prueba de anticuerpos antinucleares es un análisis de sangre que busca detectar anticuerpos antinucleares en la sangre.

TULUÁ VALLE DEL CAUCA

Cra 34 # 25-40 Contacto: 311 655 3132- 321 567 4724

perimedicaldelvalle@gmail.com

www.perimedicaldelvalle.com

PRUEBAS ANTI DNA: La prueba de detección de anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA) se emplea para diagnosticar el lupus eritematoso sistémico en personas con signos y síntomas compatibles con la enfermedad y con un resultado positivo en la prueba de detección de anticuerpos antinucleares (ANA).

ENDOSCOPIA: es una técnica o procedimiento diagnóstico, de la rama de la medicina, que consiste en la introducción de una cámara o lente dentro de un tubo o endoscopio a través de un orificio natural, una incisión quirúrgica o una lesión para la visualización de un órgano hueco o cavidad corporal.

HELICOBACTER PYLORIS: es una bacteria gramnegativo con forma de bacilo helicoidal que habita en el epitelio gástrico humano. Es la causa más frecuente de gastritis y de úlcera gastroduodenal (úlceras pépticas) en todo el mundo. La infección es muy común y aumenta con la edad.

BACILOSCOPIA: es una prueba que se utiliza en medicina para detectar la presencia de bacilos en una muestra determinada. Se aplica principalmente para la búsqueda del bacilo de Koch, agente de la tuberculosis, en una muestra de esputo, en este caso el procedimiento se llama baciloscopia de esputo.

ESPIROMETRIA: es la técnica de exploración de la función respiratoria que mide los flujos y los volúmenes respiratorios útiles para el diagnóstico y el seguimiento de patologías respiratorias.

GAMAGRAFIA: es una prueba diagnóstica de Medicina Nuclear mediante la cual se obtienen imágenes de diferentes órganos que dan información de algunas enfermedades y alteraciones de estos órganos del cuerpo. Para hacer esta prueba, se utiliza un fármaco que se denomina radiofármaco. Sirve, entre otros, para evaluar la perfusión pulmonar y estimar la capacidad pulmonar del paciente o FEV1.

BIBLIOGRAFIA

Múltiples artículos y capítulos de textos de la literatura médica respecto a enfermedad pulmonar. Las cuales fueron citadas en el transcurso del desarrollo del dictamen.



1. RESOLUCION 227 DEL 20/02/2020 MINISTERIO DE LA PROTECCION SOCIAL lineamientos técnicos y operativos PN de Prevención de Tuberculosis PNPCT.
2. Sintomáticos respiratorios desde un enfoque poblacional. Rev. Cubana Salud Pública. 2018;44(4):153-168.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013.
4. Rev Colomb Neumol 2011; 23(2): 55-59
5. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Feb 15; 185(4): 435–452. Doi: 10.1164/rccm.201111-2042ST
6. Acta Médica Colombiana Ed. 46 N°4 ~ October-December 2021
7. Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua, disponible en: www.rae.es
8. Real Academia Nacional de Medicina. Diccionario de Términos Médicos. Editorial Médica Panamericana. 2012
9. Diccionario Médico. Clínica Universidad de Navarra, disponible en: www.cun.es
10. Diagnostic Evaluation of Dyspnea Am Fam Physician. 1998;57(4):711-716
11. Berliner D, Schneider N, Welte T, Bauersachs J: The differential diagnosis of dyspnoea. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 834–45. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0834
12. An algorithmic approach to chronic dyspnea Respiratory Medicine Volume 105, Issue 7, July 2011, Pages 1014-1021
13. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019 September ; 71(9): 1400–1412. doi:10.1002/art.40930
14. Riveros Sandra, Sierra Claudia, Sánchez Edgar, et al. Búsqueda de Tuberculosis en Pacientes Sintomáticos Respiratorios en Cuatro Hospitales de Bogotá D.C. Bogotá, Colombia. 2007
15. El paciente con tos crónica: un reto para el médico. Colomb Med 2006; 37 (Supl 1): 50-58



PERIMEDICAL DEL VALLE S.A.S
Nit: 901484034-5
"NUESTRO COMPROMISO ES EQUIDAD CON ETICA"



16. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS; CHEST Expert Cough Panel. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; pág 27-44.

17. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. Chest. 2017 Nov;152(5):1021-1037. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.009.

18. Quiroga B, Luño J. Glomerulonefritis Rápidamente progresivas. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606.

19. Esofagitis candidiásica en una paciente inmunocompetente. A propósito de un caso. An. Sist. Sanit. Navar. 2013; 36 (3): 551-556

20. HARRISON Principios de *Medicina Interna* Ed. 21 por Fauci, D. Longo, J. Larry Jameson, Alan R. Hauser, J. Loscalzo. ISBN: 9786071518026



Dr. JOSÉ LUIS BLANCO MOSQUERA
Cedula 10015193
Registro médico 762929/98

JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA
HOJA DE VIDA

HOJA DE VIDA

CURRICULUM VITAE
JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA
Calle 59
26-68
Palmira (Valle del Cauca)
Cel.: 312 775 13 15

jlbmono@yahoo.com
jlbmono@gmail.com
jlblancom@unbosque.edu.co



INFORMACIÓN PERSONAL

NOMBRE	José Luis Blanco Mosquera
PROFESIÓN	Medico
DOCUMENTO DE IDENT	10.015.193 de Pereira
TARJETA PROFESIONAL	762929/98
FECHA DE NACIMIENTO	27 de Octubre 1972
LUGAR DE NACIMIENTO	Buenaventura
ESTADO CIVIL	Casado
DIRECCIÓN	Calle 59 #26 -68 apto 301 Palmira (Valle del Cauca)
TELEFONO	Cel.: 312 775 1315 – 300 612 9508

INFORMACIÓN ACADEMICA

SECUNDARIA	Bachiller Académico Colegio Seminario San Buenaventura Buenaventura 1989.
UNIVERSITARIO	Medico y Cirujano Universidad Tecnológica De Pereira 1997.

ESPECIALIZACION	Medicina Interna Universidad Tecnológica de Pereira 2013.

ESPECIALIZACION	Neumología Universidad El Bosque 2015.

PERFIL PROFESIONAL

Poseo un gran sentido de responsabilidad, puntualidad, alta capacidad para trabajar en equipo, buenas relaciones interpersonales, integridad, motivación y un interés constante por mi crecimiento personal y profesional; además un profundo sentido y vocación de servicio hacia los demás individuos y hacia la sociedad. Me caracterizo por ser un funcionario de alto compromiso y confianza en cada una de las empresas en las que he laborado.

EXPERIENCIA LABORAL

EMPRESA	Hospital Universitario del Valle.
UBICACIÓN	Santiago de Cali. Valle del Cauca.
CARGO	Neumólogo de adultos.
JEFE INMEDIATO	Cristina Cadavid.
FECHA	01 Julio de 2019 a la fecha
TELEFONO	(032) 6206000. Ext 5555

EMPRESA	Fundación Hospital San José Buga.
UBICACIÓN	Guadalajara de Buga. Valle del Cauca.
CARGO	Neumólogo de adultos.
JEFE INMEDIATO	Yamileth Garzón.
FECHA	06 Diciembre de 2017 a la fecha
TELEFONO	(032) 2361000. Ext 174.

EMPRESA	Respiremos S.A.S.
UBICACIÓN	Pereira.
CARGO	Neumólogo de adultos.
JEFE INMEDIATO	Patricia Bermúdez.
FECHA	01 Febrero de 2015 a la fecha
TELEFONO	(036) 317 0710. (036) 312 716 4198.

EMPRESA	Clínica San Rafael

JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA
HOJA DE VIDA

UBICACIÓN
CARGO
JEFE INMEDIATO
FECHA
TELEFONO

Pereira
Médico de U.C.I. y U.C.I.N.
Raúl Aristizábal
Marzo de 2016 a Diciembre 2018
(036) 313 683 3592

EMPRESA
UBICACIÓN
CARGO
JEFE INMEDIATO
FECHA
TELEFONO

Hospital Occidente de Kennedy
Bogotá D.C.
Médico de U.C.I. y U.C.I.N.
Orlando Núñez.
Marzo de 2014 a Marzo de 2015
(031) 317 300 6850

EMPRESA
UBICACIÓN
CARGO
JEFE INMEDIATO
FECHA
TELEFONO

Clínica San Francisco
Tuluá (Valle)
Medicina Interna Urgencias – U.C.I.
Harold Fernando Chacón.
Marzo de 2010 a Enero de 2019.
(032) 314 821 1658

EMPRESA
UBICACIÓN
CARGO
JEFE INMEDIATO
FECHA
TELEFONO

Unidad de Cuidados Intensivos SUMMA
Cali (Valle)
Medico U.C.I. – U.C.I.N.
Luis Parra
Enero 2008 a Enero 2009
(2) 404 8288

EMPRESA
UBICACIÓN
CARGO
JEFE INMEDIATO
FECHA
TELEFONO

Clínica Saludcoop Cali
Cali (Valle)
Médico de urgencias
Javier Gutiérrez
Agosto de 2005 a 2009
(2) 554 00 00

EMPRESA
UBICACIÓN
CARGO
JEFE INMEDIATO
FECHA
TELEFONO

Saludcoop E .P.S. Buenaventura
Buenaventura (Valle)
Médico General
Oscar Escobar
Abril de 2001 a Agosto de 2005
(2) 241 3712

EMPRESA
UBICACIÓN
CARGO
JEFE INMEDIATO
FECHA

Medinorte Cosmitet
Buenaventura (Valle)
Médico General
Juan Arzuza
Febrero de 1999 a Agosto de 2005

JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA
HOJA DE VIDA

TELEFONO	(2) 241 4343
EMPRESA	Hospital De Buenaventura
UBICACIÓN	Buenaventura – Valle
CARGO	Médico de Urgencias
JEFE INMEDIATO	Alicia Rosero
FECHA	Enero de 1999 a Dic de 2000
TELEFONO	(2) 241 5115

EXPERIENCIA DOCENTE

EMPRESA	Universidad Central del Valle del Cauca
UBICACIÓN	Tuluá – Valle del cauca
CARGO	Docente de Medicina Interna
JEFE INMEDIATO	Edward Ruiz
FECHA	Enero de 2015 a Diciembre de 2016
TELEFONO	(032) 2242202

EMPRESA	Universidad Tecnológica de Pereira
UBICACIÓN	Pereira – Risaralda
CARGO	Docente de Medicina Interna - Neumología
JEFE INMEDIATO	Manuel Pacheco
FECHA	Julio de 2018 a Noviembre de 2019
TELEFONO	(036) 3343873

EXPERIENCIA COMO CONFERENCISTA

EVENTO	XII Curso De Actualización Anual En Neumología
CIUDAD	Santa Fe de Bogotá D.C.
LUGAR	Club de Bridge Almirante Colon
FECHA	02 Junio de 2019
CONFERENCIA	Manejo de Derrame Pleural Maligno.

JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA
HOJA DE VIDA

EVENTO	XVIII Congreso Colombiano de
	Neumología y Cirugía de Tórax
CIUDAD	Santa Fe de Bogotá D.C.
LUGAR	Centro de Convenciones Ágora
FECHA	16 Agosto 2019
CONFERENCIA	Cuidados Intensivos en el Paciente con
	Cáncer de pulmón

EVENTO	XVIII Congreso Colombiano de
	Neumología y Cirugía de Tórax
CIUDAD	Santa Fe de Bogotá D.C.
LUGAR	Centro de Convenciones Ágora
FECHA	16 Agosto 2019
CONFERENCIA	Revisión del año: Pleura.

EVENTO	1er Congreso Nacional de Hipertensión
	Arterial Pulmonar
CIUDAD	Santa Fe de Bogotá D.C.
LUGAR	Hotel Sheraton
FECHA	26 Octubre 2019
PARTICIPACION	Presidente de sesión.

EVENTO	1er simposio regional de asma y
	enfermedad alérgica respiratoria del eje
	cafetero
CIUDAD	Pereira - Risaralda
LUGAR	Auditorio Clínica Comfamiliar Risaralda
FECHA	02 Noviembre 2019
CONFERENCIA	Gestión del paciente asmático desde la
	atención primaria

EVENTO	IX Congreso de actualización en el
	enfoque integral de las primeras causas
	de consulta en urgencias del adulto
CIUDAD	Guadalajara de Buga – Valle del Cauca
LUGAR	Hotel Guadalajara
FECHA	27 Octubre 2018
CONFERENCIA	Manejo de exacerbación de la EPOC

EVENTO	Simposio Inter sociedades regional eje
	cafetero
CIUDAD	Armenia – Quindío

JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA
HOJA DE VIDA

FECHA
CONFERENCIA

3-4-5 Mayo 2018
Detección temprana de cáncer de
pulmón

REFERENCIAS PERSONALES

NOMBRE
OCUPACIÓN

Dr. Guillermo Ortiz.
Internista – Neumólogo - Intensivista.
Coordinador U.C.I. Hospital Santa Clara
Bogotá D.C.

TELEFONO

Tel (01) 328 27 95 EXT: 257

NOMBRE
OCUPACIÓN

Dr. Jorge Ordoñez.
Internista – Neumólogo - Intensivista.
Hospital Santa Clara Bogotá D.C.

TELEFONO

Tel (01) 328 27 95 EXT: 257

NOMBRE
OCUPACIÓN

Dr. Orlando Núñez.
Medico Intensivista.
Hospital Occidente de Kennedy Bogotá
D.C.

TELEFONO

Tel (01) 454 02 30 EXT: 257

NOMBRE
OCUPACIÓN

Dr. Edward Ruiz
Especialista en Medicina Interna
Coordinador Medicina Interna Clínica San
Francisco Tuluá.

TELEFONO

Tel. (2) 226 2222

NOMBRE
OCUPACIÓN
TELEFONO

Dr. Alex Arnulfo Rivera.
Medico Internista Cardiólogo
Cel. 313 718 3106

NOMBRE
OCUPACIÓN
TELEFONO

Dr. Diego Moreno
Medico Internista Intensivista.
Cel. 300 609 0574.

NOMBRE

Dra. María Helena Rivera

JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA
HOJA DE VIDA

OCUPACIÓN

Coordinadora programa Medicina
Interna.

TELEFONO

Universidad Tecnológica de Pereira.
Cel. 3127107666.

REFERENCIAS FAMILIARES

NOMBRE
TELEFONO

Miriam Mosquera
Cel. 300 611 5149

NOMBRE
TELEFONO

Federico Betancourt
Cel. 300 611 5391

ASOCIACIONES

Miembro de la
Asociación Colombiana de Medicina
Interna – Capitulo Risaralda.

Miembro de la
Asociación Colombiana de
Neumología y Cirugía de tórax –
Asoneumocito – Capitulo eje
cafetero.

Miembro de
Asociación Latinoamericana del
Tórax.

Coordinador del comité nacional de
cáncer de pulmón Asoneumocito
periodo 2020 - 2021

FORMACION ADICIONAL

Taller de Reanimación Cerebro Cardio Pulmonar.

Manizales, 6 de mayo de 1995.

II Simposio De Actualización En Dermatología Para Médicos Generales.

Pereira, 13 de Junio de 1996.

Simposio sobre Nuevas Fronteras en Infección Quirúrgica.

Pereira, 5 y 6 de Julio de 1996.

Curso Internacional en Factores de riesgo Cardiovascular.

Pereira, 26 de Febrero de 1997.

3er Curso de Actualización en Ginecología y Obstetricia para Médicos Generales

Santiago de Cali, 15 y 16 de Marzo de 1996

4to Congreso Latinoamericano de Atención y Cuidado Primario.

Bogota, 21, 22 y 23 de Junio de 2003.

Programa de Capacitación en Salud Sexual y Reproductiva.

Fundación FES Social

Santiago de Cali, Octubre de 2004.

2do Simposio de Actualización en Medicina Interna.

Santiago de Cali, 21 de Mayo de 2005.

Curso de Atención Integral de Enfermedades Prevalentes de la Infancia.

Santiago de Cali, 12, 13 y 14 de Noviembre 2004.

Simposio de Ayudas Ergogénicas.

Santiago de Cali, 20 de Noviembre de 2004.

II Simposio de Nuevas Tendencias en Acondicionamiento Físico, Salud y Fitness.
Santiago de Cali, 19 y 20 de Noviembre de 2004.

Manejo de la Epilepsia en Urgencias
Centro Medico Imbanaco
Santiago de Cali, 11 de Abril de 2005

Antídotos en la Práctica Clínica en el Servicio de Urgencias.
Centro Medico Imbanaco
Santiago de Cali, 25 de Abril de 2005.

Proveedor de BLS "Soporte Básico de Vida", ACLS Reanimación Cardiopulmonar Avanzada con la Fundación Salamandra.
Buenaventura, 15, 16 y 17 de Julio de 2005.

Proveedor de AMLS "Soporte Medico Vital Avanzado" con la Fundación Salamandra.
Cali, 27 y 28 de Agosto de 2005.

Diplomado en Urgencias Para Médicos Generales y Otros Profesional de la Salud.
Hospital Universitario del Valle Evaristo García.
Cali, 17 de Diciembre de 2005.

ACLS Proveedor Experimentado en Reanimación Cardiopulmonar Avanzada.
Bogota, 23 de Febrero 2006.

APLS Curso de Emergencias Médicas Pediátricas. Academia Americana de Pediatría.
Bogota, 26 y 27 de Febrero de 2006.

Proveedor de ATLS "Apoyo Vital Avanzado en Trauma".
Bogota, 30 de Septiembre – 01 de Octubre de 2006.

Curso de Terapia en Fluidos,
Laboratorios Baxter

Santiago de Cali, Septiembre 28 y 29 de 2007

Curso de Soluciones Actuales para el manejo de la Vía Aérea.

Medellín, 30 de Agosto de 2007.

Congreso de Anestesiología, 50 Años, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Medellín, 31 de Agosto – 01 de Septiembre de 2007.

Simposio de Actualización en Medicina Interna, Fundación Valle del Lili.

Santiago de Cali, Abril 24 – 26 de 2008.

Abordaje Secuencial de Paciente Crítico en Urgencias, Fundación Salamandra.

Santiago de Cali, Septiembre 6 de 2008.

1ra Jornada de Actualización en Cardiología, CARDIOLILI 2008, Fundación Valle del Lili.

Santiago de Cali, Noviembre 21 y 22 de 2008.

Taller de Arritmias en Urgencias, CARDIOLILI 2008, Fundación Valle del Lili.

Santiago de Cali, Noviembre 20 de 2008.

Taller de Monitoria Hemodinámica Invasiva, CARDIOLILI 2008.

Santiago de Cali, Noviembre 20 de 2008.

FCCS – Fundamentos de Cuidados Críticos en Soporte Inicial.

Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado intensivo.

Santiago de Cali, Enero 24 y 25 de 2009.

XXI Jornadas Pediátricas "Primero lo Primario", Universidad del Valle.

Santiago de Cali, Febrero 27 y 28 de 2009.

1er Congreso de Actualización en Medicina Interna, "Un Camino Hacia la Atención Integral", Hospital Universitario del Valle.

Santiago de Cali. Enero 19, 20 y 21 de 2009.

IV Simposio de Anestesiología y Reanimación: "De la Fisiología a la Clínica".

Santiago de Cali. Marzo 28 de 2009.

VI International Symposium on Antimicrobial Resistance.

Santiago de Cali. Marzo 10 – 12 de 2010.

**IV Congreso Regional de Medicina Interna del Eje Cafetero,
XIV Curso de Medicina Interna Alberto Echeverri.**

Pereira. Mayo 07 y 08 de 2010.

VI Curso Regional de Actualización en Gastroenterología, Coloproctología y Hepatología Para Médicos del Eje Cafetero y Norte del Valle.

Pereira. Junio 05 de 2010.

Simposio Regional del Eje Cafetero "Actualidad y Práctica de la Trombolisis en Colombia".

Pereira. Agosto 06 y 07 de 2010.

IX Curso de Neumología del Eje Cafetero.

Pereira. Septiembre 03 y 04 de 2010.

XXI Congreso Colombiano de Medicina Interna.

Santiago de Cali. Octubre 14 al 17 de 2010.

Simposio de alteraciones endocrinas en urgencias.

Asociación colombiana de endocrinología.
Santiago de Cali
Febrero 25 de 2012.

Curso de terapia respiratoria en el paciente con hipoperfusión tisular

Fundación Insimed
Bogotá
20 Marzo 2013

XV Congreso Colombiano de Neumología y Cirugía de Tórax

Medellín
18 al 21 Abril de 2013

IX congreso colombiano de alergia, asma e inmunología. La clínica y la investigación: un arte en medicina

Bogotá.
Mayo 2 a 4 de 2013

III Simposio de investigación. Hospital Santa Clara E.S.E.

Bogotá
Mayo 7 y 8 de 2014

Congreso internacional atención multidisciplinaria en cáncer

Bogotá
25.26 y 27 septiembre 2014.

Curso de ultrasonido de cuidado crítico y emergencias.

AMCI – Fundación Valle del Lili

Manizales

19 y 20 Septiembre 2015

VIII Pulmonary Hypertension Symposium

Sao Paulo- Brazil.

29-30 de Julio 2016

XIV Respiratory Latín American Expert Fórum

Ciudad de Panamá – Panamá.

13-14 Abril 2018

Respiration Day 2018

“Rethinking the comprehensive medical approach for patients with concomitant chronic diseases”

Parma-Italia.

25 Mayo 2018

X Simposio Latinoamericano De Hipertension Pulmonar

Santa Marta – Colombia

15 – 16 Junio 2018

10th Latin America Pulmonary Hypertension Forum

Sao Paulo – Brazil

28-29 Septiembre 2018

Global Pulmonary Hypertension Forum

Berlín -Alemania.

28-31 marzo 2019

XI Simposio Latinoamericano De Hipertension Pulmonar

Cartagena – Colombia

12-13 Abril 2019

**XV Respiratory Latin American Expert
Fórum**

Santiago de Chile - Chile.
26-27 Abril 2019

MASTERCLASS

**DE HIPERTENSION PULMONAR UNIVERSIDAD
BOLOGNA**

Bolonia – Italia
27 al 29 Mayo 2019

**III Curso teórico practico de
broncoscopia rígida**

Armenia – Quindío
21-22 Junio 2019

**Curso “Abordaje de la Enfermedad
Pulmonar Intersticial asociada a
Autoinmunidad-La Neumología se
encuentra con la Reumatología”.**

Bogotá.
Pontificia Universidad Javeriana Auditorio
Jaime Hoyos
26 de Julio de 2019

**XVIII Congreso Colombiano de
Neumología y Cirugía de Tórax**

Bogotá
15 al 18 Agosto de 2019

**Curso de Fibrosis Pulmonar
Idiopática: de las guías a la práctica
clínica**

Auditorio Marino Troncoso, Pontificia
Universidad Javeriana.
Bogotá.
Fecha: Viernes 22 de febrero de 2019

JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA
HOJA DE VIDA

JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA
HOJA DE VIDA

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'JLBM', enclosed within a light gray rectangular border.

JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA
C.C. 10.015.193

REPUBLICA DE COLOMBIA
IDENTIFICACION PERSONAL
CEDULA DE CIUDADANIA

NUMERO **10.015.193**

BLANCO MOSQUERA
APELLIDOS

JOSE LUIS
NOMBRES

Jose Luis Blanco M.
FIRMA



INDICE DERECHO

FECHA DE NACIMIENTO **27-OCT-1972**

BUENAVENTURA
(VALLE)
LUGAR DE NACIMIENTO

1.87 **A+** **M**
ESTATURA G.S. RH SEXO

25-ENE-1991 PEREIRA
FECHA Y LUGAR DE EXPEDICION

Juan Carlos Galindo Vacha
REGISTRADOR NACIONAL
JUAN CARLOS GALINDO VACHA



A-3100101-65165361-M-0010015193-20080429 0185308116N 02 243001010



LA REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE EDUCACION NACIONAL
Y EN SU NOMBRE

LA UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA

CONFIERE EL TÍTULO DE

Médico y Cirujano

A

José Luis Blanco Mosquera

IDENTIFICADO CON: C.C.No. 10015193 DE PEREIRA RDA.
QUIEN CUMPLIO SATISFACTORIAMENTE LOS REQUISITOS ACADÉMICOS EXIGIDOS.
EN TESTIMONIO DE ELLO LE OTORGA EL PRESENTE

DIPLOMA

EN LA CIUDAD DE PEREIRA A LOS 14 DÍAS DEL MES DE NOVIEMBRE DE 1997
Y LO REFRENDA CON EL SELLO DE LA INSTITUCIÓN


RECTOR


VICE-RECTOR ACADÉMICO


SECRETARIO GENERAL


DECANO


DIRECTOR REGISTRO ACADÉMICO

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
SECRETARIA DE EDUCACION DEPTAL.

ANOTADO EN EL FOLIO N° 17-B
DEL LIBRO DE DIPLOMAS 1

PEREIRA 14 DE NOVIEMBRE DE 1997

07822

THOMAS & B. DE COLOMBIA S.A.



Libertad y Orden

LA REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE EDUCACIÓN NACIONAL
Y EN SU NOMBRE

La Universidad Tecnológica de Pereira

CONFIERE EL TÍTULO DE
Especialista en Medicina Interna

A

José Luis Blanco Mosquera

Identificado con 10015193

Quien cumplió satisfactoriamente los requisitos académicos exigidos.
En testimonio de ello le otorga el presente

Diploma

En la ciudad de Pereira a los 3 días del mes de Febrero de 2014

Rector

Decano

Vicerrector Académico

Secretario General

Director Centro de Registro
y Control Académico

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
ANOTADO EN EL FOLIO Nº 15.B-16
DEL LIBRO DE DIPLOMAS 7

Pereira 3 de Febrero de 2014

25913

Tipografía Ltda.



EN ATENCIÓN A QUE:

JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA

CÉDULA DE CIUDADANÍA No. 10.015.193 EXPEDIDA EN PEREIRA

CUMPLIÓ CON LOS REQUISITOS LEGALES Y ACADÉMICOS EXIGIDOS POR LA INSTITUCIÓN,
LE CONFIERE EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

DADO EN BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA, EL DÍA 05 DE MARZO DE 2015


RECTOR


DIRECTOR DE POSTGRADOS


PRESIDENTE DE EL CONSEJO DIRECTIVO


DIRECTOR DEL PROGRAMA


SECRETARIO GENERAL

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Personería Jurídica: Resolución No. 11153 de 1978 Reconocimiento institucional como
Universidad: Resolución No. 327 de 1997 del Ministerio de Educación Nacional.

ACTA DE GRADO

El Consejo Directivo de la Universidad El Bosque, en su sesión del día 18 de febrero del año 2015, según consta en el Acta No. 1056 y Acuerdo No. 13149 de la misma fecha, estudió y aprobó la solicitud del aspirante a grado, alumno (a)

JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA
C.C. 10.015.193 de Pereira

quien cumplió satisfactoriamente con todos los requisitos académicos y legales exigidos por la Institución, conforme al concepto previo emitido por el Consejo Académico, motivo por el cual autorizó se le otorgue el título de:

ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

En ceremonia solemne del día 05 de marzo del año 2015, se le hace entrega del diploma No. 11991, el cual aparece registrado con el No. 12324, al folio 713 del libro de registro de títulos de la Universidad, correspondiente al año 2015.

En testimonio de lo anterior, se firma el presente extracto de Acta de grado, en Bogotá, D. C., a los cinco (05) días del mes de marzo del año dos mil quince (2015).



RAFAEL SANCHEZ PARÍS
RECTOR



LUIS ARTURO RODRÍGUEZ BUITRAGO
SECRETARIO GENERAL

No. 110938

Por una Cultura de la Vida, su Calidad y su Sentido
Carrera 7 b bis No. 132 - 11, PBX (571) 648 90 00 Fax 6252030
www.unbosque.edu.co Bogotá - Colombia



GOBIERNO
DE COLOMBIA



MINSALUD



COLEGIO MÉDICO
COLOMBIANO
CMC

IDENTIFICACIÓN ÚNICA DEL TALENTO HUMANO EN SALUD

JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA

C.C. 10015193



MEDICO

Universidad Tecnológica De Pereira

Pereira

Grado: 14/11/1997

Rethus: 17/12/1998



ESPECIALIZACION EN NEUMOLOGIA



Esta tarjeta es un documento público que se expide de conformidad con la ley 1164 de 2007 y el decreto 4192 de 2010. Si esta tarjeta es encontrada, favor devolver al colegio médico colombiano Av. Carrera 15 # 100-43 Oficina 501 - Edificio Avenida 15 P.H.
info@colegiomedicocolombiano.org

A handwritten signature in black ink, written over a horizontal line.

Firma Representante Colegio Medico Colombiano



**La salud
es de todos**

Minsalud

Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis- PNPCT

Parte II: Lineamientos técnico operativos para la prevención y control de la TB

RN. Msc Oscar Andrés Cruz M.
Referente Técnico PNPCT
Subdirección de Enfermedades Transmisibles
Dirección de Promoción y Prevención.
11 de junio de 2020.



Tabla de Contenido

01 Definiciones de casos y
captación de SR

02 Diagnóstico de la TB.

03 Tratamiento y
abordaje integral

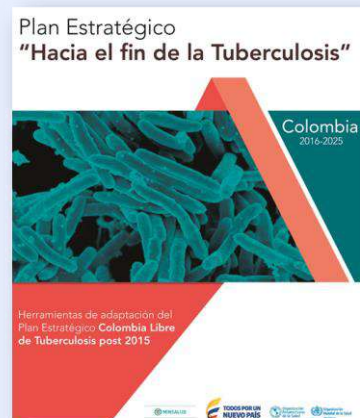
04 Enfoques y
estrategias

05 Preguntas o
comentarios



Se adoptan los lineamientos
técnicos y operativos del
Programa Nacional de
Prevención y Control de la TB –
PNPCT-

Plan Estratégico Hacia el Fin de
la TB 2016-2025





Resolución 412 del 2000
Guía técnica de atención de TB pulmonar y
extrapulmonar
(Derogadas)

Circular 058 de 2009

- ✓ Adopción Plan Estratégico Colombia libre de TB 2006-2015.
- ✓ Metas de programación de sintomáticos respiratorios (IPS, EPS, ET).
- ✓ Indicaciones del Cultivo sólido.

Circular 007 de 2015

- ✓ Anexo 1 definiciones programáticas de casos.
- ✓ Anexo 2 Esquemas de tratamiento sensible y resistente.
- ✓ Anexo 3 Algoritmo de TB latente.
- ✓ Anexo 4 Acciones colaborativas TB/VIH.

Circular 055 de 2016

- ✓ Esquemas de tratamiento TB infantil.
- ✓ Actualización esquema de tratamiento TB FR.
- ✓ Operatividad de los CERCET.
- ✓ Programación de SR (IPS, EAPB, ET).

Resolución 227 de 2020.
Lineamiento técnico Programático del Programa
Nacional de Prevención y Control de la TB.
(Vigente)

- ✓ Definiciones programáticas de casos.
- ✓ Algoritmos de diagnóstico de TB activa en (población general, grupos vulnerables, TB/VIH y niños).
- ✓ Programación de sintomáticos respiratorios (IPS).
- ✓ Nuevos esquemas de tratamiento adultos y niños (sensible resistente y TB latente).
- ✓ Operatividad CERCET.
- ✓ Estrategias de seguimiento integral.
- ✓ Abordaje diferencial poblaciones vulnerables.
- ✓ Acciones colaborativas TB/VIH.
- ✓ Control de infecciones.
- ✓ Enfoques transversales.
- ✓ Sistema de información.
- ✓ Responsabilidades de los agentes del sistema de salud y sus trabajadores.
- ✓ Anexos: algoritmos de Dx, esquemas de tratamiento, carta derechos de pacientes, etc.

PRESENTACIÓN

CAPÍTULO 1. DEFINICIONES PROGRAMÁTICAS

- 1.1. Definición de sintomático respiratorio
- 1.2. Definición de tuberculosis presuntiva
- 1.3. Definiciones de caso de tuberculosis
- 1.4. Clasificación de los casos diagnosticados de tuberculosis
- 1.5. Caso de tuberculosis descartado

CAPÍTULO 2. CAPTACIÓN DE SINTOMÁTICOS RESPIRATORIOS

- 2.1. Grupos de riesgo a considerar para el mejoramiento de la búsqueda activa comunitaria de personas sintomáticas respiratorias
- 2.2. Búsqueda activa de sintomáticos respiratorios en contactos de casos de tuberculosis
- 2.3. Búsqueda activa de casos de tuberculosis en personas que viven con VIH (PVV)
- 2.4. Detección de casos de tuberculosis en personas privadas de la libertad (PPL)

CAPÍTULO 3. DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS

- 3.1. Microbiología
- 3.2. Radiografía de tórax y otros estudios imagenológicos
- 3.3. Otros criterios para el diagnóstico de tuberculosis
- 3.4. Algoritmos diagnósticos de tuberculosis activa pulmonar

CAPÍTULO 4. DIRECTRICES Y RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA ACTIVA

- 4.1. Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa sensible, en adulto
- 4.2. Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa sensible, en niños y niñas
- 4.3. Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis en personas que viven con el VIH (PVV)
 - 4.3.1. Tratamiento de la tuberculosis activa en PVV
 - 4.3.2. Tratamiento del VIH en personas con tuberculosis
 - 4.3.3. Profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol) en personas con coinfección TB/VIH
 - 4.3.4. Tratamiento de la tuberculosis en niños con coinfección TB/VIH
- 4.4. Manejo terapéutico de la tuberculosis activa sensible en otras situaciones clínicas particulares
- 4.5. Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa farmacorresistente
 - 4.5.1. Tratamiento de casos de tuberculosis resistente a la isoniazida con sensibilidad conocida a la rifampicina
 - 4.5.2. Tratamiento de casos de tuberculosis MDR/RR
 - 4.5.3. Tratamiento de casos de tuberculosis resistente a cualquier fluoroquinolona o al menos un medicamento inyectable de segunda línea y casos de tuberculosis XDR

CAPÍTULO 5. DIRECTRICES Y RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

- 5.1. Grupos prioritarios para la búsqueda de infección tuberculosa latente
- 5.2. Diagnóstico de la infección tuberculosa latente
- 5.3. Diagnóstico de la infección tuberculosa latente en PVV
- 5.4. Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la infección tuberculosa latente (quimioprofilaxis)
- 5.5. Seguimiento de personas con infección tuberculosa latente

CAPÍTULO 6. ACTIVIDADES COLABORATIVAS TB/VIH

- 6.1. Coordinación de las actividades colaborativas TB/VIH
- 6.2. Actividades para la reducción de la carga de tuberculosis en PVV
- 6.3. Actividades para la reducción de la carga de VIH en personas con tuberculosis
- 6.4. Coordinación para la atención integral de las personas con coinfección tuberculosis/VIH
- 6.5. Profilaxis con trimetoprim sulfá
- 6.6. Control de infecciones

CAPÍTULO 7. ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO DE LAS PERSONAS EN TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS SENSIBLE Y TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE

- 7.1. Apoyo Social
- 7.2. Investigación epidemiológica de campo
- 7.3. Consideraciones para el seguimiento del tratamiento de tuberculosis sensible en adultos
- 7.4. Comités Regionales de Evaluación de Casos Especiales de Tuberculosis
- 7.5. Seguimiento de personas afectadas por tuberculosis en centros penitenciarios

CAPÍTULO 8. ENFOQUES Y ESTRATEGIAS TRANSVERSALES DEL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS

- 8.1. Enfoque diferencial en el Programa Nacional de Tuberculosis
- 8.2. Movilización social y empoderamiento de las personas afectadas por tuberculosis
- 8.3. Información en salud y educación y comunicación para la salud
- 8.4. Atención a migrantes afectados por tuberculosis
- 8.5. Control de infecciones
- 8.6. Vacuna antituberculosa (BCG)
- 8.7. Monitoreo de tuberculosis latente y tuberculosis activa en trabajadores de la salud
- 8.8. Gestión de medicamentos

CAPÍTULO 9. SISTEMA DE INFORMACIÓN DEL PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

- 9.1. Insumos del sistema de información para la gestión del Programa Nacional de Tuberculosis
- 9.2. Carácter confidencial de la información
- 9.3. Obligatoriedad del reporte de información
- 9.4. Complementariedad de las fuentes

CAPÍTULO 10. RESPONSABILIDADES Y PARTICIPACIÓN DE LOS AGENTES DEL SISTEMA DE SALUD EN EL PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

ANEXOS

Anexo 1. Algoritmos de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa

Anexo 2. Algoritmos de diagnóstico de la tuberculosis latente

Anexo 3. Algoritmo de decisiones según los resultados microbiológicos del segundo mes en el seguimiento de la tuberculosis pulmonar bacteriológicamente confirmada

Anexo 4. Esquemas terapéuticos recomendados para la enfermedad tuberculosa activa y la infección tuberculosa latente

Anexo 5. Instrumento psicosocial para la identificación de factores de riesgo de no adherencia al tratamiento antituberculoso

Anexo 6. Derechos y deberes de las personas afectadas por la tuberculosis

Anexo 7. Recomendaciones para el hogar

Anexo 8. Recomendaciones para la persona afectada

Anexo 9. Códigos CUPS

Capítulo 1 Definiciones programáticas



1.1 Definiciones de sintomático respiratorio.

Tabla 1. Definiciones programáticas de sintomático respiratorio

Población General	Personas con VIH o inmunosupresión	Poblaciones vulnerables	Niños y niñas menores de 15 años
En población general, se considerará sintomático respiratorio a toda persona que presente tos y expectoración por más de 15 días. Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis pueden variar según la edad, el estado inmunológico, la presencia de comorbilidades y el órgano afectado, por lo cual, el profesional de medicina podrá definir la presunción de la enfermedad frente a una tos persistente sin expectoración.	En personas que viven con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) o que presenten patologías o tratamientos inmunosupresores, se considerará sintomático respiratorio a quien presente tos con o sin expectoración, fiebre, pérdida de peso, o sudoración nocturna, de cualquier tiempo de duración.	En privados de la libertad, grupos étnicos, habitantes de calle, migrantes, trabajadores de la salud, población rural o rural dispersa el criterio será tos y expectoración por más de 15 días; sin embargo, cuando exista difícil acceso a la atención en salud, podrá tomarse un tiempo menor a 15 días cuando exista presunción de la enfermedad. Para contactos de personas afectadas por tuberculosis, se tomará como criterio tos y expectoración de 1 o más días de duración.	En los niños y niñas, los síntomas clínicos más relevantes para sospechar tuberculosis son tos con o sin expectoración por más de 15 días, fiebre mayor de > 8 días, pérdida o no ganancia de peso en los tres meses precedentes, disminución del nivel de actividad o juego, e historia de contacto con un adulto con tuberculosis.



Ministerio de Salud y Protección Social – Organización Internacional para las Migraciones. Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/plan-monitoreo-evaluacion-tuberculosis.pdf>

Caminero JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Francia. 2003. Consultado el 12 de junio de 2018. Disponible en: https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/spanish/pub_guia_medicos_especialistas_spa.pdf

Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Francia. 2003. Consultado el 12 de junio de 2018. Disponible en: https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/spanish/pub_guia_medicos_especialistas_spa.pdf

Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Centro Nacional para la Prevención de VIH/ Sida, Hepatitis Virales, ETS y Tuberculosis. División de la eliminación de la tuberculosis. Investigaciones de contactos de tuberculosis, Atlanta, Georgia. 2014. Disponible en:

<https://www.cdc.gov/tb/espi/publications/guides/ssmodules/spanishssmodule8.pdf>

Se considera contacto a toda persona expuesta a un caso con la enfermedad de tuberculosis infecciosa. Este término puede incluir a familiares, compañeros de habitación o de vivienda, amigos cercanos, compañeros de trabajo, compañeros de clase y otros.



1.2 Definición de tuberculosis presuntiva

Se refiere a una persona con síntomas o signos sugestivos de tuberculosis identificados a partir de una valoración médica. Corresponde a los casos conocidos anteriormente como con sospecha de tuberculosis. Aunque bajo este término se incluyen quienes cumplen el criterio de sintomático respiratorio, el profesional de la medicina podrá definir la presunción de la enfermedad fundamentado en síntomas o signos como fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, astenia, adinamia u otras manifestaciones sugestivas, así no se cumplan los criterios de una persona sintomática respiratoria.



1.2 Definición de tuberculosis presuntiva

Se refiere a una persona con síntomas o signos sugestivos de tuberculosis identificados a partir de una valoración médica. Corresponde a los casos conocidos anteriormente como con sospecha de tuberculosis. Aunque bajo este término se incluyen quienes cumplen el criterio de sintomático respiratorio, el profesional de la medicina podrá definir la presunción de la enfermedad fundamentado en síntomas o signos como fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, astenia, adinamia u otras manifestaciones sugestivas, así no se cumplan los criterios de una persona sintomática respiratoria.



1.3 Definiciones de caso.

Caso de tuberculosis bacteriológicamente confirmado: es aquel que tiene un resultado positivo para alguna de las pruebas de laboratorio como baciloscopia (coloración directa de la muestra), cultivo o prueba molecular.

Caso de tuberculosis clínicamente diagnosticado: es aquel diagnosticado con tuberculosis activa por un médico, quien ha decidido darle un ciclo completo de tratamiento antituberculoso, sin confirmación bacteriológica. Esta definición incluye casos diagnosticados sobre la base de un cuadro clínico sugestivo acompañado de anomalías exámenes radiográficos (radiografía simple o tomografía)





1.4 Clasificación de los casos.

Los casos bacteriológicamente confirmados o clínicamente diagnosticados de tuberculosis se clasifican según los siguientes criterios:

- Localización anatómica de la enfermedad.
- Historia de tratamiento previo.
- Estado serológico con respecto al VIH.

World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013. (Updated December 2014), Ginebra, 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf



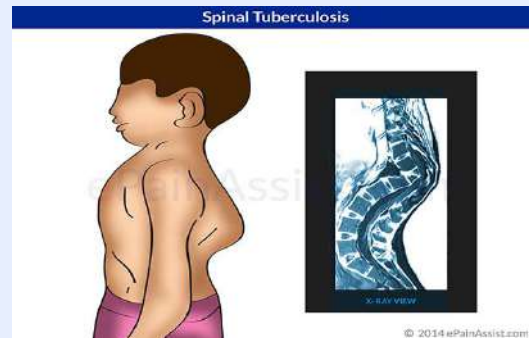


1.4.1. Clasificación basada en la localización anatómica de la enfermedad

Tuberculosis pulmonar: se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis, que afecta el parénquima pulmonar o el árbol laringotraqueobronquial. La tuberculosis laríngea y la tuberculosis miliar se deben clasificar como tuberculosis pulmonar.

Tuberculosis extrapulmonar: se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis que afecta otros órganos que no sean los pulmones; por ejemplo, la pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges.

Si una persona presenta tuberculosis pulmonar y extrapulmonar debe notificarse e ingresarse al Programa, como un caso de tuberculosis pulmonar.





1.4.2 Clasificación basada en la historia de tratamiento previo de tuberculosis

Caso nuevo: aquel que nunca ha sido tratado por tuberculosis o que ha recibido medicamentos antituberculosos por menos de un mes

Caso previamente tratado: persona que ha recibido 1 mes o más de los medicamentos antituberculosos en el pasado. Se clasifica además por los resultados de su más reciente ciclo de tratamiento de la siguiente manera:

- **Recaída:** persona que ha sido previamente tratada por tuberculosis, fue declarada como curado o con tratamiento terminado al final de su último ciclo de tratamiento y ahora se le diagnostica con un episodio recurrente de tuberculosis (ya sea una verdadera recaída o un nuevo episodio de tuberculosis causado por reinfección).
- **Fracaso:** persona previamente tratada por tuberculosis, cuyo tratamiento fracasó; persona afectada por tuberculosis cuya baciloscopia o cultivo de esputo es positivo en el mes 4 o posterior durante el tratamiento (ver definición de fracaso, en las tablas 1 y 2 del presente lineamiento).
- **Recuperado tras pérdida de seguimiento:** persona que había sido tratada previamente por tuberculosis y fue declarada perdida en el seguimiento realizado al final de su tratamiento más reciente.
- **Otros casos previamente tratados:** son aquellos que han sido previamente tratados por tuberculosis, pero cuyo resultado después del tratamiento más reciente es desconocido o no se ha documentado.





1.4.3 Clasificación basada en el estado de la prueba para VIH

Persona con tuberculosis y VIH: se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis y que tiene un resultado positivo de la prueba del VIH realizado al momento del diagnóstico de tuberculosis o que reporta evidencia documentada de inscripción a la atención de VIH, como la inscripción en el registro de TARV una vez que esta se ha iniciado.

Persona con tuberculosis y sin VIH: se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis y que tiene un resultado negativo de la prueba de VIH realizada al momento del diagnóstico de la tuberculosis. Cualquier persona con tuberculosis y sin VIH que posteriormente se encuentra que tiene VIH debe ser reclasificado en el Programa y debe actualizarse su condición en el Sivigila.

Persona con tuberculosis y estado de VIH desconocido: se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis que no tiene ningún resultado de la prueba de VIH y no hay otra evidencia documentada de inscripción a la atención del VIH. Si posteriormente se determina el estado de VIH de la persona, este debe ser reclasificado en los registros del programa y realizar actualización en el Sivigila.





1.4.4 Clasificación basada en la resistencia a medicamentos

Monorresistencia: resistencia a solo un medicamento antituberculoso de primera línea

Polirresistencia: resistencia a más de un medicamento antituberculoso de primera línea (que no sea isoniazida y rifampicina a la vez)

Multidrogorresistencia (MDR): resistencia in vitro a isoniazida y rifampicina simultáneamente o combinada con otros fármacos antituberculosos

Extensamente resistente (XDR): es un caso con multidrogorresistencia, que es resistente a una fluoroquinolona y al menos a uno de los medicamentos inyectables de segunda línea.

Resistencia a la rifampicina (RR): incluye cualquier resistencia a la rifampicina, detectada utilizando métodos fenotípicos y genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos antituberculosos, es decir, puede ser un caso de monorresistencia, polirresistencia, multidrogorresistencia o extensamente resistente.

La definición hace referencia a capreomicina, kanamicina y amikacina. Los casos de tuberculosis con multidrogorresistencia que son resistentes solo a una fluoroquinolona o un medicamento inyectable de segunda línea, se han conocido como *tuberculosis pre – XDR*. Dadas las recientes recomendaciones internacionales de la OMS desaconsejando el uso de estos medicamentos inyectables, esta clasificación como XDR podría modificarse.





1.4.5 Clasificación basada en el resultado del tratamiento

Para clasificar a las personas afectadas por tuberculosis bacteriológicamente confirmada, según el resultado del tratamiento, se definen dos grupos:

Tabla 2. Resultados del tratamiento de personas afectadas por tuberculosis sensible

Resultado	Definición
Curado ^A	Persona afectada por tuberculosis pulmonar con bacteriología confirmada al inicio del tratamiento y que tiene baciloscopia o cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior por lo menos con un mes de diferencia.
Tratamiento terminado ^B	Persona afectada por tuberculosis que completó el tratamiento sin evidencia de fracaso, pero sin constancia que demuestre que la baciloscopia o el cultivo de esputo del último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior, fueron negativos, ya sea porque las pruebas no se hicieron o porque los resultados no están disponibles.
Fracaso ^C	Persona afectada por tuberculosis cuya baciloscopia o cultivo ^D de esputo es positivo en el mes 4 o posterior durante el tratamiento ^{E,F,G} .
Fallecido	Persona afectada por tuberculosis que muere por cualquier razón antes de comenzar el tratamiento o durante su curso.
Pérdida en el seguimiento	Persona afectada por tuberculosis que no inició tratamiento o interrumpió el tratamiento durante 1 mes o más.
No evaluado ^H	Persona afectada por tuberculosis a quien no se le ha asignado un resultado de tratamiento. Incluye los casos «transferidos» a otra IPS (sin seguimiento) y también los casos cuyo resultado del tratamiento es desconocido por la IPS que reporta el dato.
Tratamiento exitoso	La suma de curados y tratamientos terminados.



1.4.5 Clasificación basada en el resultado del tratamiento

Tabla 3. Resultados del tratamiento de personas afectadas por tuberculosis RR/MDR/XDR que recibieron medicamentos de segunda línea

Resultado	Definición
Curado	Persona con tratamiento completo según lo recomendado por la política nacional sin evidencia de fracaso y tres o más cultivos negativos consecutivos con intervalo de por lo menos 30 días entre ellos, en los últimos meses del tratamiento.
Tratamiento terminado	Persona con tratamiento completo según lo recomendado por la política nacional sin evidencia de fracaso, pero sin constancia de tres o más cultivos negativos consecutivos con al menos 30 días de intervalo, en los últimos meses del tratamiento.
Fracaso	Persona con tratamiento suspendido o quien requirió cambio permanente de esquema o por lo menos de dos fármacos antituberculosos debido a: ● Falta de conversión^A a negativo, al final de la fase intensiva, o, ● Reversión bacteriológica (aparición de resultados positivos) en la fase de continuación después de haber tenido conversión a negativo, o, ● Evidencia de resistencia adicional adquirida a las fluoroquinolonas o a medicamentos de segunda línea, o, ● Reacciones adversas a medicamentos, o, ● Evidencia de dos baciloscopias positivas (2 o 3 cruces) en la fase de continuación y ausencia de mejoría clínica (en lugares con acceso limitado al cultivo).
Fallecido	Persona afectada con tuberculosis que muere por cualquier razón antes o durante el curso del tratamiento.
Pérdida en el seguimiento	Persona cuyo tratamiento fue interrumpido durante un mes o más. Personas que no iniciaron tratamiento para tuberculosis farmacorresistente.
No evaluado ^B	Persona a la que no se le ha asignado ningún resultado del tratamiento. Esto incluye los casos "transferidos a" otra IPS (sin seguimiento) y cuyos resultados del tratamiento se desconocen.
Tratamiento exitoso	La suma de curados y tratamientos terminados.



1.5 Caso de tuberculosis descartado

Estos se definen como las personas que iniciaron tratamiento para tuberculosis por criterio médico pero que como resultado de pruebas diagnósticas y por criterio clínico del equipo médico tratante se descarta el diagnóstico de tuberculosis.

Para efectos del diagnóstico de egreso en el registro del Programa Nacional de Tuberculosis y para la gestión de medicamentos, se deben reportar los casos de tuberculosis que hayan sido descartados; así mismo, se deberán ajustar por descarte en el Sivigila.



1.5 Caso de tuberculosis descartado

Estos se definen como las personas que iniciaron tratamiento para tuberculosis por criterio médico pero que como resultado de pruebas diagnósticas y por criterio clínico del equipo médico tratante se descarta el diagnóstico de tuberculosis.

Para efectos del diagnóstico de egreso en el registro del Programa Nacional de Tuberculosis y para la gestión de medicamentos, se deben reportar los casos de tuberculosis que hayan sido descartados; así mismo, se deberán ajustar por descarte en el Sivigila.

Capítulo 2 Captación de Sintomáticos Respiratorios



La búsqueda activa de sintomáticos respiratorios es una de las principales estrategias del Programa de Tuberculosis y debe concentrarse en:

- Los contactos de personas afectadas por tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.
- En grupos poblacionales vulnerables o de riesgo, captados por trabajadores de la salud o por personas de la comunidad debidamente entrenados, identificados en los entornos hogar, institucional, comunitario, educativo y laboral (Tabla 4).
- La búsqueda activa institucional.

La asignación de metas de captación de sintomáticos respiratorios permitirá definir contractualmente, entre la EAPB y el prestador de servicios de salud, objetivos claros y medibles de cobertura, mediante un estudio de costos y un monitoreo de su cumplimiento, que se traduzcan en oportunidades de acceso a las actividades de detección temprana, tratamiento, seguimiento y rehabilitación



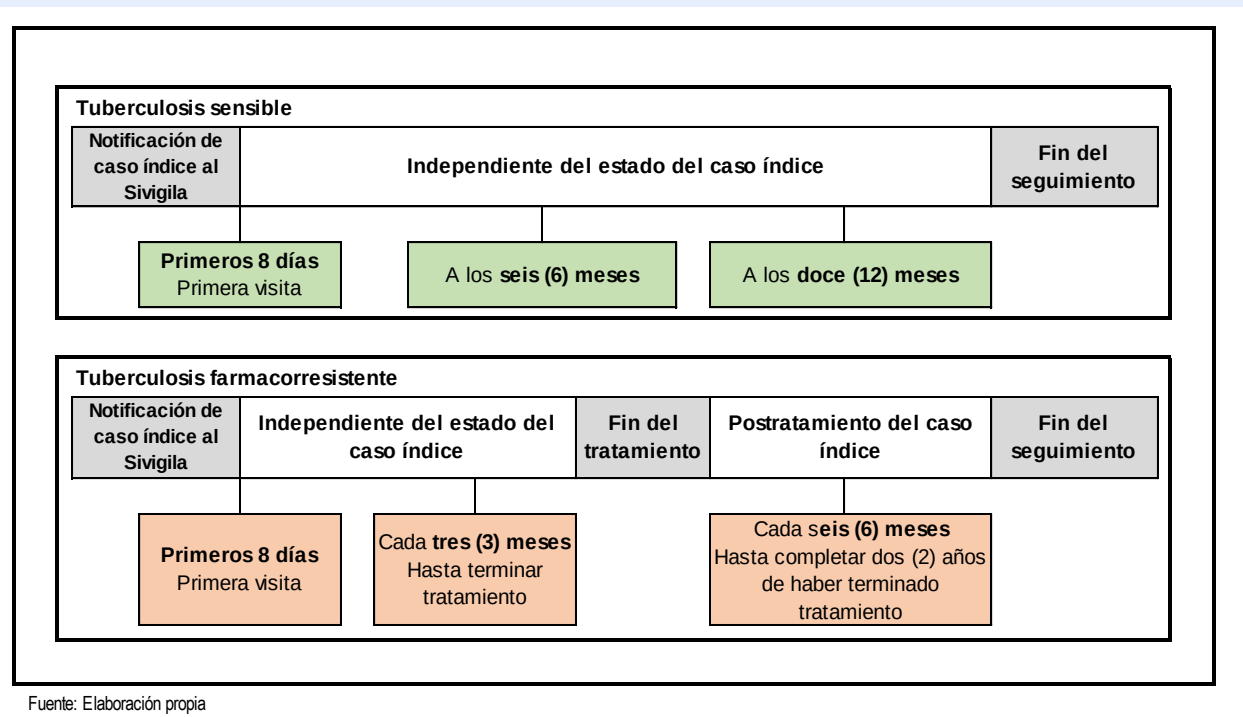
2.1 Grupos de riesgo a considerar para el mejoramiento de la búsqueda activa institucional y comunitaria de personas sintomáticas respiratorias

Momentos y lugares prioritarios para la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios	Grupos de riesgo o vulnerables
Investigación epidemiológica de campo	<u>Contactos de casos conocidos de tuberculosis sensible</u>: al momento de su identificación, a los seis meses y al año. <u>Contactos de casos conocidos de tuberculosis farmacorresistente</u>: al momento de su identificación, cada tres meses hasta completar el tratamiento del caso índice y continuar cada seis meses hasta completar dos años después de haber terminado el tratamiento del caso índice
En el entorno comunitario	Áreas geográficas con alta incidencia de tuberculosis. Poblaciones con barreras para la atención en salud y factores de riesgo asociados como: Vivir en zonas urbanas rurales dispersas de difícil acceso. Población indígena y afrodescendiente viviendo en comunidades. Zonas de alta confluencia de migrantes y refugiados. Personas en situación de habitabilidad en calle.
En el entorno institucional	Personas previamente tratadas por tuberculosis. Personas con lesiones fibróticas en la radiografía de tórax. Personas que viven con VIH y personas que se realizan la prueba para VIH. Personas con diabetes mellitus. Personas con enfermedades respiratorias crónicas y fumadores. Personas con desnutrición. Personas con gastrectomía o derivación yeyuno-ileal. Personas consumidoras problemáticas de alcohol, personas que usan sustancias psicoactivas. Personas con enfermedad renal crónica. Personas con enfermedades o tratamientos que comprometen su sistema inmunológico. Personas mayores de 65 años institucionalizados. Personas en instituciones o centros para el manejo de enfermedades mentales o psiquiátricas.
En los servicios de atención hospitalaria y ambulatoria, se recomienda incluir en la historia clínica un ítem precisando si la persona evaluada cumple o no con la definición de sintomático respiratorio.	Población privada de la libertad y personal de guardia o custodia. Enfermos que acuden a instituciones especializadas de atención del VIH, centros de hemodiálisis y centros oncológicos. Personas en centros de atención para víctimas de la violencia, casas refugio de mujeres y de población LGTBI. Otras instituciones de congregación (batallones, conventos, etc.). Adultos que realizan actividades en instituciones de congregación de niños y adolescentes, con el fin de disminuir el riesgo de transmisión a la población pediátrica bajo su cuidado. Inmigrantes procedentes de zonas con una alta incidencia de tuberculosis, con vulnerabilidades sociales y económicas. Personas en campos de refugiados.
En el entorno educativo	Niños o niñas menores de 15 años en zonas de difícil acceso a los servicios de salud.
En el entorno laboral	Trabajadores de la salud. Mineros u otros que están expuestos a la sílice. Poblaciones trabajadoras informales donde se evidencien factores de riesgo de transmisión de la tuberculosis.





2.2 Búsqueda activa de sintomáticos respiratorios en contactos de personas afectadas por tuberculosis



El Programa de Tuberculosis de la dirección territorial de salud (departamental, distrital y municipal), así como la IPS, deben asegurar el seguimiento de los contactos identificados, para lo cual, se llevará el registro nominal de la base de datos, que contenga las variables mínimas definidas por el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis y a partir del cual, se evaluará el comportamiento de los indicadores programáticos de seguimiento a contactos de tuberculosis.



2.4 Búsqueda activa institucional

Tabla 6. Ejemplo para programación de sintomáticos respiratorios en las IPS

Consulta de personas mayores de 15 años en servicios de consulta externa del año anterior (A)	Sintomáticos respiratorios a captar	Sintomáticos Respiratorios a captar			
	Meta	Captar en el año	Captar en el trimestre	Captar en el mes	Captar en el día
	(B)	(C)	$D=(C/4)$	$E=(D/3)$	$F= (E/30)$
15.000	2,5%	375	93*	31*	1*



*Los valores decimales se aproximan al número entero; esta es la cifra que se distribuye en el personal de salud de la institución.

- ✓ Para la evaluación de la meta programática de captación de sintomáticos respiratorios, se tendrá como parámetro de referencia el cumplimiento mayor o igual al 90% de captación de los sintomáticos respiratorios programados, tanto en los entornos comunitarios como en los institucionales.
- ✓ A los sintomáticos respiratorios identificados se les debe garantizar el algoritmo diagnóstico establecido, de acuerdo con el grupo poblacional al que pertenezcan.
- ✓ El esfuerzo por dar cumplimiento a la meta de captación de sintomáticos respiratorios no debe ir en detrimento del cumplimiento de las definiciones programáticas de sintomático respiratorio, ni de la calidad de las muestras de esputo recolectadas.



2.3 Búsqueda activa de poblaciones en riesgo de tuberculosis a nivel comunitario

Tabla 5. Ejemplo de programación de sintomáticos respiratorios a nivel comunitario

Grupo de riesgo	Censo o listado censal del año anterior (A)	Sintomáticos respiratorios a captar				
		Meta	Captar en el año	Captar en el trimestre	Captar en el mes	Captar en el día
		(B)	(C)	$D=(C/4)$	$E=(D/3)$	$F= (E/30)$
Habitante de calle	15.000	10%	1.500	375	125*	4*
PPL	7.000	10%	700	175	58*	2*
Grupos étnicos	2.320	10%	232	58	20*	1*
Albergue	300	10%	30	8*	2*	1**
Migrantes, refugiados	Se deberán definir estrategias de búsqueda de sintomáticos respiratorios dependiendo de la vulnerabilidad social y económica.					
Zonas portuarias						



Nota: Solo se captarán sintomáticos respiratorios que cumplan con la definición prevista en el lineamiento nacional, sin que exista detrimento de esta definición por el cumplimiento de meta.

*Los valores decimales se aproximan al número entero; esta es la cifra que se distribuye en el personal de salud de la institución.

**en este caso es quincenal.



2.5 Responsabilidades de los agentes del sistema de salud frente al cumplimiento de los algoritmos diagnósticos

Prestadores de servicios de salud

- ✓ Conocer definiciones operativas y metas de captación.
- ✓ Entrenamiento para evaluar calidad en las muestras.
- ✓ Gestionar la atención necesaria coordinado con EAPB
- ✓ No horarios o restricción envío de muestras
- ✓ Registro nominal personas SR y protocolos.
- ✓ Proveer frascos toma Bk y medidas bioseguridad.
- ✓ Sistema de alerta crítico reporte de casos positivos tiempo máximo respuesta.
- ✓ Garantizar sistema de referencia y contrarreferencia de muestras antes de 48hrs.
- ✓ La baciloscopia, cultivo líquido, prueba molecular y de sensibilidad no requieren autorización previa y pueden ser prescritas por cualquier trabajador de la salud capacitado o entrenado.
- ✓ Definir procedimiento para recepción muestras derivadas búsqueda comunitaria

EAPB

- ✓ Garantizar acceso a tecnologías de diagnóstico acorde al Plan de Beneficios con cargo a la UPC.
- ✓ Concertar con red prestadora la contratación para garantizar baciloscopia, cultivo líquido, pruebas moleculares, identificación y sensibilidad.
- ✓ Generar mecanismo para que cualquier IPS contratada pueda solicitar métodos de diagnóstico sin mediar autorizaciones o restricciones.
- ✓ Generar mecanismos articulación búsqueda activa institucional, comunitaria garantía acceso diagnóstico.
- ✓ Contratación de actividades de búsqueda de SR en población afiliada de difícil acceso, poblaciones vulnerables.
- ✓ Garantizar atenciones derivadas del estudio de contactos.

Entidades territoriales

- ✓ Asistencia técnica a municipios programación de SR.
- ✓ Garantía acceso a diagnóstico población pobre no asegurada.
- ✓ Validación, de información SR y envío al MSPS.
- ✓ Identificación red prestadora de servicios oferta prueba molecular, cultivo líquido, sensibilidad.
- ✓ Gestionar búsqueda de SR en los entornos institucionales, hogar.
- ✓ Asistencia técnica a las EAPB frente a implementación algoritmos.
- ✓ Fortalecimiento de capacidades al TH.



Tabla 7. Elementos básicos para la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios

	Búsqueda activa comunitaria	Búsqueda activa institucional
¿Quién la hace?	DTS, ESE e IPS en el marco del PIC, agentes comunitarios y gestores EAPB entrenados	Profesionales y auxiliares de salud de las IPS y prestadores de salud en general. En albergues y sitios de congregación: PIC
¿Dónde?	Zonas de difícil acceso y poblaciones vulnerables: Comunidades indígenas, habitantes de calle, PPL, zonas portuarias (puertas de entrada y albergues), donde se han notificado casos	IPS consultorios médicos, centros penitenciarios o carcelarios, albergues e instituciones de protección social, entre otras.
¿Cómo?	Casa a casa, en sitios de congregación, visita epidemiológica de campo (contactos tuberculosis sensible y tuberculosis FR)	IPS: consulta externa, salas de espera, hospitalización, asignación de metas a los trabajadores de la salud. PPL: ingreso, egreso, traslado, consultas médicas, estudio de contactos, diariamente. Albergues: mediante el PIC
Base para la programación	Listados censales: Grupos étnicos 10% (Indicativo) En situación de habitabilidad en calle 10% (Indicativo) y en puertos (sin meta)	IPS: Mínimo 2,5% de la consulta externa de 1a. vez >15 años por todas las causas, del año anterior. PPL 10% Albergues, hogares infantiles (sin meta)
Metas de captación	90% de lo programado [¥]	90% de lo programado [¥]

¥ Según lo establecido en el Plan Nacional de Monitoreo y Evaluación del PNT.

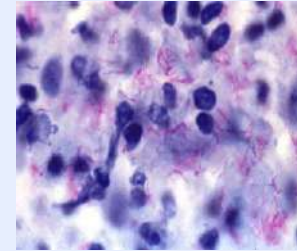
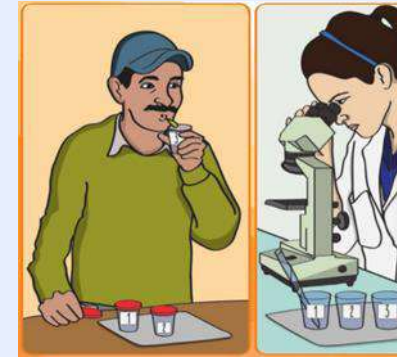
Capítulo 3 Diagnóstico de la tuberculosis





3.1 Criterio microbiológico

- *Mycobacterium tuberculosis* (Bacteria gram+)
- Bacilo Acido Alcohol Resistente (BAAR)
- Tamaño de 0,2-0,6 x1 a 10micrómetros
- Bicapa Lipídica aerobia estricta
- Resistentes al frío, congelación y desecación
- Replicación de 12-24hrs
- Sensibles a la luz (UV)
- 5000- 10.000 bacilos (positivo)



• Baciloscopia seriada de esputo.

- Sensibilidad 30-60% <24hrs (3-5ml) expectoración.
- Depende de la calidad de la muestra
- Disminuye la sensibilidad detección de casos paucibacilares (niños, VIH, inmunosuprimidos)
- Se utiliza para seguimiento al tratamiento
- Se debe cultivar en medio líquido cualquier muestra de baciloscopia que resulte positiva. Si las tres son negativas cultivar preferiblemente la muestra tomada de mejor calidad.

- Primera muestra: en el momento de detección del sintomático respiratorio (detecta el 80% de casos positivos).
- Segunda muestra: el día siguiente, el primer esputo de la mañana tomado en casa (detecta el 15% de casos positivos).
- Tercera muestra: en el momento de la entrega de la segunda muestra (detecta el 5%)



Recomendaciones

- ☐ Verificar lugar ventilado e iluminado.
- ☐ Marcar los tres frascos nombre cédula y N°Bk.
- ☐ Verificar criterio de SR (tos de más de 15 días)
- ☐ La primera muestra se toma el día en que se capta el usuario
- ☐ La segunda la toma el usuario en su casa a primera hora de la mañana.
- ☐ La tercera se toma en el momento de entrega de la segunda muestra.
- ☐ Se prohíbe su toma en baños, salas de espera o consultorios dado al riesgo de transmisión.
- ☐ El personal de salud deberá utilizar mascarilla N95 para su toma.
- ☐ Podrá ser ordenado por médico, enfermera o personal del laboratorio.
- ☐ Se cultivan siempre las segundas muestras negativas.
- ☐ Es gratuita para el usuario.
- ☐ No deberán existir horarios para su toma o entrega al laboratorio o IPS



• Pruebas de detección molecular

Son pruebas basadas en la detección de componentes específicos del ADN del complejo *M. tuberculosis* por (PCR) en tiempo real; permiten detectar, de manera simultánea, mutaciones genéticas que confieren resistencia a medicamentos antituberculosos con una sensibilidad de detección entre el 68 y 88% y especificidad del 98%. Para la detección de la tuberculosis resistente a rifampicina tienen una sensibilidad del 95% y una especificidad del 98%.

- ✓ La prueba que incluye la detección del complejo y sensibilidad a fármacos, deberá ser la prueba de elección para el diagnóstico de la tuberculosis en Colombia.
- ✓ Deberán ser las avaladas por la OMS y controladas por el INS.
- ✓ Las mutaciones más frecuentes que determinan la resistencia a la rifampicina corresponden al gen *rpoB*, isoniácida el *katG* y en el *inhA*, gen *gyrA*, *gyrB* compatible para fluoroquinolonas
- ✓ Deberán ser utilizadas técnicas moleculares que logren detectar (entre 16 a 130 unidades formadoras de colonias- UFC de MTB / ml)
- ✓ En todo caso, en las muestras de esputo con resultado de baciloscopia negativa, solo se recomienda realizar pruebas moleculares capaces de detectar material genético en muestras con menos de 130UFC/ml.

Xpert MTBRIF® / Xpert Ultra



BD MAX MDRTB
(Becton Dickinson)



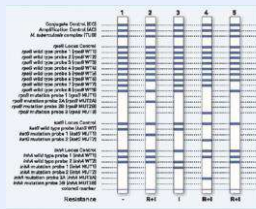
Elite In Genius



Abbott Realtime MTB detection
and RIF/INH



Genotype® TBMDR /
TBDRsl

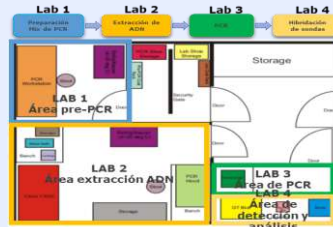


Resistencia a RIF
S: 96,7 %
E: 98,8%

KatG
Resistencia a INH
S: 90,2%
E: 99,2%

Promotor *inhA*

Anyplex™ II MTB/MDR/XDR





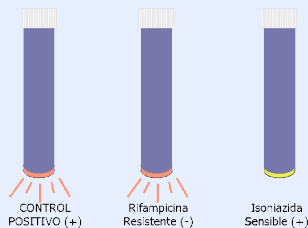
• Cultivo líquido para *Mycobacterium tuberculosis*

El cultivo líquido para el diagnóstico de tuberculosis es un método del laboratorio que permite identificar entre 10 a 100 bacilos/mm³ en una muestra de esputo, con una sensibilidad entre el 90% y el 96% en un tiempo de detección entre 2 a 3 semanas



- ✓ Mediante el cultivo líquido es posible incrementar el diagnóstico de la tuberculosis del 15 al 20% del total de casos y en un 20 a 30% los casos de tuberculosis pulmonar.
- ✓ Permite identificar micobacterias no tuberculosas mediante la realización posterior de pruebas de identificación.
- ✓ Permite realizar la identificación de susceptibilidad a fármacos.
- ✓ Requiere condiciones de bioseguridad, laboratorio presión negativa.

Ejemplo de la lectura de la susceptibilidad en tubos MGIT





3.2 Criterio clínico

Los signos y síntomas sugestivos de tuberculosis dependen del o de los órganos afectados. Ante la presencia de síntomas respiratorios se debe sospechar una tuberculosis pulmonar. Las formas extrapulmonares pueden suponer entre el 10 al 20% del total de casos de tuberculosis en enfermos inmunocompetentes y hasta un 60% en personas con VIH/SIDA severamente inmunosuprimidas.

En las PVV el riesgo de reactivación de infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* es del 5-10% anual y sus manifestaciones son ampliamente variables de acuerdo con el nivel de inmunosupresión; en PVV aplica los siguientes síntomas: tos, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna de cualquier duración. La ausencia de estos cuatro síntomas tiene un valor predictivo negativo de tuberculosis del 97,7% y una sensibilidad del 93%.



McShane H, Co-infection with HIV and TB: double trouble. International Journal of STD & AIDS 2005; 16: 95-101. Citado en: Gutiérrez R, Gotuzzo E, Co- infección VIH y Tuberculosis. Uso de antirretrovirales. Instituto de Medicina Tropical "AvH". Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. TELEMEDICINA. [consultado 12 de noviembre de 2014]. Disponible en: <http://www.upch.edu.pe/tropicales/telemedicinatarga/REVISION%20DE%20TEMAS/VIH-TB%20modificado.pdf>



3.2.1 Radiografía y otros estudios imagenológicos (PA y lateral).

Tuberculosis primarias (no previamente expuestos)

- Una radiografía de tórax normal tiene un alto valor predictivo negativo
- Enfermedad niños diseminada
- Ocurre en un 23-34% adultos.
- Consolidaciones parenquimatosas.
- Adenopatías para traqueales, hiliares.
- Linfadenopatías asociadas
- Tuberculosis miliar. TAC
- Calcificaciones y lesión de Ghon
- Opacidades nodulares, cavitaciones, derrame pleural

Tuberculosis postprimarias (reactivación)

- Tuberculosis opacidades, cavitaciones en segmento apical o lóbulos superiores.
- Atelectacias cicatrizal,
- Cavitaciones 40-87\$ TB postprimaria.
- Diseminaciones broncogenas
- Broncoestenosis y bronquiectasias

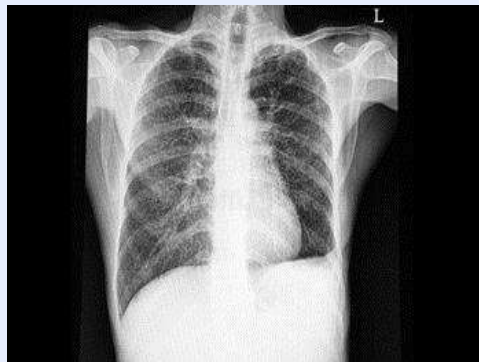
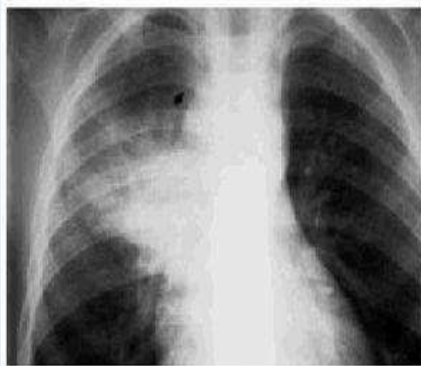


Figura 2. Compromiso de las vértebras T12 y L1, con colapso y absceso epidural que compromete el canal medular, además levantamiento de todo el ligamento longitudinal anterior.

<https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-manifestaciones-radiologicas-tuberculosis-pulmonar-13029945>



3.2.2 Nexo epidemiológico.

Estar expuesto o ser contacto de un caso confirmado de tuberculosis bacilífera hace positivo este criterio (signo de Combe positivo).

3.2.3 Estudio histopatológico

La presencia de granulomas con necrosis de caseificación y Ziehl-Neelsen positivo, en la biopsia de cualquier tejido, es un criterio diagnóstico de tuberculosis, excepto en casos de adenitis post-vacunal con BCG. Cuando no se pueda demostrar histopatológica ni microbiológicamente la tuberculosis, se debe acudir a métodos diagnósticos complementarios de acuerdo con la evaluación clínica de cada caso.

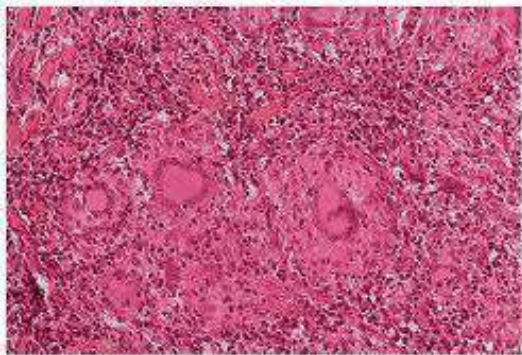


Fig. 2. Inflamación granulomatosa crónica con presencia de células gigantes multinucleadas tipo Langhans.
Granulomatous inflammation with Langhans giant multinucleated cells.

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades CDC. Centro Nacional para la Prevención de VIH/ Sida, Hepatitis Virales, ETS y Tuberculosis. División de la eliminación de la tuberculosis. Investigaciones de contactos de tuberculosis, Atlanta, Georgia, 2014. Disponible en:

<https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/guides/ssmodules/spanishssmodule8.pdf>



3.2.4 Prueba de Tuberculina

- Identifica infección latente o contacto.
- Criterio Positividad
- Inmunocompetentes $\Rightarrow$ 10mm
- Inmunodeficientes $\Rightarrow$ 5mm.
- (Niños, PVV, DM).
- Depende calidad técnica aplicación intradermoreacción.
- Aplicación 0.1 ml. (Mantoux)
- Lectura 48-72hrs Post Aplicación.
- Evaluar Siempre otros criterios.
- Esta Cubierta por el POS.

Tabla 1. Puntos de corte e interpretación de la prueba de tuberculina según tipo de población

Resultado	Poblaciones	Interpretación
Induración menor a 5mm	• Cualquier grupo.	Negativa*
Induración mayor o igual a 5mm	• Conversión de PPD previamente negativa • Niños y niñas contactos. • En niños con desnutrición severa, marasmo o Kwashorkor. • Personas que viven con VIH. • Persona con contacto reciente con un caso de tuberculosis. • Personas con alteraciones radiológicas sugestivas. • Personas con patologías o tratamientos inmunosupresores.	Positiva*
Induración igual o mayor a 10mm	• Niños y niñas que no pertenezcan a los grupos anteriores. • Personas inmunocompetentes. • Trabajadores de la salud.	Positiva*

Fuente: adoptado de National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, abril de 2012.
 ESI es población viviendo con VIH o inmunosuprimidos se recomienda repetir aplicación de la prueba a la 3ª semana después de la primera para generar un efecto booster (efecto de empuje).

*Se deberá realizar siempre medición de la induración y reportar los resultados en milímetros.





3.2.5 Interferón IGRAS TBSPOT

- Identifica infección latente o contacto.
- Ensayo de liberación de interferón-gamma)
- Realizado a partir del análisis de una muestra de sangre
- Resultado positivo o negativo.
- Cuenta con una especificidad mayor que la PPD
- Cuantificar el interferón-gamma producido por linfocitos-T sensibilizados en respuesta al contacto con antígenos específicos de Mycobacterium tuberculosis
- Los resultados se generan el mismo día.
- Niños, personas con VIH,



Rendimiento operativo	TST	IGRAs
Sensibilidad estimada (ETA)	75 - 90 %	80 – 90 %
Especificidad estimada	70 – 95 %	95 – 100 %

World Health Organization. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement. 2011 disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44759/9789241502672_eng.pdf;jsessionid=FCD680D09208DE5725D456614BFE0474?sequence=1

Adaptada de: Pai M. y col . Indian J .Med. Microbiol 2005; 23: 151 - 158



3.3.3 Criterios diagnósticos de tuberculosis activa pulmonar en personas con VIH

En personas que viven con VIH (adultos, adolescentes o niños) en el contexto hospitalario, se podrá utilizar la prueba rápida LAM (lipoarabinomano) en orina como apoyo en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, teniendo en cuenta que en el consolidado de estudios clínicos en este contexto se ha demostrado una sensibilidad del 52% y una especificidad del 87% en personas que viven con VIH sintomáticas para tuberculosis y una sensibilidad del 62% y una especificidad del 84% en este grupo de pacientes independiente de su sintomatología . Esta prueba se puede prescribir bajo el código CUPS 906303 (antígenos bacterianos manual o automatizado), cubierta por el Plan de Beneficios en Salud.¥

WHO. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV Policy update 2019. Disponible en https://www.who.int/tb/publications/2019/diagnose_tb_hiv/en/



Anexo 1 Algoritmos diagnósticos



Notas utilizadas en los algoritmos de diagnóstico (Anexos 1a, 1b, 1c, 1d):

- a. Muestra de esputo, la primera de la mañana.
- b. Preferiblemente pruebas avaladas por la OMS y bajo control de calidad por el INS, con un tiempo de respuesta menor a 48 horas. Toda prueba molecular debe proporcionar un tamiz de resistencia a fármacos, mínimo a rifampicina y preferiblemente isoniacida y rifampicina. Se recomiendan pruebas con una alta sensibilidad para detección entre 16 a 130 Unidades Formadoras de Colonias-UFC/ml a partir de muestras de esputo positivas y/o negativas.
- c. En caso de no conocer la sensibilidad a isoniacida por prueba molecular, debe obtenerse esa información realizando cultivo en medio líquido. En caso de que se detecte resistencia a isoniacida, pero sensible a rifampicina, debe darse tratamiento de acuerdo con la norma del PNT..
- d. Cultivo en el medio líquido recomendado por la OMS.
- e. Todos los cultivos de muestras con resistencia a cualquier medicamento se deben enviar al Laboratorio Nacional de Referencia del INS para vigilancia.
- f. Radiografía de tórax PA y lateral.

Siglas utilizadas en los algoritmos:

LNR= Laboratorio Nacional de Referencia

ISN= Instituto Nacional de Salud,

MTB= *Mycobacterium tuberculosis*

PNT= Programa Nacional de Tuberculosis

PPL= Persona privada de la libertad

PVV= Persona viviendo con VIH

RxTx= Radiografía de tórax PA

PA= Proyección posterior-anterior de la radiografía de tórax

TB= Tuberculosis

Fuente de los algoritmos de diagnóstico (Anexos 1a, 1b, 1c y 1d): Adaptados del Comité Nacional Asesor de Tuberculosis de Colombia (años 2018 y 2019) y de Caminero 2017, con la colaboración del Laboratorio Supranacional de Chile durante la visita técnica a Colombia, en diciembre de 2017, OPS e IN

OMS/OPS. Diagnóstico de Tuberculosis Xpert MTB/Rif®. 2014.

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=24334&Itemid=

Caminero. 2017 <http://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289617300509>

WHO 2015 Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162712/9789241508612_eng.pdf?sequence=1

Manual de algoritmos para el diagnóstico de tuberculosis/Programa "Fortalecimiento de la Red de Laboratorios de Tuberculosis en la Región de las Américas" – Perú. 2018.

https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=48211&Itemid=270&lang=es

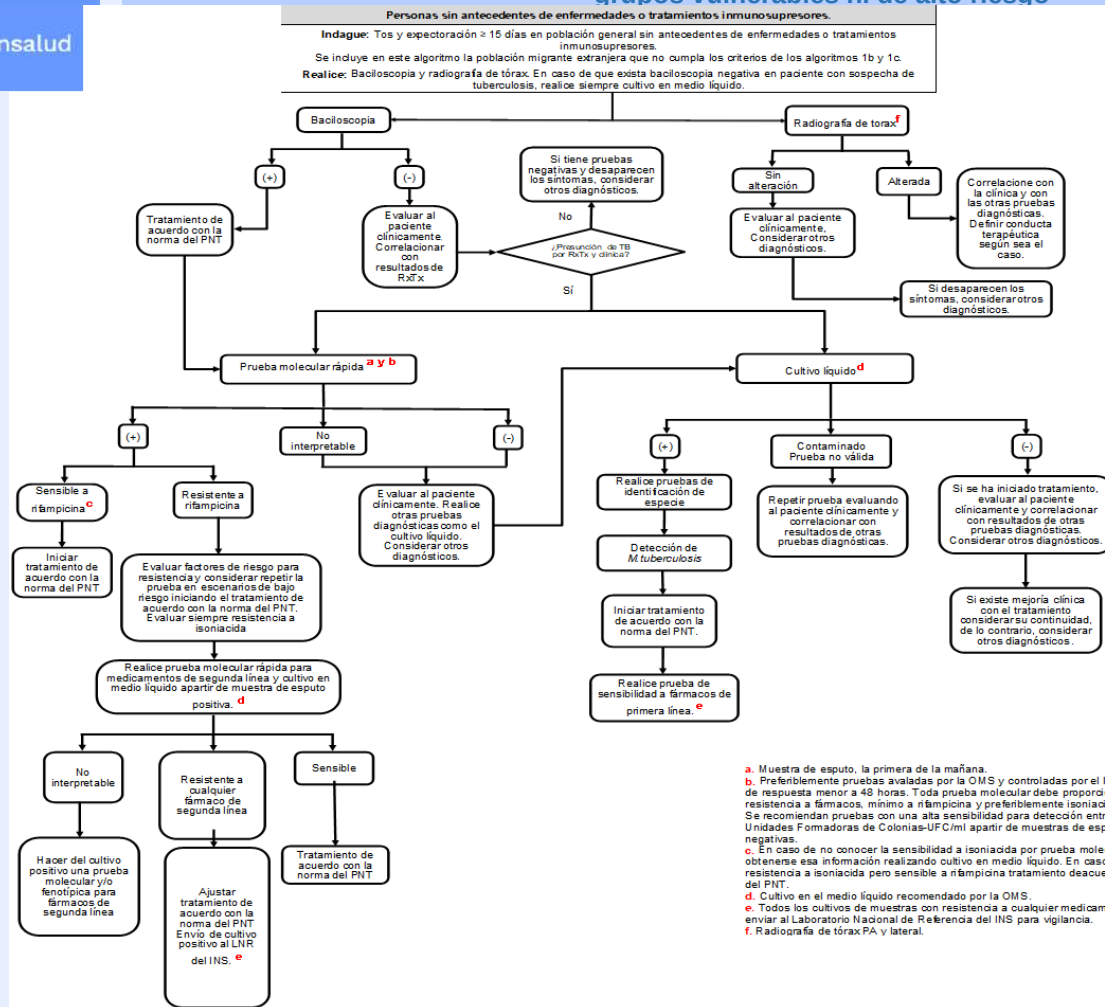
Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, et al. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. Eur Respir J. 2017; 50: 1700648. <https://doi.org/10.1183/13993003.00648-2017>

ANEXO 1a. Algoritmo de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa en adultos que no pertenece a grupos vulnerables ni de alto riesgo



La salud
es de todos

Minsalud



a. Muestra de esputo, la primera de la mañana.

b. Preferiblemente pruebas avaladas por la OMS y controladas por el INS, con un tiempo de respuesta menor a 48 horas. Toda prueba molecular debe proporcionar un tamiz de resistencia a fármacos, mínimo a rifampicina y preferiblemente isoniácida y rifampicina. Se recomiendan pruebas con una alta sensibilidad para detección entre 10 a 130 Unidades Formadoras de Colonias-UFC/ml apartir de muestras de esputo positivas y/o negativas.

c. En caso de no conocer la sensibilidad a isoniácida por prueba molecular, debe obtenerse esa información realizando cultivo en medio líquido. En caso de que se detecte resistencia a isoniácida pero sensible a rifampicina tratamiento de acuerdo con la norma del PNT.

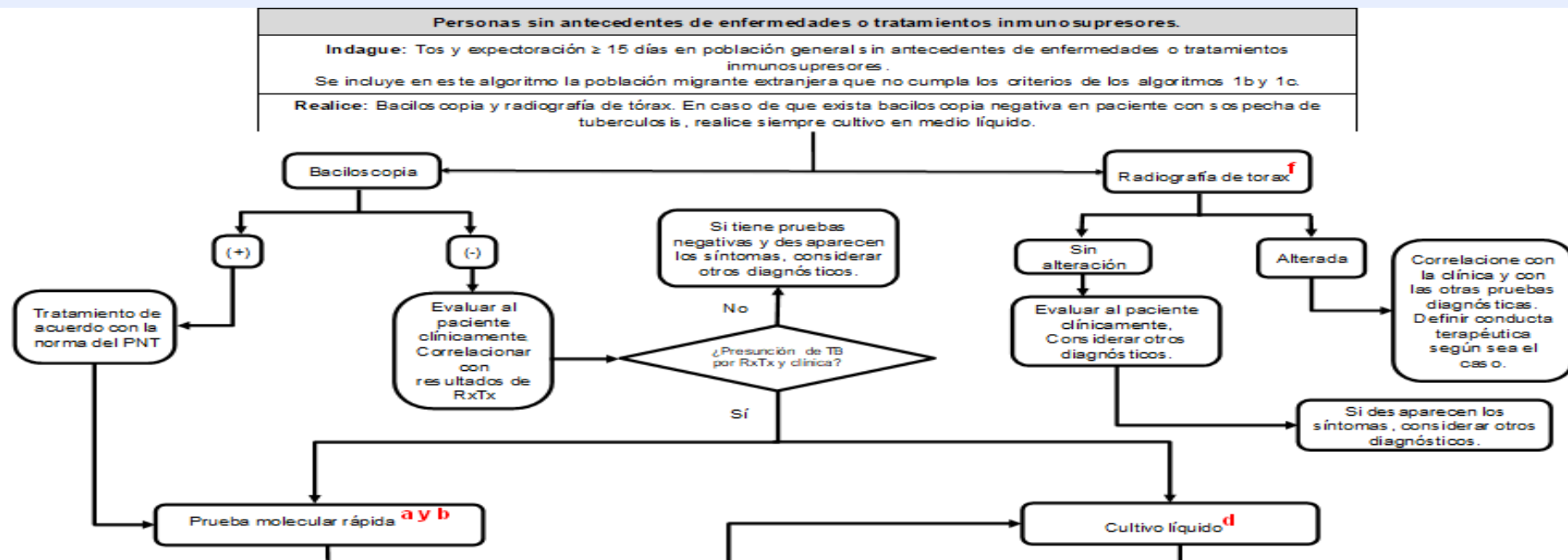
d. Cultivo en el medio líquido recomendado por la OMS.

e. Todos los cultivos de muestras con resistencia a cualquier medicamento se deben enviar al Laboratorio Nacional de Referencia del INS para vigilancia.

f. Radiografía de tórax PA y lateral.

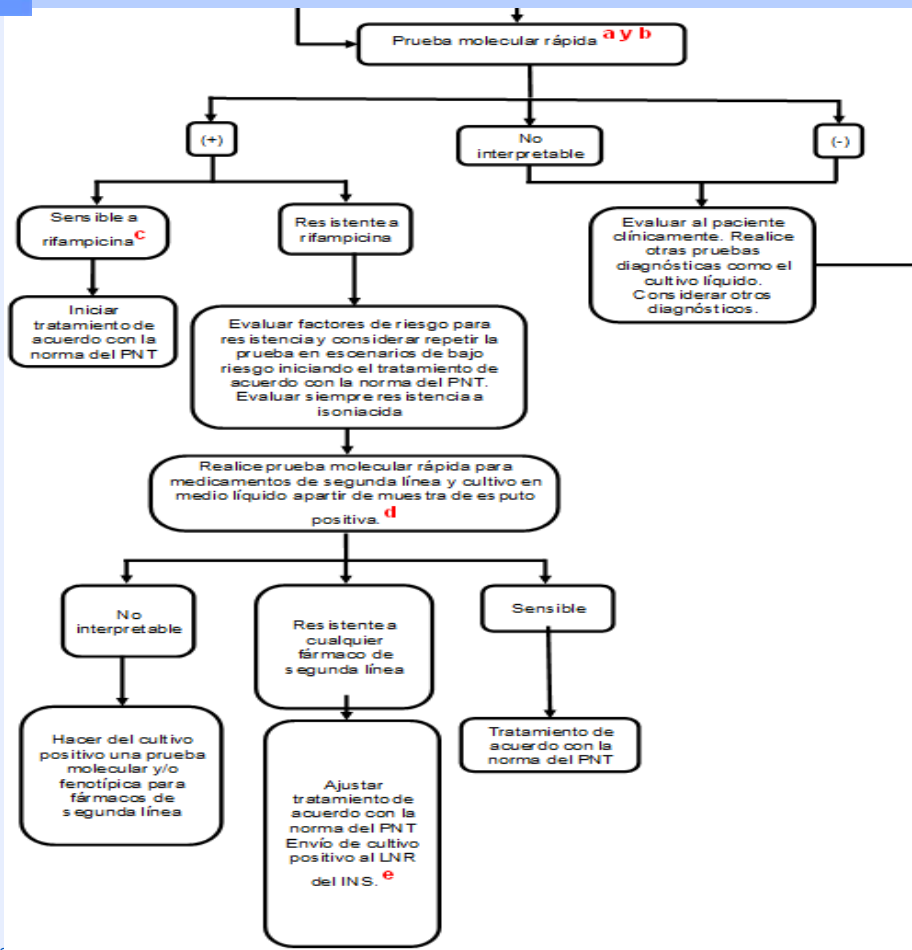


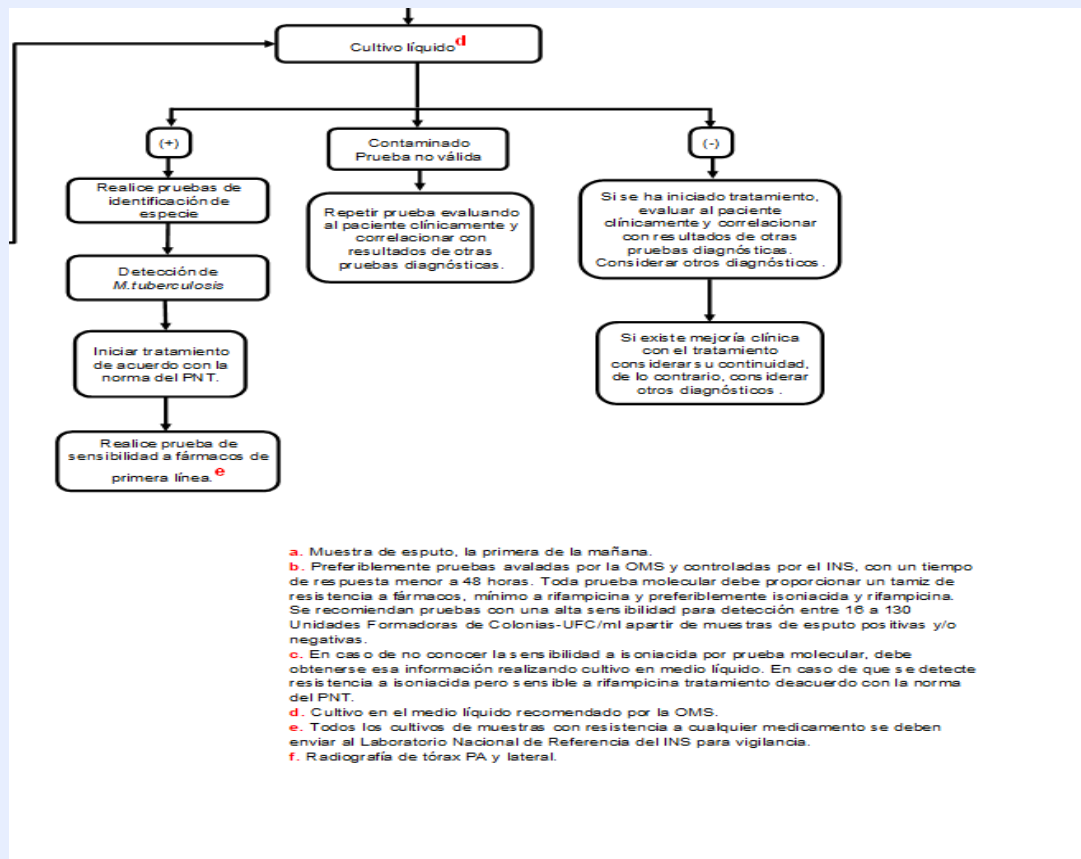
ANEXO 1a. Algoritmo de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa en adultos que no pertenece a grupos vulnerables ni de alto riesgo





ANEXO 1a. Algoritmo de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa en adultos que no pertenece a grupos vulnerables ni de alto riesgo



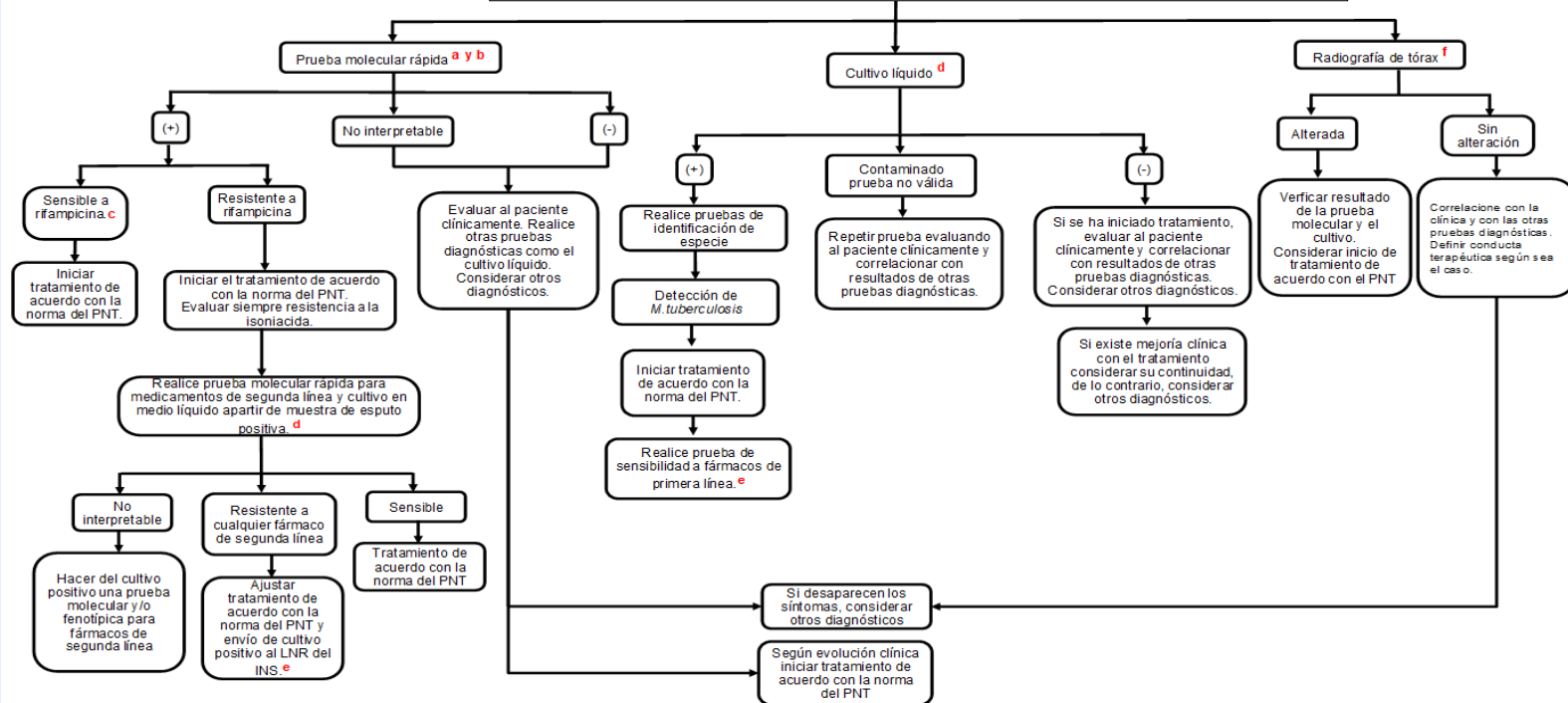




Poblaciones vulnerables y de alto riesgo.

Indague: tos y expectoración ≥ 15 días, en PPL, población étnica, habitantes de calle, trabajadores de la salud, población rural o rural dispersa. En contactos de personas afectadas por TB se tomará como criterio tos y expectoración de 1 o más días de duración.

En caso de sospecha de tuberculosis realice: prueba molecular rápida, cultivo en medio líquido y radiografía de tórax.



a. Muestra de esputo, la primera de la mañana.

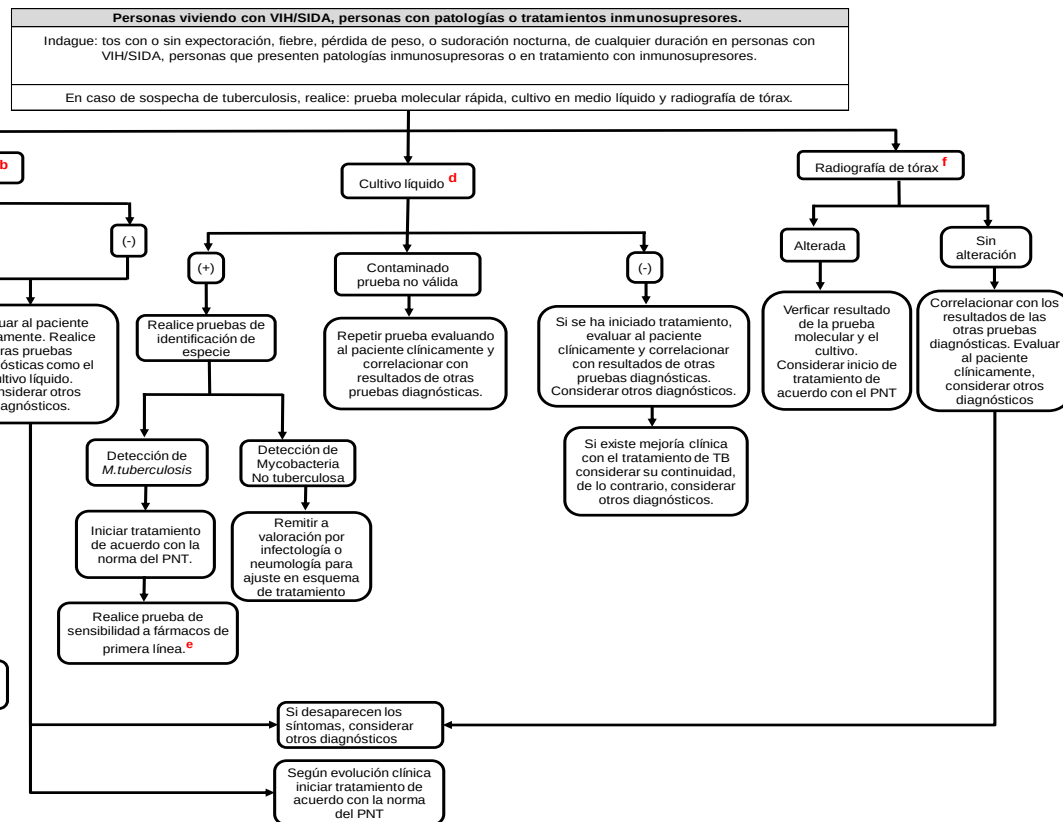
b. Preferiblemente pruebas avaladas por la OMS y controladas por el INS, con un tiempo de respuesta menor a 48 horas. Toda prueba molecular debe proporcionar un tamz de resistencia a fármacos, mínimo a rifampicina y preferiblemente isoniácida y rifampicina. Se recomiendan pruebas con una alta sensibilidad para detección entre 16 a 130 Unidades Formadoras de Colonias-UF/Cml apartir de muestras de esputo positivas y/o negativas.

c. En caso de no conocer la sensibilidad a isoniácida por prueba molecular, debe obtenerse esa información realizando cultivo en medio líquido. En caso de que se detecte resistencia a isoniácida pero sensible a rifampicina tratamiento de acuerdo con la norma del PNT.

d. Cultivo en el medio líquido recomendado por la OMS.

e. Todos los cultivos de muestras con resistencia a cualquier medicamento se deben enviar al Laboratorio Nacional de Referencia del INS para vigilancia.

f. Radiografía de tórax PA y lateral.



a. Muestra de esputo, la primera de la mañana.

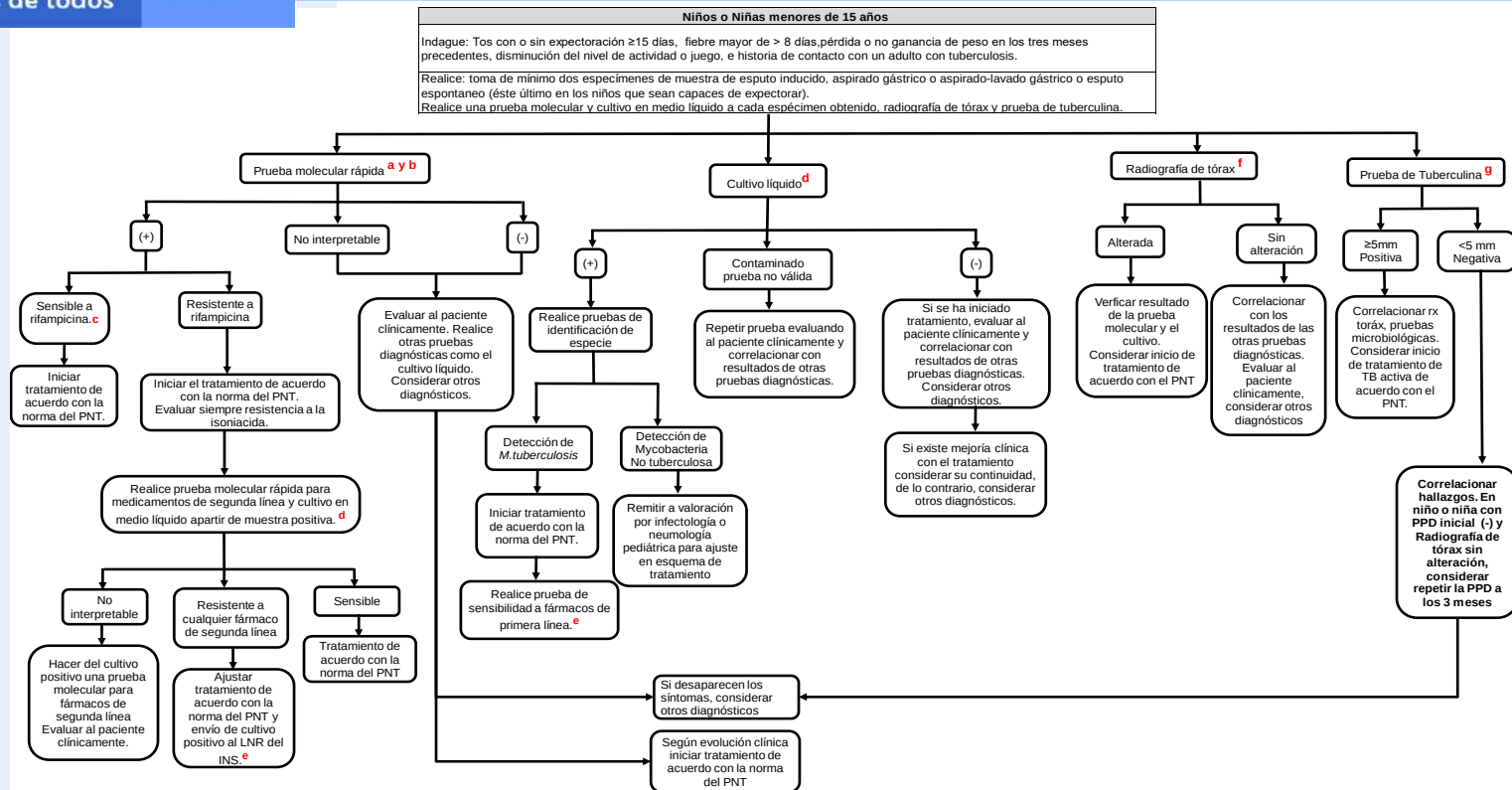
b. Preferiblemente pruebas avaladas por la OMS y controladas por el INS, con un tiempo de respuesta menor a 48 horas. Toda prueba molecular debe proporcionar un tamiz de resistencia a fármacos, mínimo a rifampicina y preferiblemente isoniácida y rifampicina. Se recomiendan pruebas con una alta sensibilidad para detección entre 16 a 130 Unidades Formadoras de Colonias-UFC/ml apartir de muestras de esputo positivas y/o negativas.

c. En caso de no conocer la sensibilidad a isoniácida por prueba molecular, debe obtenerse esa información realizando cultivo en medio líquido. En caso de que se detecte resistencia a isoniácida pero sensible a rifampicina tratamiento de acuerdo con la norma del PNT.

d. Cultivo en el medio líquido recomendado por la OMS.

e. Todos los cultivos de muestras con resistencia a cualquier medicamento se deben enviar al Laboratorio Nacional de Referencia del INS para vigilancia.

f. Radiografía de tórax PA y lateral.



a. Muestra de esputo, la primera de la mañana.

b. Preferiblemente pruebas avaladas por la OMS y controladas por el INS, con un tiempo de respuesta menor a 48 horas. Toda prueba molecular debe proporcionar un tamiz de resistencia a fármacos, mínimo a rifampicina y preferiblemente isoniácida y rifampicina. Se recomiendan pruebas con una alta sensibilidad para detección entre 16 a 130 Unidades Formadoras de Colonias-UFC/ml apartir de muestras de esputo positivas y/o negativas.

c. En caso de no conocer la sensibilidad a isoniácida por prueba molecular, debe obtenerse esa información realizando cultivo en medio líquido. En caso de que se detecte resistencia a isoniácida pero sensible a rifampicina tratamiento de acuerdo con la norma del PNT.

d. Cultivo en el medio líquido recomendado por la OMS.

e. Todos los cultivos de muestras con resistencia a cualquier medicamento se deben enviar al Laboratorio Nacional de Referencia del INS para vigilancia.

f. Radiografía de tórax PA y lateral.

g. Se debe realizar siempre lectura entre las 48 a 72 horas luego de su aplicación. Siempre se deberá medir y reportar en milímetros el diámetro de la induración.

Capítulo 4 Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa



*Fuente: Tomado de OPS. Acciones seguimiento casos TB Habitante de Calle
Bogotá Colombia Año: 2016*

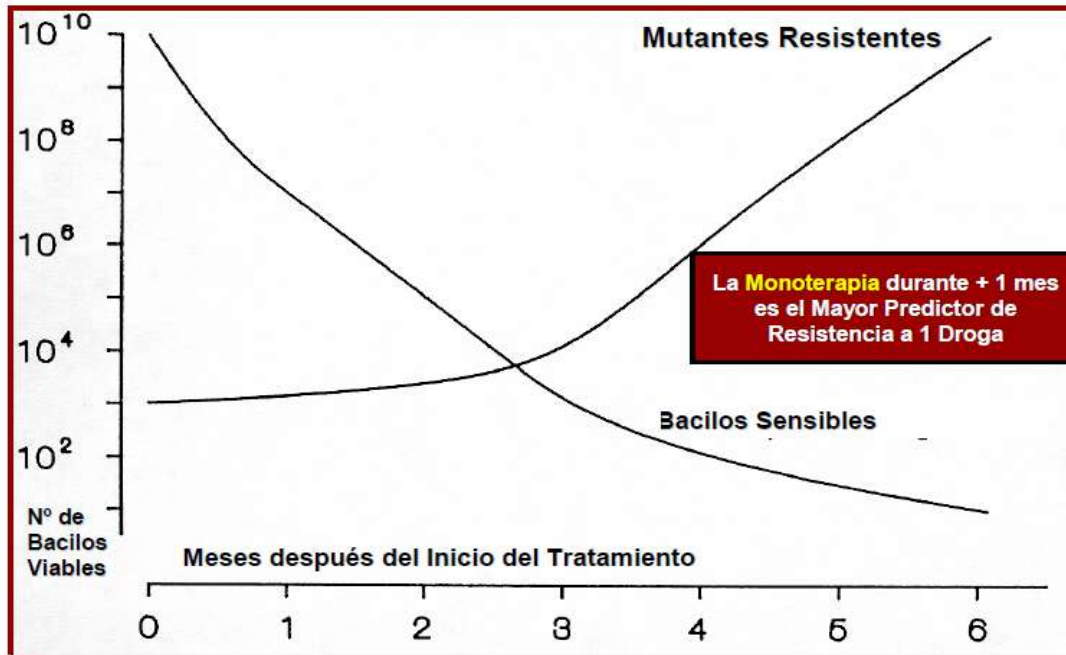


Poblaciones bacilares

- A** Bacilos de multiplicación rápida → **INH**
- Medio óptimo: Extracelular. pH 6,5-7, máxima oxigenación (pared de caverna)
 - Gran cantidad de bacilos ⇒ Alta probabilidad de mutaciones espontaneas
- B** Bacilos de multiplicación lenta → **PZ**
- Localización intramacrofágica. pH ácido. Población $<10^5$
- C** Bacilos de crecimiento intermitente → **RIF**
- Condiciones desfavorables. Caseum sólido. Extracelulares
 - Población $<10^5$
 - Capacidad de recaer
- D** Bacilos en estado latente: No susceptibles a fármacos
- Reactivaciones y recaídas

Capítulo 4: Tratamiento de casos de TB

Aparición de Resistencia a INH administrada en Monoterapia

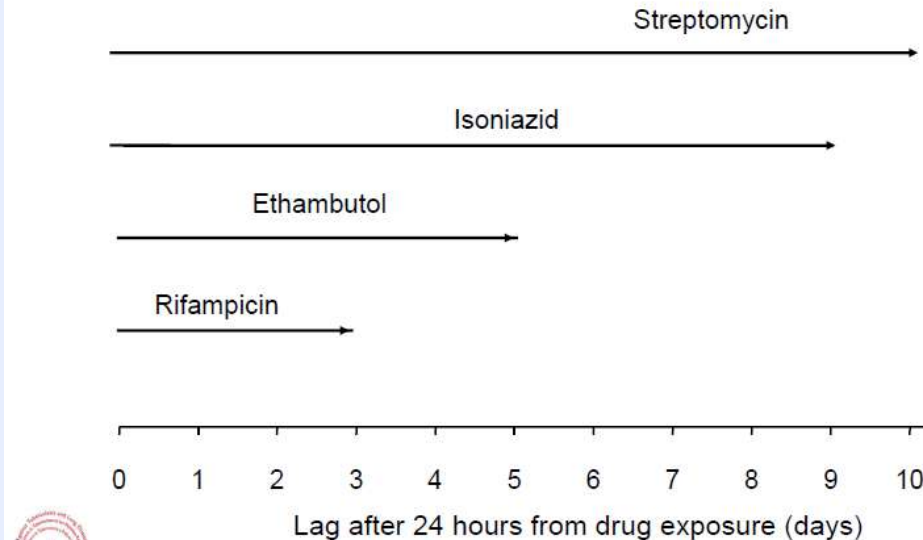


Mitchison DA. En: Heaf F, et al. Churchill, London, 1968



Post-Antibiotic Effects with *M. tuberculosis*

Lag Periods before Growth after drug exposure, in 7H10 culture Medium



Mitchison DA, et al. Postgr Med J 1971;47:737

CUMPLIR EL
TAES



a) Dosis recomendadas de medicamentos

Tabla 1. Dosis recomendadas de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis activa en adultos y niños o niñas con peso mayor o igual a 25 kg.

Medicamento	Dosis diaria (mg/kg) Rango entre paréntesis	Dosis 3/semana (mg/kg) Rango entre paréntesis	Dosis máxima/día*
Rifampicina (R)	10 (8 a 12)	10 (8 a 12)	Diaria: 600mg
Isoniazida (H)	5 (4 a 6)	10 (8 a 12)	Diaria: 300mg
Pirazinamida (Z)	25 (20 a 30)	35 (30 a 40)	
Etambutol (E)	15 (15 a 20)	30 (25 a 35)	

Fuente: Treatment of tuberculosis Guidelines. Fourth edition. World Health Organization 2010. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>

*Revisar las particularidades para farmacorresistencia en el siguiente ítem del presente anexo.

Tabla 2. Dosis recomendadas de medicamentos para uso diario en el tratamiento de la tuberculosis activa en niños o niñas con peso menor a 25kg.

Medicamento	Dosis diaria (mg/kg) Rango entre paréntesis	Dosis máxima
Rifampicina (R)	15 mg/kg (10 – 20 mg/kg)	600 mg /día
Isoniazida (H)	10 mg/kg (7 - 15 mg/kg)	300 mg /día*
Pirazinamida (Z)	35 mg/kg (30 a 40 mg/kg)	
Etambutol (E)	20 mg/kg (15 a 25 mg/kg)	

Fuente: Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children 2nd ed. World Health Organization, 2014.¹

* Revisar las particularidades farmacorresistencia en el siguiente ítem del presente anexo.

Una vez los niños o niñas alcancen un peso de 25 Kg, se utilizarán las dosis de medicamentos para adultos.



Capítulo 4: Tratamiento de casos de TB

Tabla 1. Esquema de tratamiento de la tuberculosis activa en adultos y niños o niñas con peso mayor a 25 kg, usando la dosis fija combinada de RHZE 150/75/400/275mg y RH 150/75mg

Rango de peso en Kg	Número de tabletas	
	Fase intensiva (56 dosis) diaria, lunes a sábado	Fase de continuación (112 dosis) diaria, lunes a sábado
	RHZE 150/75/400/275mg	RH 1 150/75mg
25-39	2	2*
40-54	3	3
55 Kg o más	4	4

Fuente: Adaptado de Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017. Update. Switzerland. WHO; 2017. Disponible en [26 de abril de 2019]: http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/

*Para las personas con peso entre 30-39 kg puede utilizarse la presentación RH 150/75mg o RH 150/150mg de manera diaria en la fase de continuación, ya que no supera las dosis diarias máximas permitidas de isoniácida.

Tabla 2. Esquema de tratamiento de la tuberculosis activa en niños o niñas con peso menor a 25 kg, usando la dosis fija combinada (RHZ 75/50/150mg y RH 75/50mg). Presentaciones dispersables

Rango de peso en Kg	Número de tabletas		
	Fase Intensiva (56 dosis) Diario (lunes a sábado)		Fase de continuación (112 dosis) Diario (lunes a sábado)
	RHZ 75/50/150mg	Etambutol tabletas 100 mg	RH 75/50mg
4-7	1	1	1
8-11	2	2	2
12-15	3	3	3
16-20	4	4	4
21-24	4	5	4

Fuente: Adaptado de "New fixed-dose combinations for the treatment of TB in children" WHO. [homepage en Internet]. [Consultado 6 de octubre de 2016]. New fixed-dose combinations for the treatment of TB in children. Disponible en <http://www.who.int/tb/areas-of-work/children/>





Capítulo 4: Tratamiento de casos de TB (Sensible)

Tabla 1. Duración de la segunda fase en condiciones particulares de tuberculosis activa, sensible

Condición particular	Número de dosis en la segunda fase del tratamiento
• Tuberculosis y embarazo • Tuberculosis y diabetes	112 dosis en el esquema de dosis diarias
• Tuberculosis miliar • Tuberculosis y VIH $CD4 \geq 200 \text{ cel/mm}^3$ y al estar recibiendo tratamiento ARV (Al iniciar tratamiento antituberculoso).	112 dosis en el esquema de dosis diarias; no obstante, se debe verificar la ausencia de compromiso meníngeo, en tal caso se mantendrá el tratamiento como tuberculosis meníngea.
• Silicotuberculosis • Tuberculosis genitourinaria • Tuberculosis e insuficiencia renal crónica • Tuberculosis y VIH $CD4 \leq 200 \text{ cel/mm}^3$ sin recibir tratamiento ARV (Al iniciar tratamiento antituberculoso), o cuando la tuberculosis es diseminada.	196 dosis en el esquema de dosis diarias
• Tuberculosis meníngea • Tuberculosis ósea	280 dosis en el esquema de dosis diarias

Fuente: MSPS, PNPCT Resolución 227 de 2020



Capítulo 4: Tratamiento de casos de TB

Recuerde:

- ✓ Verificar en cada control el peso de la persona y ajustar las dosis del medicamento acorde con el peso.
- ✓ Realizar estricta vigilancia de reacciones adversas de manera diaria, realizando registro en la tarjeta individual de tratamiento y notificando en el programa de farmacovigilancia.
- ✓ Canalizar a la persona afectada a las consultas por medicina, enfermería, nutrición, trabajo social o psicología y a la toma de exámenes de control que correspondan, de manera oportuna.
- ✓ Los controles y valoraciones de la persona afectada por tuberculosis están libres de copagos y cuotas moderadoras.
- ✓ Las EAPB deberán desarrollar mecanismos que permitan obtener demanda inducida de las citas de control sin que implique para el usuario trámites de autorización, o gestión de solicitud de citas, esto con el fin de mejorar la oportunidad de acceso a la atención en salud.



Capítulo 4: Tratamiento de casos de TB

Tabla 1. Duración de la segunda fase en condiciones particulares de tuberculosis activa, sensible

Condición particular	Número de dosis en la segunda fase del tratamiento
• Tuberculosis y embarazo • Tuberculosis y diabetes	112 dosis en el esquema de dosis diarias
• Tuberculosis miliar	112 dosis en el esquema de dosis diarias; no obstante, se debe verificar la ausencia de compromiso meníngeo, en tal caso se mantendrá el tratamiento como tuberculosis meníngea.
• Silicotuberculosis • Tuberculosis genitourinaria • Tuberculosis e insuficiencia renal crónica	196 dosis en el esquema de dosis diarias
• Tuberculosis meníngea • Tuberculosis ósea	280 dosis en el esquema de dosis diarias

Fuente. Programa Nacional de Tuberculosis. Colombia. Año; 2019.

Tuberculosis trials Consortium. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: randomized clinical trial. Lancet 2002; 360: 528-534.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241657>



4.5 Manejo terapéutico de la tuberculosis activa sensible en otras situaciones clínicas particulares

4.5.1 Embarazo

Los riesgos de la tuberculosis durante el embarazo son tuberculosis congénita, incremento de la morbilidad materna, parto prematuro, bajo peso al nacer, transmisión perinatal y postnatal y un riesgo hasta seis veces mayor de mortalidad perinatal , .

Antes de iniciar un tratamiento a una mujer se debe saber si está embarazada. No obstante, se debe indicar la necesidad de aconsejar la anticoncepción en las mujeres en edad fértil durante el tratamiento antituberculoso, y en aquellas en embarazo realizar un seguimiento multidisciplinario con especialistas en obstetricia según corresponda.

La estreptomycin y los aminoglucósidos están contraindicados por sus efectos nocivos sobre el nervio acústico del feto.

World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, Recommendations for a public health approach, Second Edition, 2016. France. WHO; 2016. [Consultado 15 de enero de 2018]. Disponible en: www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/

Figueroa-Damian R, Arredondo-García JL. Neonatal Outcome of Children Born to Women with Tuberculosis. Archives of Medical Research 32 (2001) 66–69. [15 de junio de 2018] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11282183>

Jana N, VASISHTA K, SAHA SC, GHOSH K. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 1999 Aug 26; 341 (9):645-9. [15 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199908263410903>



4.5.2 Enfermedad hepática

Siempre se deben realizar controles de la función hepática antes de iniciar el tratamiento, aunque no existan antecedentes de enfermedad hepática. Si se identifica alteración hepática se debe garantizar el seguimiento clínico y ajustes terapéuticos por médico experto o medicina especializada.

Tabla 1. Criterios de evaluación de la severidad de la enfermedad hepática

Parámetros	Puntaje 1	Puntaje 2	Puntaje 3
Ascitis	Ausente	Leve	moderado-severo
Bilirrubina total (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Encefalopatía	No	grado 1-2 medio o moderado	grado 3-4 severo
Clasificación	Clase A	Clase B	Clase C
Total puntos	5-6	7-9	10-15
1 año de sobrevida	100%	80%	45%

Fuente: tomado de Child –Pugh score.

Saukkonen JJ, Cohn DL, Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. Am J Respir Crit Care Med Vol 174 pp 935–952, 2006 DOI: 10.1164/rccm.200510-1666ST. Disponible en: <https://www.thoracic.org/statements/resources/mtpi/hepatotoxicity-of-antituberculosis-therapy.pdf>



Manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos

Los medicamentos antituberculosos son seguros en la mayoría de los casos y no representan mayor incidencia de reacciones adversas a fármacos, no obstante, el uso de pirazinamida, isoniacida y rifampicina, en su orden, son considerados medicamentos asociados con toxicidad hepática. La prevalencia de su toxicidad varía del 2 al 28%. Por tanto, la elevación de las transaminasas o las bilirrubinas obligan a suspender el tratamiento y a realizar su reintroducción escalonada.

Los criterios que deben ser considerados para evaluar la suspensión de los medicamentos son los siguientes:

- ALT: Alanino aminotransferasa, elevación tres veces por arriba de su valor normal en presencia de síntomas o,
- ALT: Alanino aminotransferasa, elevación de cinco veces su valor normal sin síntomas, o,
- Valores de bilirrubina total superior a 2 mg /dl o,
- Reacciones dermatológicas severas.

Nagarajan S, Whitaker P. Management of adverse reactions to first-line tuberculosis antibiotics. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2018

Aug;18(4):333-341. doi: 10.1097/ACI.0000000000000462. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29901473>



Capítulo 4: Tratamiento de casos de TB

Tabla 1. Inicio escalonado de tratamiento tras suspensión por hepatotoxicidad

DIA	Medicamento 2	Dosis/mg	Medicamento 3	Dosis/mg	Medicamento 4	Dosis/mg
1	Rifampicina	150				
2	Rifampicina	150				
3	Rifampicina	300				
4	Rifampicina	600				
5	Rifampicina	600	Isoniacida	100		
6	Rifampicina	600	Isoniacida	100		
7	Rifampicina	600	Isoniacida	200		
8	Rifampicina	600	Isoniacida	300		
9	Rifampicina	600	Isoniacida	300	Pirazinamida	400
10	Rifampicina	600	Isoniacida	300	Pirazinamida	400
11	Rifampicina	600	Isoniacida	300	Pirazinamida	800
12	Rifampicina	600	Isoniacida	300	Pirazinamida	800
13	Rifampicina	600	Isoniacida	300	Pirazinamida	1200
14	Rifampicina	600*	Isoniacida	300*	Pirazinamida	1200*

Notas:

*La dosis total a alcanzar es la calculada por peso para cada medicamento.

- En cuanto al aumento progresivo de dosis, puede hacerse de esta manera; o se puede empezar de una vez con la dosis total de cada medicamento (medicamento 2 el día 1, medicamento 3, el día 5; medicamento 4, el día 9).
- El etambutol (medicamento 1) que no es hepatotóxico, se inicia a dosis total desde el día 1 con el medicamento 2.

Según el grado de lesión hepática, el grupo tratante podría definir la no reintroducción de pirazinamida.

La reintroducción del esquema antituberculoso se puede hacer una vez las transaminasas se encuentren menos de 2 veces el valor normal. Se requiere control de perfil hepático dos veces a la semana durante la reintroducción y un seguimiento estricto por parte del equipo de salud.



Tabla 15. Manejo medicamentoso en personas con enfermedad hepática y tuberculosis

Clasificación	Número de hepatotóxicos recomendados	Medicamentos preferidos a incluir	Observaciones
Child A	2	Rifampicina, isoniacida y etambutol	La pirazinamida es el fármaco más hepatotóxico, no se recomienda su uso. Este esquema implica la extensión del tratamiento de la tuberculosis al menos a 9 meses.
Child B	1	Rifampicina, levofloxacina y etambutol	Cuando solo se pueda iniciar un hepatotóxico, se prefiere que sea rifampicina, porque este es el fármaco más efectivo. Se debe considerar extender el tratamiento hasta completar un año.
Child C	Ninguno	Etambutol, levofloxacina, moxifloxacina, amikacina, kanamicina, cicloserina.	Duración del tratamiento al menos 18 meses.

Tomado: [Radha K.](#) et al. 2012



4.5.3 Insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal, no se requiere considerar ajuste de dosis de isoniacida y rifampicina, pero sí de etambutol y pirazinamida. En el caso de estos dos últimos, el tratamiento se debe dar a la misma dosis por kg / día, pero no cada 24 sino cada 48 horas (entiéndase solo 3 veces a la semana) cuando la depuración de creatinina es menor de 30 ml/min.

Tabla 1. Esquema de manejo de la tuberculosis en pacientes con insuficiencia renal, de acuerdo con los niveles de depuración de creatinina

Fase de tratamiento/ Días de tratamiento.	Depuración creatinina < 30 ml / min		Depuración creatinina > 30 ml / min	
	Fase intensiva	Fase de continuación	Fase intensiva	Fase de continuación
Lunes, miércoles, viernes	RHZE (150/75/400/275) mg), dosis calculada por peso **	Rifampicina e isoniacida dosis usual sin ajustes	Se da la dosis usual calculada por peso, no se requiere ajuste de dosis de medicamentos	
Martes, jueves y sábado	RH 150/75mg dosis calculada por peso***			

Fuente: adaptado de Treatment of Tuberculosis guidelines fourth edition 2010 y Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.

World Health Organization. Treatment of Tuberculosis guidelines fourth edition 2010. ISBN 978 92 4 154783 3



Capítulo 4: Tratamiento de casos de TB

Recomendaciones para el tratamiento de casos con monorresistencia o polirresistencia que incluya la isoniazida y sea sensible a la rifampicina*

Patrón de resistencia	Régimen sugerido según el momento del diagnóstico del perfil de resistencia			Observaciones
	Durante el 1er mes de la fase intensiva	Durante el 2do mes de la fase intensiva	Durante la fase de continuación	
H	RHZE + fluoroquinolona por 6 meses a partir del inicio de la fluoroquinolona	RHZE hasta completar 6 meses de tratamiento	Si evoluciona favorablemente, continuar con RH hasta completar 9 meses de tratamiento, realizando un estricto control clínico y bacteriológico	Se recomienda utilizar la fluoroquinolona únicamente si se conoce la resistencia a isoniazida, antes de iniciar el tratamiento, o si lleva menos de un mes con los medicamentos de primera línea (RHZE). La inadecuada indicación de la fluoroquinolona pone en riesgo de amplificación y puede generar casos de resistencia más complejos.
H y Z				
H y E				

Fuente: Adaptado de WHO Consolidated Guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization. Suiza. 2019.

*Con sensibilidad confirmada a rifampicina y fluoroquinolonas.



Capítulo 4: Tratamiento de casos de TB

Esquema largo para tuberculosis MDR/RR

6 meses Lfx-Lzd-Bdq-Cfz —12 a14 meses Lfx-Lzd-Cfz

Esquema largo para tuberculosis MDR/RR en menores de 6 años

6 meses Lfx-Lzd-Cfz-Cs —12 a14 meses Lfx-Lzd-Cfz

Esquema corto para tuberculosis MDR/RR

4-6 meses Am-Mfx ^{altas dosis}1-Eto-Cfz-Z-H ^{altas dosis}-E — 5 meses Mfx ^{altas dosis}-Cfz-Z-E

Tabla 1. Clasificación de los medicamentos utilizados en los esquemas de tratamiento largos para la tuberculosis multidrogorresistente y resistente a la rifampicina

Clase	Medicamentos	Abreviaturas
A. Medicamentos para ser priorizados	Levofloxacina / Moxifloxacina	Lfx / Mfx
	Bedaquilina	Bdq
	Linezolid	Lzd
B. Medicamentos para adicionar	Clofazimina	Cfz
	Cicloserina/Terizodona	Cs/Trd
C. Medicamentos para completar los esquemas y cuando no se pueden usar medicamentos de los grupos A y B	Etambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pirazinamida	Z
	Imipenem-cilastatin/Meropenem	lpm-Cln/Mpm
	Amikacina (/Estreptomicina)	Am (/S)
	Etionamida/Protionamida	Eto/Pto
	Ácido Paraminosalicílico	PAS

Fuente: Adaptado de WHO. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [5 de abril de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>

Notas:

1. Imipenem-cilastatin están destinados para ser utilizados juntos.
2. Capreomicina y Kanamicina no se recomiendan por el aumento del riesgo de fracaso del tratamiento y recaídas relacionadas con la duración de los esquemas.

¹ Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, et al. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. EurRespir J 2017; 50: 1700648

<https://doi.org/10.1183/13993003.00648-2017>

Capítulo 5 Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la infección tuberculosa latente



Capítulo 5: diagnóstico infección latente

5.1 Grupos prioritarios para la búsqueda de infección tuberculosa latente

Teniendo en cuenta las recomendaciones de la OMS , los grupos prioritarios para búsqueda de la infección tuberculosa latente en Colombia son:

- Personas que viven con VIH.
- Niños o niñas menores de 5 años, en contacto con personas afectadas por tuberculosis pulmonar.
- Personas que vayan a comenzar tratamientos con terapia biológica para enfermedades autoinmunes.
- Personas con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis.
- Personas que se preparan para recibir trasplantes de órganos o hemáticos.
- Personas con silicosis.
- Trabajadores de la salud

World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva 2018. [consultado el 19 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>



5.2 Diagnóstico de la infección tuberculosa latente

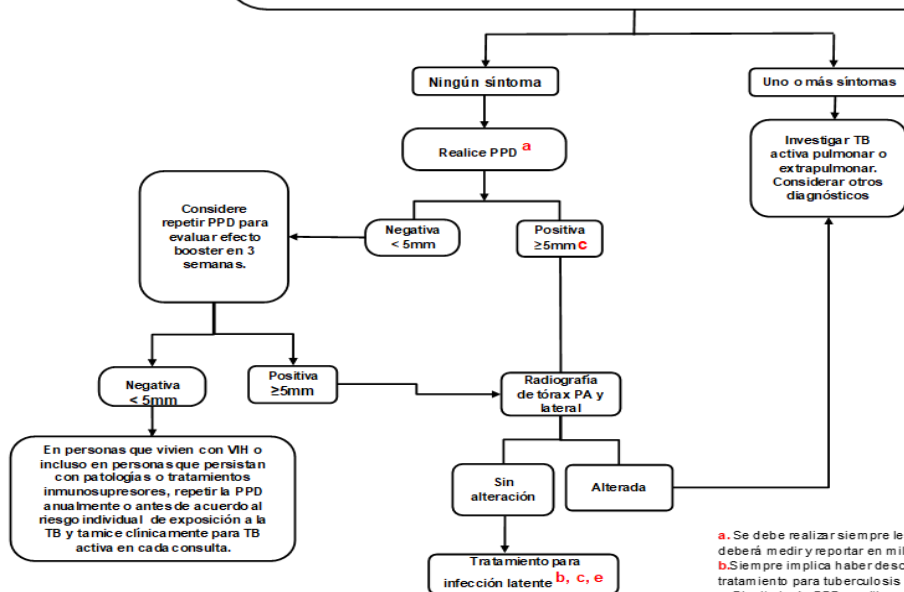
- ✓ El primer paso en el proceso diagnóstico de la tuberculosis latente es descartar la tuberculosis activa en los grupos priorizados mediante una rigurosa evaluación clínica, indagando sobre la presencia de síntomas de tuberculosis tales como: tos, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso o no ganancia de peso (niños o niñas) .
- ✓ En caso de presentar síntomas de tuberculosis se deben realizar los estudios para descartar tuberculosis activa.
- ✓ En caso de no presentar síntomas de tuberculosis se procederá a solicitar la prueba cutánea de derivado proteínico purificado (PPD).
- ✓ En PVV se realizará tamizaje clínico en cada consulta y se seguirán los criterios enunciados en la tabla siguiente:



Grupos prioritarios para la identificación de la infección tuberculosa latente en adultos

Personas con VIH/SIDA, personas que requieren tratamiento anti factor de necrosis tumoral (anti TNF), personas con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis, personas que vayan a recibir trasplantes, personas con silicosis y trabajadores de la salud.

Realizar tamizaje clínico para descartar tuberculosis activa con base en los siguientes síntomas:
Tos con o sin expectoración, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna de cualquier duración.



a. Se debe realizar siempre lectura entre las 48 a 72 horas luego de su aplicación. Siempre se deberá medir y reportar en milímetros el diámetro de la induración.

b. Siempre implica haber descartado una tuberculosis activa y verificar que no haya recibido tratamiento para tuberculosis activa ni latente previamente.

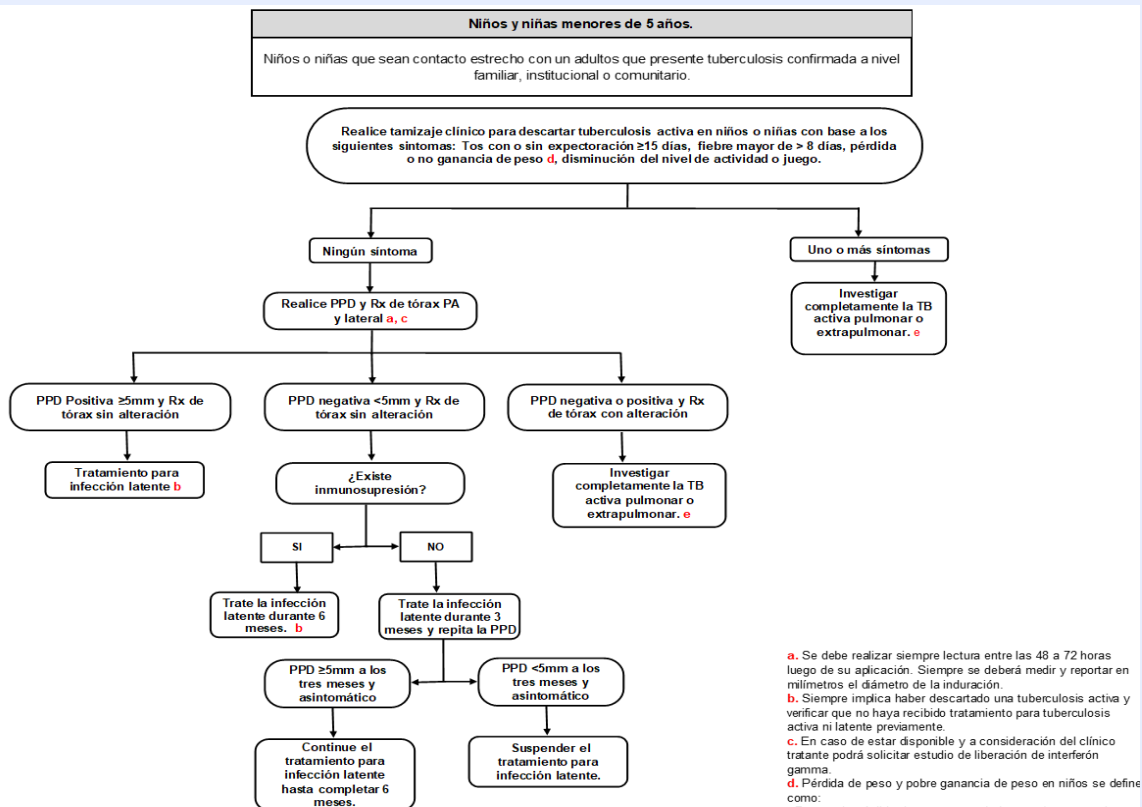
c. El criterio de PPD positiva en trabajadores de la salud es ≥ 10 mm, si existe inmunocompromiso ≥ 5 mm.

d. En personas con VIH/SIDA que presenten inmunosupresión severa podrá solicitarse a consideración del clínico tratante estudio de liberación de interferón.

e. En el trabajador de la salud que tenga un viraje tuberculínico de negativo a positivo entre 12 semanas a 2 años, después de una PPD negativa, indicar inicio de quimioprofilaxis.



Capítulo 5: diagnóstico infección latente



a. Se debe realizar siempre lectura entre las 48 a 72 horas luego de su aplicación. Siempre se deberá medir y reportar en milímetros el diámetro de la induración.

b. Siempre implica haber descartado una tuberculosis activa y verificar que no haya recibido tratamiento para tuberculosis activa ni latente previamente.

c. En caso de estar disponible y a consideración del clínico tratante podrá solicitar estudio de liberación de interferón gamma.

d. Pérdida de peso y pobre ganancia de peso en niños se define como:

- Reportada pérdida de peso o muy bajo peso (peso para la edad menor que -3Z).
- Bajo peso (peso para la edad menor que -2Z).
- Pérdida de peso confirmada ($> 5\%$) desde la última visita.
- No ganancia de peso: Cuando en los dos últimos controles hay un estancamiento o el niño no sube de peso.

e. Solicite exámenes según ilustración 1d Algoritmo diagnóstico de tuberculosis pulmonar en niños y niñas menores de 15 años y en casos de tuberculosis extrapulmonar realice exámenes a las muestras obtenidas.



Capítulo 5: diagnóstico infección latente

Tabla 1. Abordaje programático de la tuberculosis latente en personas que viven con VIH en Colombia

Tipo de contacto	Tamizaje clínico y radiológico	Estudio de tuberculina	Conducta
Persona con VIH contacto estrecho mayor o igual a 6 horas /día con caso de tuberculosis confirmado. ✕	Asintomático y radiografía de tórax sin alteración	Aplicar si está disponible.	Iniciar tratamiento para infección tuberculosa latente.
Persona con VIH sin contacto cercano de caso de tuberculosis	Asintomático y radiografía de tórax sin alteración	Si: criterio positivo de $\geq 5\text{mm}$ de induración a las 48-72hrs (positiva).	Iniciar tratamiento para infección tuberculosa latente.
Persona con VIH sin contacto cercano de caso de tuberculosis	Asintomático y radiografía de tórax sin alteración.	Si: criterio negativo de $< 5\text{mm}$ de induración a las 48-72 horas y con repetición de PPD a las 3 semanas para evaluar efecto booster y este resulte negativo.	No tratar para infección latente. Repetir tuberculina anualmente para evidenciar si hay viraje tuberculínico.
Persona con VIH sin contacto cercano de caso de tuberculosis	Asintomático y radiografía de tórax sin alteración	Si: criterio negativo de $< 5\text{mm}$ de induración a las 48-72 horas y con repetición de PPD a las 3 semanas para evaluar efecto booster y este resulte $\geq 5\text{mm}$ de induración a las 48-72 horas (positiva).	Iniciar tratamiento para infección tuberculosa latente.

✕ Conviviente de más de 6 horas día con el enfermo de tuberculosis en actividades de estudio o trabajo de manera recurrente en el mismo espacio con el enfermo de tuberculosis.



Tabla 1. Dosis de medicamentos recomendados para los esquemas de tratamiento para la tuberculosis latente

Esquema	Duración	Dosis por Kg de peso	Frecuencia	Dosis máxima
Isoniacida en monoterapia	6 meses	Niños [¥] : 10 mg (rango 7 -15mg) Adultos: 5mg	Diaria (autoadministrada con seguimiento mensual)	300mg
Isoniacida más Rifapentina* (12 dosis)	3 meses	Isoniacida: Edad 2–11 años: 25 mg+ Edad ≥12años: 15mg Rifapentina: según peso corporal: 10.0–14.0 kg = 300 mg 14.1–25.0 kg = 450 mg 25.1–32.0 kg = 600 mg 32.1–50.0 kg = 750 mg > 50 kg = 900 mg	Semanal (Supervisada)	Isoniacida: 900 mg Rifapentina: 900 mg

Fuente: Adaptado de WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [29 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Capítulo 6 Acciones Colaborativas TB- VIH



Capítulo 6: Acciones colaborativas TB-VIH

Coordinación	Actividades
6.1 Coordinación de las actividades colaborativas TB-VIH	• Mesa de actividades de articulación de acciones colaborativas • EAPB, IPS, ET, Sociedad civil.
6.2 Actividades para la reducción de la carga de TB en PPV	• Búsqueda activa de casos de TB en PPV • Diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa latente • Control de infecciones
6.3 Actividades para la reducción de la carga de VIH en personas con TB	• Diagnóstico de VIH en personas con TB • Prevención VIH en personas con TB • Profilaxis Trimetropin Sulfa • Tratamiento ARV
6.4 Coordinación para la atención integral de las personas con infección TB/VIH	• Integración de servicios VIH y TB



Cuando el recuento de CD4 es menor de 50 cel / ul, iniciar el tratamiento ARV a las **dos** semanas de iniciado el antituberculoso

- - Cuando el recuento de CD4 es de 50 a 200 cel / ul, iniciar el tratamiento ARV, lo más pronto posible dentro de las **2 – 8** semanas del inicio del antituberculoso (una vez se haya logrado la tolerancia apropiada a los antituberculosos), y se haya trabajado de manera pertinente en adherencia a los manejos.
- Cuando el paciente tiene diagnóstico de tuberculosis con compromiso en sistema nervioso central, no se recomienda el inicio de ARV antes de las **8** semanas de iniciado el antituberculoso.

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Downloaded from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 8/11/2019 / NEJM362;8 February 25 2010 SAPIT / NEJM 365;16 October 2011 / N Engl J Med N Engl J Med 2011; 365:1471-1481 DOI:

**Tabla 1. Medicamentos antirretrovirales para tratamiento del VIH en pacientes con tuberculosis**

Medicamentos	Inhibidores nucleósidos	Tercer Fármaco	Observaciones
Opción preferida	Tenofovir disoproxil fumarato 300mg/Emtricitabina 200mg/día	Efavirenz 600mg/día	Esquema preferido, solo en casos en que sea imposible su uso por contraindicación clínica o resistencia se considerarán los esquemas alternativos.
Alternativa 1	Tenofovir disoproxil fumarato 300mg/Emtricitabina 200mg/día o, Abacavir 600mg/lamivudina 300mg/día	Raltegravir 800mg cada 12 horas o,	Usar la doble dosis hasta 2 semanas luego de suspender la rifampicina
Alternativa 2		Raltegravir 400mg cada 12 horas o,	Puede considerarse solo en pacientes con carga viral menor de 100mil copias/ml
Alternativa 3		Dolutegravir 50mg cada 12 horas	Usar la doble dosis hasta 2 semanas luego de suspender la rifampicina
Alternativa 4		Inhibidor de la proteasa (IP)	Solo considerar esta opción cuando por razones del perfil de resistencia del virus sea indispensable utilizar IP e implica tener disponible rifabutina en vez de rifampicina y disponibilidad de medicamentos antituberculosos en presentación individual, los cuales tendrán que ser provistos por la EAPB.
Alternativa 5		Inhibidor de la proteasa	Cambio de rifampicina por levofloxacina o moxifloxacina. Esta es una opción solo cuando sea necesario el uso de IP y sea imposible cambiar la rifampicina por rifabutina, e implica prolongar el tratamiento antituberculoso al menos a un año.

Tomado: Recomendación Asociación Colombiana de Infectología año 2019

Notas: El esquema de tratamiento antirretroviral se construirá siempre tomando dos inhibidores de nucleósidos y adicionando un tercer medicamento. Cuando no pueda usarse la opción preferida, debe individualizarse cada caso por parte del médico infectólogo del grupo de atención integral para VIH para tomar la decisión más apropiada.

Escoger el tercer fármaco con orden de preferencia descendente iniciando por la opción preferida hasta la alternativa cinco.



6.3.4 Ingreso al programa de atención integral en la coinfección TB y VIH

Tan pronto se conozca el diagnóstico de la coinfección TB/VIH, la EAPB y su red prestadora de servicios de salud, deben disponer de una ruta de atención prioritaria para que la persona acceda a la atención integral de VIH en un tiempo no mayor a 5 días hábiles. Los exámenes necesarios para el inicio de la atención en VIH serán solicitados desde la IPS primaria para lograr mayor oportunidad en la definición de la conducta terapéutica desde el programa de VIH. Las EAPB y su red prestadora de servicios deberán disponer de los mecanismos que garanticen la realización de estas pruebas iniciales desde las IPS primarias de atención.

Tabla 1. Exámenes de ingreso al programa de VIH

Exámenes por solicitar a las personas que viven con VIH

- ALT (TGP)
- AST (TGO)
- Bilirrubinas
- Fosfatasa alcalina
- ARN cuantitativo del VIH (carga viral)
- Conteo de LT CD4 y porcentaje de CD4
- Creatinina sérica, depuración de creatinina estimada (aMDRD o Cockcroft Gault) y uroanálisis
- Cuadro hemático completo (leucocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas)
- Perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos)
- Glucemia
- Antígeno de superficie (HBsAg)
- Anticuerpos anti-HBs
- Anticuerpos anticore total
- Anticuerpos contra hepatitis C (Ac VHC)
- Evaluación de riesgo cardiovascular (Framingham)
- Serología para sífilis no treponémica (VDRL o RPR) o prueba treponémica rápida
- Detección de TSH sérica



Profilaxis con trimetoprim sulfa

Toda persona con TB/VIH deberá recibir profilaxis para infecciones con trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg/diarios, en caso de no conocerse su conteo de CD4, o si está por debajo de 350 CD4/mm³. Esta profilaxis deberá iniciarse tan pronto se conozca el diagnóstico de coinfección desde el programa de tuberculosis; el equipo clínico de la atención en VIH definirá su continuidad.

World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, Recommendations for a public health approach, Second Edition, 2016. France. WHO; 2016. [Consultado 15 de enero de 2018]. Disponible en: www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/

Capítulos 7 y 8

Estrategias de seguimiento y abordajes
transversales

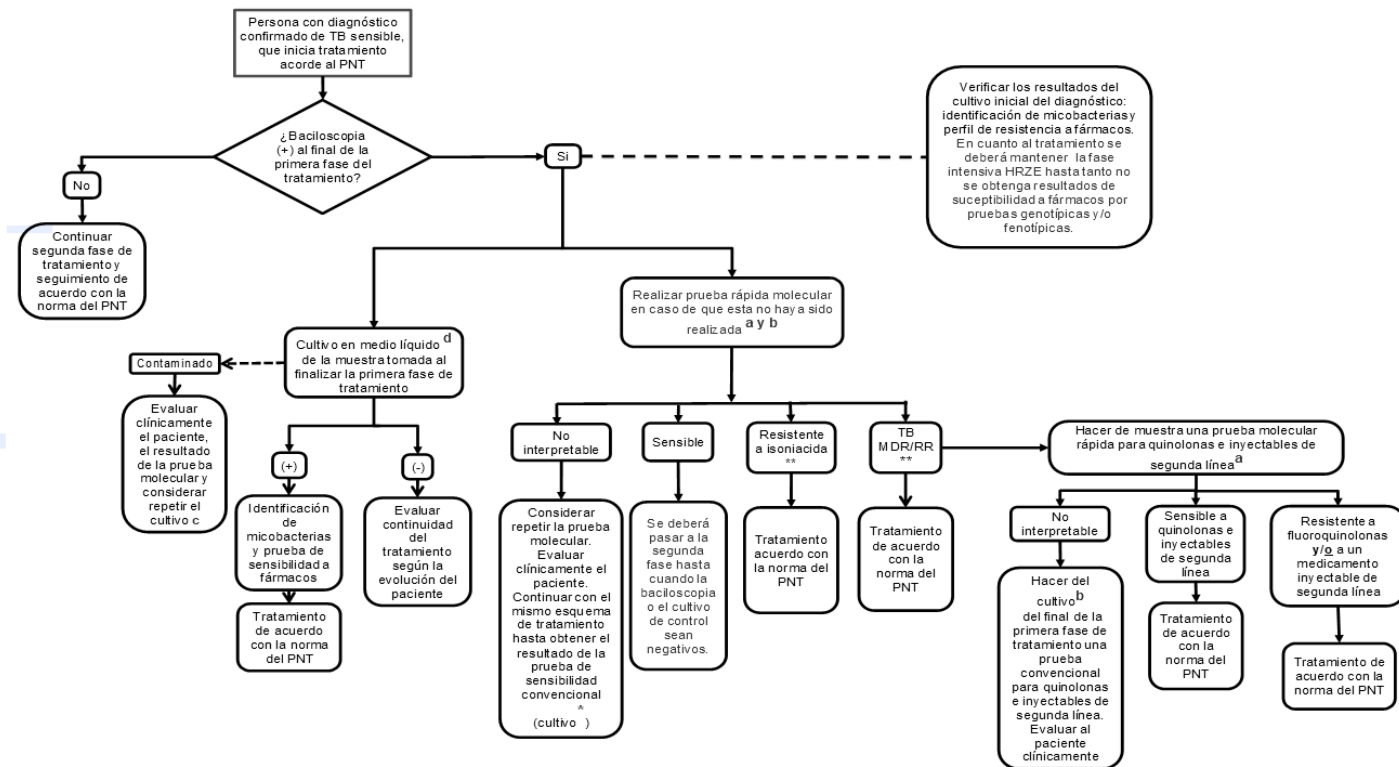


Capítulo 7: Estrategias de seguimiento

Actividad	TB SENSIBLE						Observaciones	TB-FR	
	1 mes	2 mes	3 mes	4 mes	5 mes	6 mes		Observaciones	
Valoración por parte del Comité de Evaluación de Casos Especiales de Tuberculosis (CERCET)							No requiere	X	Requiere
Consulta por medicina general	X		X		X	X	Bimensual	x	Mensual
Consulta por medicina especializada							Si es requerido	X	Trimestral
Consulta por profesional de enfermería.	X	X	X	X	X	X	Mensual	X	Mensual
Consulta por profesional de nutrición.	X						Al inicio	X	Trimestral
Consulta psicología y trabajo social	X						Al inicio	X	Trimestral
Seguimiento del TDO por auxiliar de enfermería.	X	X	X	X	X	X	Diario	X	Diario
Control microbiológico (Bk y Cultivo)		X		X		X	Bimensual	X	Mensual fase intensiva Bimensual Fase continuación
Farmacovigilancia activa	X	X	X	X	X	X	Mensual	X	Diario
Prueba para VIH	X						Primer mes	X	Primer mes
Cuadro hemático	X						Primer mes	X	Mensual
Pruebas de función renal	X						Primer mes	X	Mensual
Pruebas de función hepática AST, ALT, FA, Bil	X						Primer mes	X	Mensual
Glicemia en ayunas	X						Primer mes	X	Mensual
TSH	X						Primer mes	X	Trimestral
Evaluación auditiva mediante audiometría.							No requiere	X	Trimestral
Evaluación oftalmológica							Según consideración	X	Trimestral
Electrocardiograma							No requiere	X	Mensual
Radiografía de tórax y otros estudios radiológicos	X						Al inicio	X	Al inicio a los 6 meses y al finalizar
Prueba de embarazo	X						Antes del inicio	X	Antes del inicio
Ácido Úrico.							Según consideración	X	mensual
Otras pruebas de laboratorio: albúmina, electrolitos (sodio, potasio, calcio y magnesio)	X						Al inicio	X	mensual
Tamizaje para evaluar riesgo de abandono al tratamiento.							Según consideración	X	Una vez



Ilustración 3. Conducta según los resultados microbiológicos durante el seguimiento de la tuberculosis pulmonar bacteriológicamente confirmada.



^{**} Corresponden al mismo cultivo. Todos los cultivos de muestras con resistencia a cualquier medicamento se deben enviar al LNR para confirmación y vigilancia.

^{**} Cuando las pruebas expresen resistencia se debe hacer cultivo líquido y enviarlo al LNR para confirmación y vigilancia.

^a Muestra de esputo, la primera de la mañana

^b Preferiblemente de las controladas por el INS, con un tiempo de respuesta menor a 48 horas. Toda prueba molecular debe proporcionar un tamiz de resistencia a fármacos.

^c Contactos de casos de TB fármacorresistente

^d Cultivo en el medio líquido recomendado por el INS y avalado por la OMS/OPS.



Modalidades de Administración del Tratamiento Directamente Observado (TDO)

- ✓ **TDO en la IPS:** Esta actividad implica la asistencia diaria de la persona a la IPS más cercana a su domicilio o trabajo para recibir el tratamiento en boca. Se podrá realizar en cualquier institución básica o complementaria del país sin restricciones por tipo de aseguramiento.
- ✓ **TDO domiciliario:** La respectiva EAPB acorde a indicación de médico tratante, deberá autorizar la atención domiciliaria para la administración del TDO, en personas que por su condición clínica, social y económica no le sea posible acudir a la IPS más cercana.
- ✓ **TDO comunitario:** La entidad territorial deberá generar capacidades en líderes comunitarios, docentes, profesionales de otras instituciones del estado, organizaciones religiosas, centros de protección adulto mayor, entre otros, para el desarrollo de actividades de apoyo a la supervisión y administración del tratamiento supervisado coordinado con las IPS y EAPB.
- ✓ **TDO Virtual:** La EAPB a través de su prestadora de servicios de salud, en articulación con la entidad territorial, deberá evaluar la pertinencia de inclusión de herramientas tecnológicas de supervisión del tratamiento tales como Videoconferencia, Videollamada o registro en video de tratamiento.
- ✓ **TDO hospitalario:** Esta modalidad se aplica en personas con diagnóstico de TB, TB/VIH, TB farmacoresistente, que, por su situación clínica, social, o a juicio del médico especialista tratante, requieran hospitalización temporal, para el monitoreo de reacciones adversas graves, o el seguimiento ante comorbilidades crónicas, a nivel renal, hepático, metabólico, que puedan derivar en complicaciones.

Las IPS y el personal de salud tratante, deberá analizar las diferentes modalidades de TDO, ajustadas a las necesidades de las personas afectadas y a su contexto social, cultural y familiar para fortalecer la adherencia al tratamiento.





Apoyo social

Investigación
epidemiología

Comités de
Evaluación de
Casos Especiales

Seguimiento PPL



Apoyo Social.

De acuerdo con el Modelo de Acción Integral Territorial y las Rutas Integrales de Atención en Salud, las entidades territoriales del orden departamental, distrital y municipal deberán identificar la oferta de servicios de apoyo social disponibles e implementar rutas de atención integral de personas con diagnóstico de tuberculosis y necesidades a nivel alimentario, vivienda, empleo, educación, entre otros, como estrategia para el fortalecimiento a la adherencia al tratamiento. Se deberá realizar reporte si la persona recibe algún apoyo social en la base nominal de casos del PNT, acorde al Plan de Monitoreo y Evaluación.

Investigación Epidemiológica de Campo

La dirección territorial local de salud, en el marco de sus competencias de vigilancia y gestión de la salud pública, debe realizar las visitas epidemiológicas de campo requeridas para la identificación de casos y seguimiento a contactos. Esta se realizará en los primeros ocho días después de captado el caso, a los seis (6) meses y a los doce (12) meses. En caso de casos de tuberculosis farmacorresistente, la visita de campo debe repetirse cada tres (3) meses hasta terminar el tratamiento y continuar cada seis (6) meses hasta completar dos (2) años.



Comités de Evaluación de casos Especiales de Tuberculosis

Casos especiales de tuberculosis son “aquellos que presentan situaciones que se apartan de lo típico o habitual y requieren la orientación por parte de personal con mayor experiencia y competencia para su manejo integral apropiado

Región	Coordinación del Programa de Tuberculosis de las siguientes entidades
Costa Atlántica	Secretaría de Salud del Atlántico
Noroccidente	Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia
Nororienté	Secretaría de Salud de Santander
Eje cafetero	Secretaría de Salud del Quindío
Sur occidente	Secretaría de Salud del Valle del Cauca
Centro	Secretaría de Salud de Bogotá

Región	Departamentos y Distritos de influencia
Costa Atlántica	Atlántico, Barranquilla, Bolívar, Cartagena, Cesar, La Guajira, Magdalena, Santa Marta, Sucre, Archipiélago de San Andrés, Providencia y Santa Catalina
Noroccidente	Antioquia, Chocó y Córdoba
Nororienté	Arauca, Norte de Santander y Santander
Eje cafetero	Caldas, Quindío y Risaralda
Sur occidente	Cauca, Nariño, Putumayo, Buenaventura y Valle del Cauca
Centro	Amazonas, Bogotá, Boyacá, Caquetá, Casanare, Cundinamarca, Guainía, Guaviare, Huila, Meta, Tolima, Vaupés y Vichada



Capítulo 8: Enfoques y estrategias transversales

Enfoques

- Étnico
- Género
- Diferencial

Engage TB OMS

Lineamientos
para poblaciones
vulnerables

Información,
educación y
comunicación

Tuberculosis y
Tabaco

Atención
Migrantes

Control de
infecciones

Vacunación BCG

Gestión de
medicamentos





Capítulo 8: Enfoques y estrategias transversales

8.1.1 Enfoque diferencial

El cual hace referencia a la atención de las poblaciones vulnerables, la adecuación de los servicios de salud y acciones por parte de la institucionalidad.

En el caso de identificar **personas con discapacidad, se deberá seleccionar la modalidad de TDO que más se ajuste a su condición;** de igual forma, se deberá fomentar su inscripción en el **Registro para la Localización y Caracterización de Personas con Discapacidad.** (Res 227 de 2020)

En el marco de la Resolución 3280 de 2018 (modificada por la Resolución 276 de 2019) que adoptó los lineamientos técnicos y operativos específicos de la Ruta de Promoción y Mantenimiento de la Salud, los Programas de Tuberculosis deben fortalecer las acciones de información, educación y comunicación para la salud.



Fuente: Tomado de OPS. Acciones seguimiento casos TB Habitante de Calle Bogotá Colombia Año: 2016



Capítulo 8: Enfoques y estrategias transversales

Estrategias de Base comunitarias- ENGAGE TB

- ✓ **Identificación de las zonas, ciudades, municipios barrios con mayores tasas de incidencia de la tuberculosis, a cargo de las entidades territoriales.**
- ✓ **Realizar mapeo epidemiológico de casos y actores sociales y de salud disponibles.**
- ✓ Incluir a las personas afectadas por TB que deseen apoyar esta iniciativa en las actividades de base comunitaria.
- ✓ Socialización de la problemática de la tuberculosis en espacios de participación comunitaria
- ✓ **Acciones de información, educación y comunicación dirigida al cambio de comportamientos relacionados con la TB y el VIH en la comunidad, a cargo de la Entidad Territorial, EAPB y red prestadora.**
- ✓ Formación de líderes comunitarios para la identificación y búsqueda de sintomáticos respiratorios
- ✓ Canalización de personas con síntomas presuntivos de tuberculosis a la atención en salud, acorde a formatos de referencia y contrarreferencia dispuestos en las cajas de herramientas disponibles por el Programa Nacional de TB y de VIH.
- ✓ Apoyo en la supervisión diaria del tratamiento TDO comunitario por actores sociales
- ✓ Conformación de redes de usuarios afectados por TB sensible y farmacorresistente a cargo de las entidades territoriales, EAPB e IPS.
- ✓ **Integración de las personas afectadas por TB en contextos de vulnerabilidad a programas de protección social transporte, educación y asistencia social.**
- ✓ **Participación de las personas en las actividades de toma de decisiones a nivel de los programas locales, departamentales y el nivel nacional.**
- ✓ **Desarrollo de estrategia de abordaje psicosocial y de pares de forma transversal para la reducción del estigma y la discriminación**
- ✓ Fortalecimiento de organizaciones de la sociedad civil como la Liga Antituberculosa Colombiana, en sus diferentes seccionales, y de otras asociaciones para ejercer la movilización social.
- ✓ Generación de alianzas estrategias público- privadas, con empresas privadas o públicas, para la inclusión social de personas afectadas por TB en contextos de vulnerabilidad a programas de emprendimiento laboral, a cargo de la entidad territorial.
- ✓ **Establecer un sistema de monitoreo y evaluación de actividades comunitarias**





La salud
es de todos

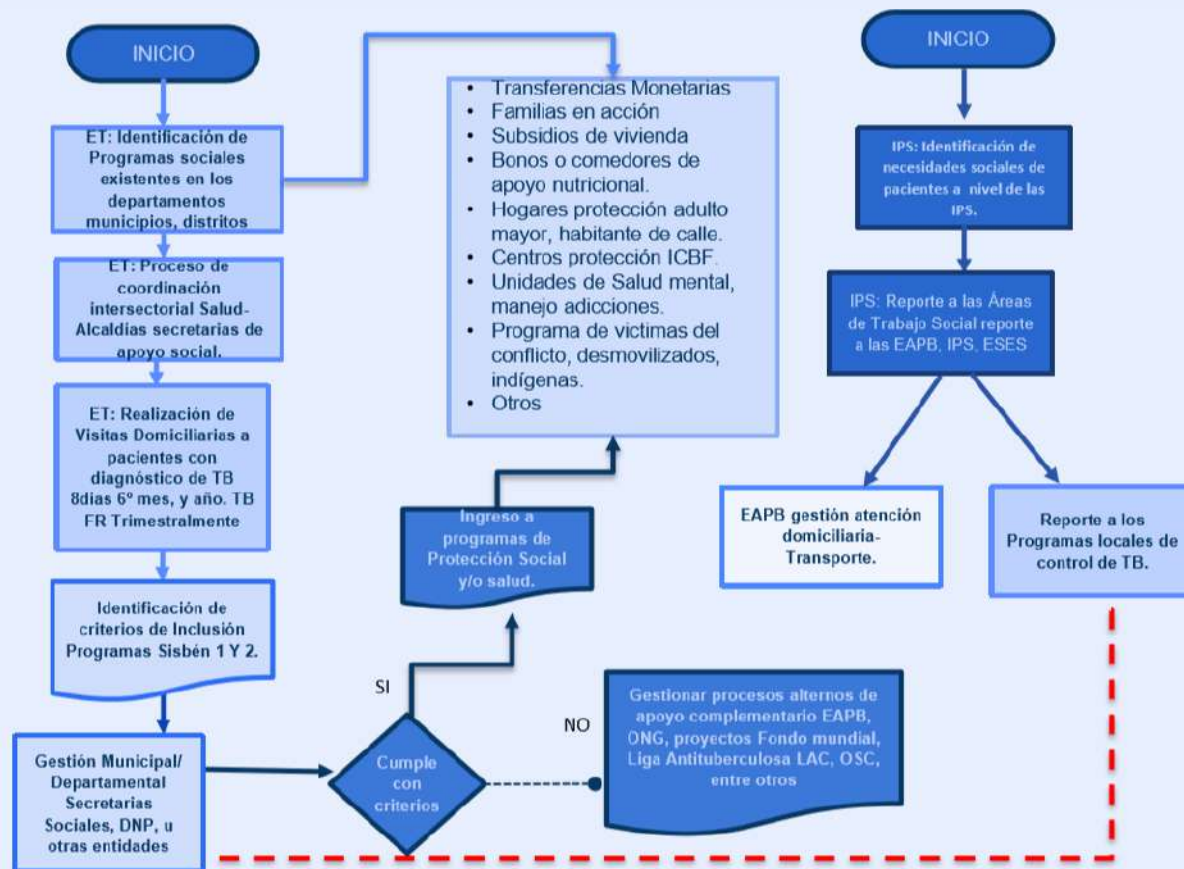
Minsalud

Articulación Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis y organismos intersectoriales de apoyo.





Ruta de abordaje para acceso de las personas afectadas por TB a programas de apoyo social





Capítulo 8: Enfoques y estrategias transversales

Lineamientos de abordaje de TB en poblaciones indígenas.

- ✓ Atención integral centrada en las personas con pertenencia indígena afectada por tuberculosis.
- ✓ Definición de ruta para el procesamiento de muestras de pruebas moleculares, cultivo líquido y radiografía de tórax y transporte por parte de la EAPB y su red de prestación de servicios y equipos extramurales.
- ✓ Búsqueda activa de sintomáticos respiratorios a nivel extramural concertado con las comunidades y médicos ancestrales, especialmente priorizando contactos de casos de tuberculosis pulmonar, niños menores de 15 años.
- ✓ Atención integral de las personas con comorbilidades como TB y VIH, desnutrición, EPOC, diabetes, entre otras; así mismo integrar acciones para la prevención de tuberculosis infantil tales como: vacunación con BCG en población infantil, quimioprofilaxis, seguridad alimentaria..
- ✓ Políticas audaces y sistemas de apoyo social.
- ✓ Disponer de la financiación de recursos de transferencias nacionales o de otras fuentes para la vinculación de talento humano con experiencia en el abordaje intercultural de las tuberculosis, que sean propios de las comunidades abordadas, así como formación de personal de salud de la comunidad, que facilite el diálogo de saberes y procesos adaptación de rutas interculturales.
- ✓ Diseñar o adaptar piezas comunicativas acorde a la lengua, cultura y simbología, de cada uno de los pueblos indígenas del territorio
- ✓ Promover la participación de las comunidades indígenas y personas afectadas por la tuberculosis en rituales de armonización física, espiritual, círculos de la palabra, diálogos de saberes ancestrales





Capítulo 8: Enfoques y estrategias transversales

Lineamientos de abordaje de TB en PPL.

- ✓ La búsqueda de sintomáticos respiratorios debe intensificarse y realizarse por estrategias acordes con la dinámica de este entorno institucional. El servicio de salud del centro penitenciario debe buscar de manera activa sintomáticos respiratorios en los siguientes momentos:
- ✓ Al ingreso al centro penitenciario. El examen médico de ingreso debe incluir la evaluación de síntomas presuntivos de tuberculosis, antecedentes de la enfermedad, contacto cercano con personas afectadas por tuberculosis y factores de riesgo de infección con VIH.
- ✓ De manera activa y diaria, mediante la búsqueda de sintomáticos respiratorios por parte del personal de salud, el personal de guardia o las mismas personas privadas de la libertad, capacitadas y entrenadas para su identificación y canalización al servicio de salud.
- ✓ Durante la consulta espontánea por cualquier motivo, al servicio de salud intramural o a la IPS asignada para los afiliados a los regímenes de salud contributivo, subsidiado, especial o de excepción.
- ✓ Al momento del egreso. Antes del traslado de un recluso a otro centro penitenciario o a modalidad domiciliaria, o en caso de excarcelación, se debe indagar sobre la presencia de síntomas sugestivos y en tal caso derivarlo al servicio de salud del nuevo centro penitenciario o informar a la respectiva entidad territorial de residencia si es una liberación o terminación de condena.





Capítulo 8: Enfoques y estrategias transversales

Lineamientos de abordaje de TB enfoque de género.

- ✓ Caracterización de las poblaciones afectadas por tuberculosis según sexo, orientación sexual o de género que permita identificar inequidades de acceso al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de casos.
- ✓ Inclusión de la población LGBTI como población priorizada en el desarrollo a las acciones transversales desde prevención de las actividades de tuberculosis integradas a las de VIH e ITS.
- ✓ Promover la participación de las mujeres, población LGBTI en las actividades de movilización social y comunitaria para la prevención de la TB.
- ✓ Generar adaptación a los servicios de salud de manera diferenciales por parte de las IPS, EAPB y las entidades territoriales, acorde a las necesidades de la población en hombres, mujeres, población LGBTI afectada por TB y TB-VIH.
- ✓ Abordaje de aspectos psicosociales en mujeres víctimas de la violencia sexual, afectadas por tuberculosis sensible y farmacorresistente y TB-VIH.
- ✓ Abordaje diferencial en población transgénero en contextos de vulnerabilidad PPL, habitante de calle, víctimas del conflicto armado, personas en situación de discapacidad y migrantes.
- ✓ Abordaje de mujeres en contextos de privación de la libertad, habitantes de calle, indígenas con enfoque diferencial.
- ✓ Otras acciones afirmativas, que promuevan el abordaje diferencial de género y el acceso a los servicios de salud.





Capítulo 8: Enfoques y estrategias transversales

Atención a migrantes afectados por tuberculosis

- ✓ La población migrante extranjera (incluyendo su grupo familiar) en contextos de vulnerabilidad social y económica, deberá ser identificada y caracterizada en el marco de las actividades individuales y colectivas a cargo de las EAPB, IPS y la ET.
- ✓ La población migrante regular (con documento válido de afiliación al SGSSS, incluido el permiso especial de permanencia), debe ser afiliada al Sistema para el acceso a todas las tecnologías diagnósticas
- ✓ La población migrante irregular, la población en tránsito (con Tarjeta de Movilidad Fronteriza) y toda la población migrante que al momento no haya regulado su situación migratoria, ante síntomas presuntivos de la enfermedad, contactos de casos de tuberculosis, deberán recibir la atención inicial en los servicios de urgencias
- ✓ Identificación de personas sintomáticas respiratorias (tos y expectoración de más de 15 días)
- ✓ Favorecer el control de infecciones en albergues, refugios, casas de paso
- ✓ Gestionar la articulación con ONG u otras entidades para fortalecer el diagnóstico y control de la tuberculosis en la población migrante.
- ✓ Seguimiento de casos de TB y VIH sin suministro de medicamentos.
- ✓ Garantizar el acceso gratuito e ininterrumpido de los medicamentos para el tratamiento
- ✓ Generar procesos de referencia y contrarreferencia de casos de tuberculosis





Atención a población habitante de calle

Capítulo 8: Enfoques y estrategias transversales

- ✓ Identificar la población habitante de calle afectada por tuberculosis, en los ámbitos urbanos y cabeceras municipales
- ✓ Las EAPB deberán efectuar la identificación de su población habitante de calle afiliada, a fin de generar modelos de atención integral con intervenciones diferenciales.
- ✓ Inclusión de la población habitante de calle como población priorizada para el desarrollo de las acciones integradas de tuberculosis.
- ✓ Búsqueda de personas habitantes de calle sintomáticas respiratorias en los entornos institucional y comunitario
- ✓ Fomentar la inclusión y la participación social de las personas habitantes de calle
- ✓ Búsqueda de sintomáticos respiratorios en albergues, centros de autocuidado, refugios día/noche, de población habitante de calle y su canalización a la atención a cargo de la ET.
- ✓ Realizar abordaje diferencial de población habitante de calle LGBTI, en contextos de vulnerabilidad, situación de discapacidad, con enfoque social y familiar, por parte de las EAPB, IPS y ET.
- ✓ Desarrollar actividades de eliminación del estigma y discriminación de las personas habitantes de calle afectadas por TB y TB/VIH, en la atención en salud a cargo de las EAPB, ET, e IPS.
- ✓ Brindar el TDO a nivel comunitario con articulación en los servicios sociales, albergues o centros de protección de la población habitante de calle
- ✓ Implementar medidas de control de infecciones en instituciones, albergues o centros de cuidado de población habitante de calle.
- ✓ Garantizar la administración de medicamentos en las personas con TB que tengan VIH





Capítulo 8: Enfoques y estrategias transversales

Lineamientos de información educación y comunicación.

- ✓ Realizar divulgación de mensajes informativos de manera permanente y a su población afiliada todos los 24 de marzo de cada año, en el marco de la conmemoración del día mundial de lucha contra la TB.
- ✓ Divulgación de mensajes institucionales en salas de espera, consultorios, de manera permanente.
- ✓ Socialización de derechos y deberes de las personas afectadas frente a la tuberculosis en las salas de espera, en las instituciones donde se atiende a las personas afectadas por TB de forma visible. (Ver la declaración de personas afectadas por TB y recomendaciones para el hogar anexos 6 y 7).
- ✓ Diseñar piezas comunicativas claras, sencillas sobre la enfermedad, en las cuales se incluya mensajes claves de:
 - ✓ Signos y síntomas de la enfermedad
 - ✓ No automedicación de la tos.
 - ✓ Como se transmite y como no la TB.
 - ✓ Curación con el tratamiento.
 - ✓ Importancia de la familia y redes de apoyo durante el tratamiento.
 - ✓ Rol de la comunidad para apoyo a las personas con TB.
 - ✓ Adherencia al tratamiento y riesgos frente a un abandono.
 - ✓ Control de infecciones en el hogar y la comunidad.
 - ✓ Estudio de contactos.





Capítulo 8: Enfoques y estrategias transversales

Monitoreo de TB latente en trabajadores de la salud.

Tabla 23. Clasificación del riesgo de exposición de los trabajadores de la salud a la tuberculosis

Parámetros	Bajo riesgo	Mediano riesgo	Alto Riesgo
< 200 camas hospitalización.	Atención de < 3 pacientes con tuberculosis/año	Atención de más de ≥ 3 pacientes con tuberculosis/año	Lugares donde haya atención de casos de TB pulmonar y que se hayan reportado casos de transmisión al personal de salud.
≥ 200 camas de hospitalización.	Atención de <6 pacientes con tuberculosis/año	Atención de más de ≥ 6 pacientes con tuberculosis/año	
Consulta externa	Atención de <3 pacientes con tuberculosis/año	Atención de más de ≥ 3 pacientes con tuberculosis /año	
Tratamiento de pacientes con tuberculosis	Contacto con personas en tratamiento para infección latente o activa. Contacto con personas asintomáticas. Permanencia en lugares donde no se realicen procedimientos de inducción de esputo.	Contacto con personas con tuberculosis presuntiva o confirmada sin tratamiento.	
Laboratorios de tuberculosis.	Lugares donde no se procesen muestras de esputo o se realice su toma.	Personal de laboratorios que procesen muestras de <i>M. tuberculosis</i> .	

Fuente: Adaptado CDC Atlanta año 2005.

Tabla 1. Recomendaciones para aplicación de PPD, según criterio de riesgo en trabajadores de la salud

Criterio de riesgo	Bajo riesgo	Mediano riesgo	Alto riesgo
Aplicación de la PPD.	No se aplica PPD en trabajadores clasificados con bajo riesgo.	Aplicación de PPD al ingreso. * Si el resultado es negativo repetir anualmente**	Aplicación de PPD al ingreso. * Si el resultado es negativo repetir anualmente.** Buscar síntomas presuntivos de tuberculosis en trabajadores de la salud tales como (tos y expectoración de más de 15 días).

Fuente: adaptado CDC Atlanta año 2005.

*Si existe una PPD positiva al inicio no se requerirá repetir la prueba.

**Si a partir de una PPD inicial negativa, se obtiene un resultado posterior positivo entre las 12 semanas a dos años de la prueba inicial o de la última prueba realizada, se considera un viraje tuberculínico reciente, para lo cual se deberá descartar tuberculosis activa y en dado caso iniciar tratamiento quimio profiláctico.

Capítulo 9:

Sistema de información



Capítulo 9 Sistemas de información

INFORMES:

- Informe de casos y actividades
- Informe de cohorte de pacientes nuevos y VIH
- Informe de cohorte de pacientes previamente tratados

A stack of several overlapping health information forms, likely related to HIV/AIDS reporting. The forms contain various tables, checkboxes, and fields for data entry. Some forms have the Minsalud logo at the top. The forms are tilted and layered, showing different parts of the reporting system.



Sistema de información: Registros programa control TB

TARJETAS:

- Tarjeta individual de tratamiento de TB sensible
- Tarjeta individual de administración de quimioprofilaxis con Isoniazida
- Tarjeta individual de tratamiento de pacientes con tuberculosis farmacorresistente
- Estudios de contactos Cara A – Cara B
- Farmacograma

LIBROS:

- Libro de Sintomáticos Respiratorios
- Libro de pacientes con tuberculosis con tratamiento de primera línea
- Libro de registro de pacientes en quimioprofilaxis con Isoniazida
- Libro de registro de pacientes con TB RR
- Estudios de contactos



Códigos CUPS vigentes para los principales procedimientos de diagnóstico y seguimiento de la tuberculosis

Código	Descripción del procedimiento	Financiación
86.0.2.05	Tuberculina prueba [de Mantoux] o PPD	UPC
87.1.1.21	Radiografía de tórax (P.A. o A.P. y lateral, decúbito lateral, oblicuas o lateral)	UPC
90.1.0.07	Mycobacterium prueba de sensibilidad	
90.1.1.01	Baciloscopia coloración Acido Alcohol Resistente [Ziehl-Neelsen] – Una muestra	UPC
90.1.1.02	Coloración Acido Alcohol Resistente modificada y lectura de baciloscopia	
90.1.1.11	Baciloscopia coloración Acido Alcohol Resistentes [Ziehl-Neelsen] – lectura seriada tres muestras	UPC
90.1.2.06	Coprocultivo	
90.1.2.14	Cultivo para micobacterias en médula ósea	UPC
90.1.2.26	Hemocultivo lisis centrifugación	UPC
90.1.2.29	Micobacterias no tuberculosas, cultivo	UPC
90.1.2.30	Mycobacterium tuberculosis cultivo – Líquido o sólido	UPC
90.1.3.13	Mycobacterium, identificación	UPC
90.3.4.01	Adenosina deaminasa [ADA]	UPC
90.6.0.32	Mycobacterium tuberculosis, anticuerpos semiautomatizado o automatizado	MIPRES*
90.6.8.48	Interferón gamma [gamma interferón]	MIPRES*
90.8.8.25	Mycobacterium tuberculosis, identificación reacción en cadena de la polimerasa	UPC
90.8.8.26	Micobacterias no tuberculosas, identificación reacción en cadena de la polimerasa	UPC
90.8.8.46	Mycobacterium tuberculosis, prueba de sensibilidad por reacción en cadena de la polimerasa	UPC

Capítulo 10

Responsabilidades de los agentes del sistema



Prestadores de servicios de salud

- ✓ Garantizar la prestación del servicio de manera integral, a las personas afectadas por tuberculosis, TB/VIH y TB farmacorresistente, algoritmos y esquemas de manejo clínico y programático de tuberculosis, contenidos en el lineamiento adoptado mediante esta resolución.
- ✓ Realizar la programación y ejecución de la búsqueda de sintomáticos respiratorios,
- ✓ Implementar estrategias concertadas con la persona afectada, para garantizar la administración del tratamiento antituberculoso directamente observado (TDO)
- ✓ Vigilar, notificar y tratar las reacciones adversas a los medicamentos, identificar el riesgo de pérdida del seguimiento de la persona afectada.
- ✓ Realizar vigilancia de posibles eventos adversos.
- ✓ Conformar el equipo interdisciplinario de salud
- ✓ Control de infecciones y uso de elementos de protección personal para la disminución del riesgo de exposición laboral en los trabajadores de la salud.
- ✓ Suministrar información sobre el VIH, entregar preservativos a personas con tuberculosis
- ✓ Diligenciar de manera completa, clara y oportuna las variables de seguimiento, controles y egreso de tratamiento a cada caso registrado en el sistema de información del PNPT.

Direcciones territoriales

- ✓ Incluir y priorizar en el Plan Territorial de Salud, en el Plan de Acción MAITE, en el Plan de Acción en Salud y en el Plan de Intervenciones Colectivas (PIC), metas y recursos financieros.
- ✓ Administrar, almacenar, distribuir y monitorear las existencias de medicamentos
- ✓ Realizar asistencia técnica y desarrollo de capacidades a las direcciones locales y a las EAPB
- ✓ Realizar la captura, depuración, verificación y consolidación de la calidad del dato del sistema de información nominal y análisis de información de casos y contactos de su jurisdicción, con su reporte al nivel nacional.
- ✓ Diseñar, financiar y ejecutar en el marco de las acciones colectivas, intervenciones integradas en los entornos familiar, educativo, laboral, comunitario, e institucional.
- ✓ Garantizar la vinculación de talento humano en salud de manera continua e ininterrumpida
- ✓ Desarrollar las acciones de vigilancia en salud pública, estudio de contactos, seguimiento a casos especiales y las unidades de análisis de mortalidad evitable, generando planes de mejora a IPS y EAPB
- ✓ Desarrollar visitas de asistencia técnica y seguimiento a los municipios y las instituciones prestadoras de servicios de salud.

EAPB

- ✓ Incluir y priorizar actividades de gestión integral del riesgo acorde al perfil epidemiológico de su población afiliada.
- ✓ Garantizar la práctica de pruebas de diagnóstico establecidas en los algoritmos de los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis.
- ✓ Verificar a través de sus procesos de auditoría lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis para la atención integral de sus afiliados.
- ✓ Articular y gestionar con oportunidad las atenciones individuales requeridas
- ✓ Realizar monitoreo y seguimiento al cumplimiento de las metas de programación de sintomáticos respiratorios, definidas a la red prestadora
- ✓ Propender porque en su contratación con la red prestadora de servicios de salud, se contemplen todos los requerimientos en materia de talento humano
- ✓ Garantizar el seguimiento de sus afiliados con diagnóstico de tuberculosis.
- ✓ Asegurar recursos técnicos, financieros y humanos para la gestión individual del riesgo.
- ✓ Velar porque su red prestadora cumpla con el reporte de información de la totalidad
- ✓ Garantizar a través de su red de prestadores de servicios de salud, la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios.



La salud
es de todos

Minsalud

Gracias.

ocruz@minsalud.gov.co

Tel 3305000 ext. 1023

Valoración del paciente con disnea.

Escalas de medición

J.J. Cruz Rueda, A. Fulgencio Delgado, G. Sáez Roca

INTRODUCCIÓN

La disnea es uno de los síntomas más frecuentes por el que consultan los pacientes al neumólogo. Como tal síntoma es subjetivo, traduciendo sensaciones cualitativamente distintas y de intensidad variable, que se engloban bajo la percepción global de dificultad para respirar, falta de aire o ahogo. No es equivalente a insuficiencia respiratoria, siendo este un concepto exclusivamente gasométrico. Es muy inespecífico, originándose fisiopatológicamente en una complicada trama de interacciones centrales y periféricas, que obedecen a muy diversas causas. Cada individuo integrará las señales según factores fisiológicos, psicológicos, sociales y medioambientales, modulando este síntoma, que cada persona siente a su modo, y al que nos acercaremos utilizando un lenguaje común y universal, el de la anamnesis, exploración, pruebas complementarias y escalas de medición.

MECANISMOS PATOGENÉTICOS DE LA DISNEA

La sensación de disnea parece originarse en la activación de sistemas sensoriales envueltos en el control de la respiración⁽¹⁾. El proceso de la respiración es complejo, a pesar de la facilidad con que podemos olvidarnos de ella: exige unos controladores centrales (voluntarios: corteza motora; e involuntarios: pneumotáctico, apnéustico y medulares), sensores respiratorios (quimiorreceptores centrales y periféricos); mecanorreceptores (de la vía aérea, pulmonares y pared torácica)

y un sistema afector (vía nerviosa y músculos) (Fig. 1). La interrelación continua entre centros respiratorios y receptores permite asegurar la efectividad de las órdenes motoras emitidas a los músculos ventilatorios en términos de flujo y volumen.

La disnea es una integración cortical exclusiva del estado vigíl, y no se experimenta dormido. No se ha podido demostrar un área cortical responsable de la misma aunque se insinúan varias estructuras que podrían estar implicadas (ínsula anterior, vérmix cerebeloso, etc.⁽²⁾). Tampoco existe un tipo de aferencia específica de disnea, sino que el sistema nervioso central realiza un complicado análisis de información, procedente de: 1) la propia percepción del estímulo respiratorio enviado a los músculos respiratorios (este autoconocimiento del impulso central motor se denomina sensación de esfuerzo); 2) la relación entre las aferencias recibidas y las esperadas (discordancia aferente-eferente o neuromecánica)⁽³⁾; 3) aferencias de mecanorreceptores; y 4) aferencias de quimiorreceptores. No existe un mecanismo único que explique la disnea, sino que hay varios implicados según las situaciones clínicas que la producen y los mecanismos que la inducen. Por último, al ser un síntoma, hay que añadir la vivencia personal según aspectos personales y psicológicos⁽⁴⁾.

Sensación de esfuerzo ventilatorio

La sensación de esfuerzo es la percepción consciente de la activación de los músculos respiratorios^(1,3).

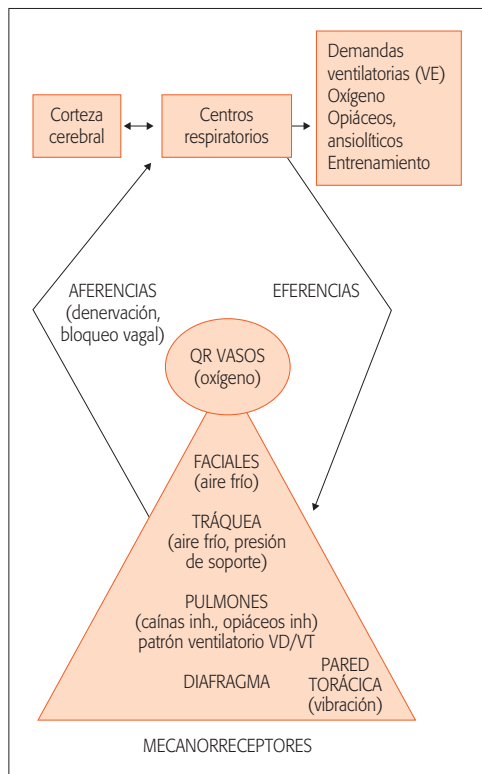


Figura 1. Circuito de elaboración de disnea.

Es atribuida a una descarga corolaria desde los centros respiratorios involuntarios y la corteza motora, a la corteza sensitiva. Existe una interrelación central-periférica con *feedback* constante, mediante vías eferentes (orden motora) y vías aferentes procedentes de mecanorreceptores y quimiorreceptores periféricos. Del conocimiento de esta interrelación surge la teoría neuomecánica^(1,3), según la cual se genera disnea ante la desproporción entre el impulso motor central y la respuesta mecánica obtenida del sistema respiratorio, en términos de ventilación. Esto explica la disnea del paciente ventilado mecánicamente cuando disminuye el volumen minuto o el flujo, aunque permanezca fijo el nivel de carbónico, o la disnea experimentada por todos nosotros cuando contenemos la respiración voluntariamente.

La sensación de esfuerzo resultante se intensifica con el incremento de: 1) el impulso central o demanda ventilatoria; 2) la carga muscular (impedimentos mecánicos a la contracción, como la resistencia y la elastancia); y 3) la relación entre la presión ejercida

por los músculos y su capacidad máxima de generar presión ($P/P_{máx}$).

Durante el ejercicio se incrementan las demandas ventilatorias en personas sanas y enfermas, y con ella la intensidad de la disnea, siendo desproporcionada a la ventilación en casos de desacondicionamiento muscular. Los músculos desentrenados producen niveles de ácido láctico mayores y más precoces, y éste es un estímulo adicional que incrementa la ventilación para un mismo grado de ejercicio. También se requiere mayor ventilación para compensar el mayor espacio muerto de determinados procesos parenquimatosos y vasculares.

Las enfermedades que cursan con incremento de la resistencia de la vía aérea (EPOC y asma) o de la elastancia (enfermedades intersticiales, insuficiencia cardíaca, etc.) suelen causar disnea, pues el nivel de impulso central necesario para conseguir un mismo resultado ventilatorio es mucho mayor.

Cuando los músculos están fatigados, debilitados o paralizados, también existe desequilibrio neuomecánico, pues la relación $P/P_{máx}$ aumenta. Ocurre, por ejemplo, en enfermedades neuromusculares, o en la desventajosa relación longitud/tensión del diafragma de los pacientes con EPOC, secundaria a la hiperinsuflación estática y dinámica.

Mecanorreceptores

Son receptores periféricos situados en vía aérea, pulmón y pared torácica. Envían su información por vía vagal y modifican la disnea^(1,5,6). Son los protagonistas de la disnea relacionada con ejercicio, congestión pulmonar, tromboembolismo pulmonar y en enfermedades pulmonares parenquimatosas con respiración rápida y superficial. La distribución de mecanorreceptores es la siguiente:

1. Vía aérea superior: dispone de receptores de flujo cuyos impulsos aumentan o disminuyen la sensación disneica. Por ejemplo, cuando son estimulados por aire frío (asomarse a la ventana) o cuando se aplica ventilación por presión, la disminuyen, y cuando se respira a través de una boquilla de función pulmonar, la aumentan.
2. Pulmonares:
 - Del músculo liso de la vía aérea: son los receptores de estiramiento o de adaptación lenta, situados sobre todo en bronquios proximales. Responden a las variaciones de volumen y median el reflejo de Hering-Breuer.

TABLA 1. Causas de disnea aguda.	
Enfermedad de origen pulmonar	Enfermedad de origen extrapulmonar
• Obstrucción de la vía aérea superior • Aspiración de cuerpo extraño • Asma bronquial • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica • Broncoespasmo • Neumonía • Neumotórax • Derrame pleural • Tromboembolismo pulmonar • Hemorragia pulmonar • Traumatismo torácico • Distrés respiratorio del adulto	• Edema pulmonar cardiogénico • Edema pulmonar no cardiogénico • Hiperventilación por ansiedad • Acidosis metabólica • Alteraciones neuromusculares

- De las células epiteliales de las vías respiratorias: son receptores de irritación o de adaptación rápida, situados principalmente en bronquios grandes, que responden mediante broncoconstricción ante variedad de estímulos mecánicos (estimulación táctil, cambios de flujo aéreo e incrementos del tono muscular bronquial) y químicos (como las generadas en asma).
 - De las paredes alveolares y vasos sanguíneos: son receptores C y J correspondientes a terminaciones lentas amielínicas que se estimulan con la congestión pulmonar y edema (aumento de presión intersticial y capilar).
3. De la pared torácica: en las articulaciones, tendones y músculos. Los estímulos vibratorios inspiratorios sobre los músculos intercostales disminuyen la disnea y los espiratorios la aumentan. Los mecanorreceptores son protagonistas de la sensación disneica generada por desproporción entre longitud y tensión muscular⁽⁶⁾.

Quimiorreceptores

Los quimiorreceptores centrales se encuentran localizados en diferentes áreas nerviosas, como la superficie ventral medular, núcleo del tracto solitario y locus ceruleus. Responden primariamente a cambios de la concentración de hidrogeniones, y por tanto de pH, en el fluido cerebroespinal e intersticial medular^(1,6). La respuesta a los cambios de CO₂ se debe a su rápida difusión a través de la membrana hematoencefálica y conversión en ácido carbónico y disociación de este en bicarbonato e iones H⁺, que son los que actúan en los quimiorreceptores. La acción de la anhidrasa carbónica es clave en este proceso. La imidazol-histidina también

está implicada, considerándosela un sensor molecular de pH. La repuesta central originada tiene una fase rápida debido a la acidificación inmediata del fluido cerebroespinal y lenta (minutos) por la acidificación del intersticio medular.

Los quimiorreceptores periféricos son aórticos (con escaso protagonismo) y carotídeos, que son los fundamentales y responden a PaO₂ y H⁺. Están inervados por fibras mixtas del simpático y parasimpático. Tanto la hipoxia como la hipercapnia inducen disnea. La hipercapnia es independiente de la actividad de los músculos respiratorios y potencia la disnea aunque permanezca fijo el patrón ventilatorio. La hipoxemia estimula quimiorreceptores y causa activación respiratoria. Puede considerarse que la hipoxia origina disnea, aunque no existe una relación directa entre ellas y a veces pacientes no hipoxémicos tienen disnea y viceversa. Al corregir la hipoxemia, puede persistir la disnea.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL PACIENTE CON DISNEA

La disnea es un frecuente motivo de consulta y cada paciente la expresa de acuerdo a su condición individual, social y cultural. Hay una variedad de términos utilizados: “ahogo”, “falta de aire”, “angustia”, etc.

Para aproximarnos al paciente con disnea, es útil distinguirla por su forma de instauración en aguda (minutos, horas, pocos días) o crónica (Tablas 1 y 2). El manejo adecuado de este problema exige, por su variabilidad, ser muy ordenado y sistemático^(5,7), siendo fundamentales la historia clínica, exploración física y determinadas exploraciones complementarias (Tabla 3). La premura del algoritmo diagnóstico debería marcarla la necesidad de un tratamiento más o menos

TABLA 2. Causas de disnea crónica.	
Enfermedad de origen pulmonar	Enfermedad de origen extrapulmonar
a) Enfermedad de la vía aérea – Obstrucción de la vía aérea superior – Enfermedad pulmonar obstructiva crónica – Bronquiolitis obliterante – Fibrosis quística – Neoplasia tráqueo-bronquial	a) Cardiovascular – Insuficiencia ventricular izquierda – Arritmia cardíaca – Cardiopatía isquémica – Mixoma – Enfermedad pericárdica – Valvulopatía – Cortocircuito arteriovenoso
b) Alteración del parénquima pulmonar – Enfermedad intersticial pulmonar – Neumonía crónica – Neoplasia parenquimatosa	b) Metabólica – Acidosis metabólica – Disfunción tiroidea
c) Enfermedad pleural – Derrame pleural crónico – Fibrosis pleural – Neoplasia pleural	c) Hematológicas – Anemia – Hemoglobinopatías – Linfangitis/linfoma
d) Afectación vascular pulmonar – Hipertensión pulmonar – Tromboembolismo pulmonar crónico – Vasculitis con afectación pulmonar – Malformación arteriovenosa pulmonar	d) Psicológicas – Ansiedad/depresión
e) Alteración de la pared torácica – Deformidad – Neoplasia parietal – Carga abdominal: ascitis, embarazo, obesidad	e) Otros – Reflujo gastroesofágico – Masa abdominal – Falta de entrenamiento – Mal de altura – Problema legal/simulación
f) Enfermedad de los músculos respiratorios – Trastorno neuromuscular – Fatiga muscular – Disfunción del nervio frénico	

urgente (Fig. 2). En el caso de disnea aguda, suele ser preciso un tratamiento simultáneo, en muchas ocasiones sintomático, hasta que se llega a un diagnóstico para iniciar un tratamiento etiológico.

1. Historia clínica:

- Antecedentes personales: sucesos similares, visitas médicas previas por este motivo e ingresos. Antecedentes psiquiátricos (ansiedad, depresión), embarazo y simulación. Profesión (exposición a asbesto, sílice, animales, etc.), hábitos tóxicos (tabaco, drogas), exposición a animales, pólenes y fármacos (por ejemplo, amiodarona y enfermedad intersticial; beta bloqueantes o aspirina y asma).
- Sobre el síntoma disnea^(5,7): comienzo, momento del día (de madrugada en insuficiencia cardíaca, asma e infarto agudo de miocardio), frecuencia, intensidad y duración. Factores que lo precipitan (esfuerzo, humo, polen, ejercicio...) y alivian (reposo, inhaladores...). Son interesantes las modificaciones con la posición corporal: a) ortopnea: insuficiencia

cardíaca, enfermedades diafragmáticas, obesidad mórbida. La disnea paroxística nocturna aparece por aumento del volumen intravascular (precarga) que ocurre tras la reabsorción de líquido intersticial durante el decúbito; b) trepopnea: por enfermedad en el hemitórax que adopta la posición inferior, como parálisis unilateral diafragmática, derrame pleural, tumores obstructivos del árbol bronquial, etc.; y c) platipnea: disnea en posición vertical, que se alivia al tumbarse: por cortocircuito intracardiaco o en las bases pulmonares.

- Síntomas asociados: tos, sibilancias, expectoración, dolor y sus características (mecánicas, pleuríticas, coronario), edemas (facial, extremidades superiores e inferiores, unilateral), oliguria, nicturia, fiebre, síndrome constitucional, etc.).

2. Exploración física: la exploración física comienza desde la simple observación del paciente con disnea: la postura adoptada en la silla con uso de musculatura accesoria (tiraje en asma y EPOC descompensada), o en la camilla (ortopnea, etc.).

TABLA 3. Síntomas y exploraciones complementarias según la sospecha etiológica.			
Causa	Clínica	Exploración	Prueba complementaria
Neumonía	- Disnea - Tos, expectoración - Fiebre - Dolor pleurítico - Hemoptisis	- Taquipnea - AP: crepitantes. Roce, disminución del mv (derrame)	- GAB: hipoxemia - Analítica: leucocitosis y neutrofilia - Rx tórax: condensación alveolar, intersticial, derrame metaneumónico
Crisis asmática	- Disnea - Tos +/- expectoración - Opresión	- Taquipnea - Uso musculatura accesoria - AP: sibilancias	- GAB: fases según gravedad - Rx tórax: normal/hiperinsuflación - PEF: disminuido
EPOC	- Disnea - Tos y expectoración - Opresión	- Taquipnea - Cianosis, <i>flapping</i> - Uso musculatura accesoria - AP: roncus/sibilancias	- GAB: hipoxemia +/- hipercapnia/ acidosis - Rx tórax: intersticial broncovascular, hiperinsuflación, bullas, HTP - Analítica: leucocitosis
Embolismo pulmonar	- Disnea - Dolor torácico - Hemoptisis (en infarto sobre todo) - Inestabilidad hemodinámica	- Taquipnea, taquicardia - Signos de TVP	- GAB: normal/hipoxemia - Rx tórax: normal, atelectasias laminares - ECG: taquicardia, sobrecarga derecha aguda (S1Q3T3, BRD) - Dímero D elevado
Edema pulmonar cardiogénico	- Disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna - Tos, expectoración rosada	- Taquipnea - Ingurgitación yugular - Cianosis, palidez, sudoración - Hepatomegalia - Edemas - ACR: 3º/4º ruidos, soplos, crepitantes bilaterales, sibilancias	- Gases: hipoxemia +/- hipercapnia y acidosis - Rx tórax: cardiomegalia, patrón alveolar perihiliar/intersticial, líneas Kerley, http postcapilar - Enzimas cardíacas (en IAM)
Neumotórax	- Diseña - Dolor pleurítico homolateral - Tos seca	- Taquipnea - AP: ↓ mv/abolición ↓ vibraciones vocales - Timpanismo	- Rx tórax: ins/inspiración forzadas: línea pleural, colapso, hiperinsuflación y desplazamiento de estructuras - Gases: hipoxemia +/- hipercapnia
Derrame pleural	- Diseña - Dolor pleurítico homolateral	- Taquipnea - AP: ↓ mv/abolición ↓ vibraciones vocales - Matidez	- Rx tórax: línea derrame/loculación/ pulmón blanco - Gases: hipoxemia +/- hipercapnia

ACP: auscultación cardiopulmonar; GAB: gasometría arterial basal; MV: murmullo vesicular; PEF: pico de flujo; HTP: hipertensión pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; BRD: bloqueo rama derecha.

Forma de hablar (normal, entrecortada por asma descompensada, incongruente por encefalopatía carbónica, etc.), tendencia al sueño, agitación o temblor, por encefalopatía. Escucharle respirar, hablar y toser es sencillo y nos aporta gran información: estridor inspiratorio (por cuerpos extraños, edema de glotis o disfunción de cuerdas vocales) o espiratorio (asma, etc.), cianosis, conjuntivas enrojecidas por hipercapnia, edema en esclavina por síndrome de cava superior, estig-

mas de soplador rosado o azul. Acropaquias por bronquiectasias, tumores, cardiopatías, etc. Forma del tórax (aspecto hiperinsuflado del enfisema, deformidades en la columna, etc.) y taquipnea. La exploración general del paciente es útil, aunque es motivo de otro capítulo. Una boca séptica y fiebre pueden ser indicativas de neumonía o de mediastinitis que produzcan disnea. Un cuello grueso con adenopatías, edema, bocio, nos informa de un probable origen cervical o torácico

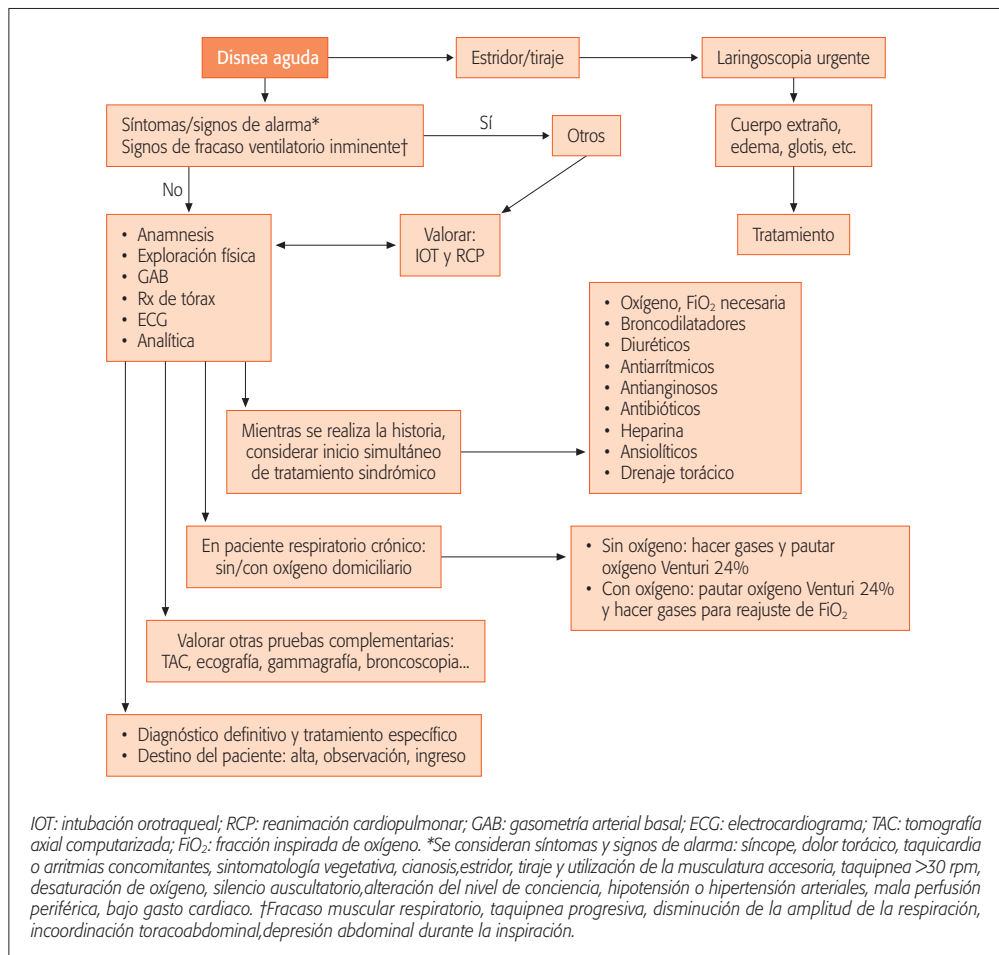


Figura 2. Algoritmo de actuación en el paciente con disnea aguda en Urgencias.

alto de su disnea (tráquea comprimida, vasos mediastínicos, tumores torácicos con adenopatías). Ingurgitación yugular por insuficiencia cardíaca. Atención al enfisema subcutáneo por crisis grave de asma, neumotórax o lesiones externas.

– Auscultación cardiorrespiratoria: soplos (valvulopatías), tonos arrítmicos, taqui o bradicárdicos por trastornos del ritmo (fibrilación, flúter, bloqueos), tercer ruido (fallo cardíaco), murmullo vesicular disminuido globalmente (enfisema, obesos) o unilateralmente (derrame, neumotórax), crepitantes húmedos basales (edema), unilaterales (neumonía), secos (fibrosis), roncus o sibilancias (EPOC, asma, insuficiencia cardíaca).

– Abdomen y extremidades: hepatomegalia y edema de pared abdominal y en sacro por fallo cardíaco derecho o congestivo, obesidad mórbida y su relación con hipoventilación. Edemas en extremidades, signos de trombosis venosa profunda y su relación con tromboembolismo pulmonar.

– Examen psiquiátrico: los síndromes ansiosodepresivos pueden cursar con disnea además de diversas somatizaciones: algias diversas, parestesias. Suelen ser jóvenes con causas emocionales.

3. Pruebas complementarias: las pruebas básicas son analítica sanguínea (hemograma, bioquímica, dímero D), gasometría arterial o pulsioximetría,

electrocardiograma, radiografía de tórax y espirometría. Son exploraciones más complejas: TAC, broncoscopia, volúmenes pulmonares estáticos, difusión, ergometría, gammagrafía, ecocardiografía. Estas exploraciones pueden darnos el diagnóstico etiológico de la disnea, pero el problema surge cuando las pruebas complementarias son normales o inespecíficas. Clásicamente, uno de los grandes problemas clínicos es la rápida diferenciación entre disnea de origen pulmonar o cardíaca, pues a veces la clínica no es concluyente o no tenemos accesibilidad a exploraciones complejas. Para ello existen armas como el índice de diferenciación de la disnea ($DDI = PEF \times PaO_2 / 1.000$; donde PEF es el pico de flujo espiratorio en ml/seg)⁽⁸⁾. Valores por debajo de 13 aseguran, con una sensibilidad del 82% y especificidad del 74%, que la causa de disnea es pulmonar. La determinación del BNP también se ha empleado con éxito^(9,10) ya que se eleva en insuficiencia cardíaca y no en la EPOC ni asma descompensadas. Además, su cifra se correlaciona con el grado de disnea de la *New York Heart Association* (NYHA), con la recurrencia de infarto al año de otro previo, mortalidad a 6 meses y puede orientar hacia la necesidad de tratamiento hospitalario del paciente. La determinación de la fracción NTproBNP es probablemente más sensible⁽¹¹⁾, con muy alta sensibilidad y especificidad para insuficiencia cardíaca congestiva ($P < 0,001$) siendo un factor pronóstico en disnea aguda independientemente del mecanismo causante, habiéndose correlacionado también con el fallo ventricular derecho secundario a tromboembolismo pulmonar⁽¹²⁾. En estos casos, un valor menor de 500 ng/L tiene un valor predictivo negativo de fenómenos adversos del 97%.

TRATAMIENTO

Siempre que sea posible debe intentarse un tratamiento etiológico, pero en numerosas ocasiones no disponemos de diagnóstico, y es preciso un tratamiento sintomático (Fig. 2). Las variadas causas de disnea pueden actuar desde diferentes mecanismos fisiopatológicos, que a la vez pueden ser comunes a causas diferentes. Realizaremos a continuación un enfoque fisiopatológico⁽¹⁾ del tratamiento de la disnea, ya que la aproximación etiológica se analiza en los capítulos correspondientes de este Manual.

Reducción de las demandas ventilatorias

El incremento de la ventilación (VE) se correlaciona con la magnitud de la disnea. Toda intervención que disminuya la ventilación o incremente la capacidad ventilatoria da lugar a una reducción de la disnea.

El entrenamiento muscular y la rehabilitación en la EPOC ha demostrado mejorar la capacidad aeróbica, reducir la ventilación y mejorar la eliminación de carbónico además de reducir la frecuencia respiratoria, incrementar el volumen corriente y mejorar la relación ventilación/perfusión. Los beneficios principales de la rehabilitación pulmonar son la reducción de la disnea de esfuerzo y mejorar la tolerancia al ejercicio. Un componente a tener en cuenta especialmente, pero no en todos los pacientes, es el entrenamiento de los músculos inspiratorios⁽¹³⁾. La asistencia ventilatoria durante el ejercicio también reduce la disnea y el trabajo de la respiración y mejora la tolerancia al ejercicio, aunque se precisan más estudios que definan su aplicabilidad en los programas de rehabilitación⁽¹⁴⁾.

La oxigenoterapia continua reduce el impulso ventilatorio central a través de los quimiorreceptores carotídeos, independientemente de la reducción de la acidosis metabólica. Además, mejora la función ventilatoria muscular, siendo necesario menor estímulo eferente para un mismo nivel de ventilación. Los suplementos de oxígeno durante el ejercicio mejoran la disnea proporcionalmente a la reducción de la ventilación y del lactato sanguíneo, tanto en pacientes con EPOC como en enfermedad pulmonar intersticial. Estudios con Helio parecen reducir la resistencia del flujo aéreo, provocando menos trabajo respiratorio, además de reducir la hiperinsuflación, mejorando la capacidad de ejercicio⁽¹⁴⁾.

Otras formas de disminuir las demandas ventilatorias son alterando la percepción central y distorsionando las aferencias al sistema nervioso central. Determinados fármacos consiguen el primer efecto: los opiáceos se han utilizado en disnea aguda especialmente en pacientes terminales, mediante administración inhalada (aerosolización de 5-10 mg/4 h) e intravenosa⁽¹⁵⁾. Los ansiolíticos deprimen la respuesta ventilatoria hipóxica e hipercápnica y alteran la respuesta emocional a la disnea. Actualmente, dada la alta prevalencia de ansiedad en los pacientes respiratorios, es razonable realizar un ensayo terapéutico con ansiolíticos de forma individualizada, especialmente en aquellos con ataques de pánico. En teoría, podría

reducir la disnea suprimiendo las fibras C del epitelio bronquial. La aplicación de aire frío en la cara y mucosa nasal estimulan mecanorreceptores que envían sus aferencias a través del nervio trigémino y reducen la disnea. La aplicación de vibración sobre los músculos intercostales durante la espiración distorsiona las aferencias disminuyendo la disnea en la EPOC grave. El uso de ventilación mecánica con presión podría mejorar más la disnea que con volumen, a través del estímulo de receptores de flujo situados en la tráquea. Los anestésicos inhalados ("caínas" en general) han conseguido reducir la disnea en asmáticos bloqueando receptores pulmonares. Otro fármaco en estudio es la furosemida inhalada⁽¹⁴⁾.

En la EPOC los broncodilatadores, cirugía de reducción de volumen y bullectomía, reducen la hiperinsuflación dinámica, mejoran la capacidad inspiratoria y disminuyen la demanda ventilatoria. Similar resultado tienen los corticoides en enfermedad intersticial.

Reducción de impedancias

Ya sea reduciendo la hiperinsuflación o la resistencia de la vía aérea. La presión positiva continúa en la vía aérea (CPAP), a un nivel justo por debajo de la presión espiratoria final en la vía aérea del paciente (auto PEEP), consigue reducir la disnea en la EPOC ya que contrabalancea los efectos de la hiperinsuflación dinámica en los músculos inspiratorios y además reduce la disociación neuromecánica (o central-periférica). Las intervenciones dirigidas a disminuir la broncoconstricción, edema e inflamación, reducirán la resistencia al flujo aéreo. Para ello se emplean los broncodilatadores y antiinflamatorios (véase capítulo correspondiente). La furosemida aerosolizada^(14,15) inhibe la tos, previene el broncoespasmo y tiene efectos broncodilatadores. Otro efecto potencial es la reducción del edema pulmonar con disminución y, secundariamente, del esfuerzo respiratorio. Las dosis estudiadas oscilan entre 20 y 40 mg aerosolizados, que podrían ser efectivos para reducir la disnea de pacientes con cáncer avanzado y en la EPOC, aunque la evidencia es todavía baja.

Mejora de la función muscular

La disnea se relaciona con la fatiga muscular, ya que un músculo fatigado precisa mayor impulso ventilatorio central para conseguir una ventilación similar. El hallazgo de que un alto porcentaje de pacientes con

EPOC sufren bajo peso y tienen poca masa muscular ha impulsado las medidas de repleción nutricional con suplementos dietéticos, e incluso se considera el índice de masa corporal uno de los factores implicados en la supervivencia de pacientes con EPOC. Otras medidas que mejoran la función muscular son: el entrenamiento muscular inspiratorio, el aprendizaje de posiciones corporales funcionalmente ventajosas (hacia delante) para favorecer la presión abdominal, la ventilación mecánica no invasiva como medida de descanso muscular y minimizar el uso de corticoides para evitar los efectos musculares adversos.

Alteración de la percepción central

La disnea como síntoma es subjetiva y dependiente de factores psicológicos, emocionales, educacionales, etc. Basados en este aspecto se han desarrollado estrategias que tratan de modificar la percepción individual de la disnea: educación acerca de la naturaleza de la enfermedad y su tratamiento, especialmente en pacientes con asma; aproximación cognitiva-conductual para modular la respuesta afectiva al síntoma; desensibilización a la disnea mediante entrenamiento con ejercicio; fármacos de acción central, como opiáceos y ansiolíticos.

ESCALAS DE MEDICIÓN DE DISNEA

La subjetividad del síntoma hace difícil su medición y su comparación entre sujetos, por lo que es necesario cuantificarla mediante herramientas diseñadas para tal fin. Existen 3 tipos de instrumentos de medida: 1) índices de cuantificación de disnea durante las actividades de la vida diaria; 2) escalas clínicas que valoran la disnea durante el ejercicio; y 3) cuestionarios de calidad de vida. Si comparamos varias escalas de medición de disnea en la EPOC⁽¹⁶⁾, encontramos que los índices de disnea clínica (MRC y CRQ) tienen una buena correlación con la capacidad funcional y entre sí, mientras que las escalas psicofísicas (escala analógica visual y escala de Borg), conservando buena correlación entre ellas, no se correlacionan con la capacidad funcional y no son recomendables en la medición de la disnea de las actividades diarias.

Cuantificación de disnea durante las actividades de la vida diaria

La escala de disnea del *Medical Research Council*⁽¹⁷⁾ (Tabla 4) es la escala recomendada por la

TABLA 4. Algunas escalas de disnea.		
MRC	NYHA	Escala de BORG (modificada)
0: No sensación de falta de aire al correr en llano o subir cuestras	• Clase I: Ausencia de síntomas con la actividad habitual	0: Nada de nada 0,5: Muy, muy ligera (apenas apreciable)
1: Sensación de falta de aire al correr en llano o subir cuestras	• Clase II: Síntomas con la actividad moderada	1: Muy ligera
2: Anda más despacio que las personas de su edad en llano por falta de aire o tiene que parar para respirar cuando anda a su propio paso en llano	• Clase III: Síntomas con escasa actividad	2: Ligera
3: Para a respirar después de andar unos 100 m o tras pocos minutos en llano	• Clase IV: Síntomas en reposo	3: Moderada
4: La falta de aire le impide salir de casa o se presenta al vestirse o desnudarse		4: Algo intensa
		5: Intensa
		6: Entre 5 y 7
		7: Muy intensa
		8: Entre 7 y 9
		9: Muy, muy intensa (casi máxima)
		10: Máxima

MRC: Medical Research Council; NYHA: New York Heart Association.

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para las enfermedades obstructivas. El diagrama de coste de oxígeno (DCO)⁽¹⁸⁾ es una escala analógica visual, que consta de una línea vertical de 100 mm, con 13 actividades representadas a los lados, ordenadas según su coste de oxígeno respecto a calorías gastadas. El sujeto debe señalar un punto justo por encima de la actividad que le produce disnea, que se cuantifica midiendo la distancia en milímetros desde el cero hasta ese punto. Tanto la escala del MRC como el DCO son sencillas y muy prácticas, pero tienen como limitación que solo se centran en la magnitud de la tarea.

El índice de disnea basal de Mahler⁽¹⁹⁾ es, sin embargo, una escala multidimensional que mide 3 magnitudes de la disnea en un momento determinado: la dificultad de la tarea, la intensidad del esfuerzo y el deterioro funcional. Cada una de ellas se valora de 0 (nula) a 4 (muy intensa) y la suma total da una puntuación que oscila entre 0 y 12.

Los cambios experimentados en el índice de disnea basal se miden con el índice de disnea transicional de Mahler⁽²⁰⁾, siendo el rango entre -3 y +3 y 0 = sin cambios.

El cuestionario respiratorio corto (UCSDQ) de San Diego mide la disnea durante 21 actividades diferentes en una escala de 6 puntos⁽²¹⁾.

La *New York Heart Association* (NYHA) recomienda su escala para medir disnea y definir la capacidad funcional (clase funcional de la NYHA) del paciente con insuficiencia cardíaca⁽²²⁾.

Escalas clínicas que valoran la disnea durante el ejercicio

La escala analógica visual⁽²³⁾ consiste en una línea horizontal o vertical de 100 mm donde el paciente marca su disnea, siendo los extremos no disnea (valor 0) y máxima disnea (valor 100).

La escala de Borg modificada⁽²⁴⁾ consta de 12 niveles numéricos de disnea (entre 0 y 10 puntos) con descriptores verbales para cada uno de ellos. Es la recomendada por SEPAR durante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Cuestionarios de calidad de vida

Son objeto de otro capítulo de este manual. Miden de forma mucho más amplia diversas dimensiones de la enfermedad y las limitaciones que esta produce en el paciente, no obstante están diseñadas para evaluar poblaciones, no individuos, y su uso en la práctica clínica está limitado a trabajos de investigación. Los más importantes para nosotros son los cuestionarios específicos de enfermedad respiratoria: el cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) y el cuestionario de percepción de salud en enfermedad respiratoria crónica (CRQ).

Con frecuencia la disnea afecta la conducta y la funcionalidad del paciente. Hay dos escalas desarrolladas para analizar el impacto de la enfermedad respiratoria en el estado funcional del día a día: cuestionario de disnea y estatus funcional pulmonar (PFSDQ) que mide ambos aspectos independientemente⁽²⁵⁾; y la escala de estatus funcional pulmonar (PFSS)⁽²⁶⁾ que

mide funciones mentales, físicas y sociales del paciente con EPOC.

DISNEA EN SITUACIONES CONCRETAS

Disnea en el individuo sano

Todas las personas normales pueden experimentar disnea en alguna ocasión. De forma experimental se ha demostrado que, cuando la ventilación alcanza el 40% de la ventilación voluntaria máxima, se produce disnea. Probablemente es un mecanismo protector ante esfuerzos demasiado altos. De este modo, el significado patológico de la disnea es inversamente proporcional a la intensidad de la actividad que la provoca.

Durante el embarazo la mayoría de las gestantes experimentan disnea. Es normal cuando no es progresiva, no es aguda, ni va acompañada de disnea paroxística nocturna, síncope, dolor torácico, sibilancias, cianosis, soplos intensos, etc.

El anciano también puede presentar disnea de forma fisiológica por desentrenamiento muscular, por envejecimiento del aparato respiratorio con caída de flujos aéreos y por limitación cardiocirculatoria. El ciclo: disnea-reducción en la actividad-descondicionamiento-mayor disnea, es bien conocido y contribuye al declive funcional normal del envejecimiento. No obstante, se debe ser cauto al interpretar la disnea, ya que en numerosas ocasiones coexiste con pluripatología responsable.

Disnea psicógena

Es una causa muy frecuente de disnea y en muchas ocasiones su diagnóstico es por exclusión. Etiquetar de este modo la disnea de un paciente es muy delicado por las implicaciones que se derivarán de ello. Hay características que nos orientarán en este sentido, como determinados rasgos de personalidad, otros síntomas asociados (parestias, tetanización por hipocapnia secundaria a hiperventilación), pobre relación con esfuerzos, mejora con ansiolíticos o alcohol, etc.

Disnea en la EPOC y valor pronóstico

La disnea es síntoma más relevante de estos pacientes y el que más altera su calidad de vida. La graduación de la disnea expresa mejor que el FEV₁ la discapacidad física de los pacientes con EPOC y tiene una relación más estrecha con los test de calidad de vida y las pruebas de ejercicio, por lo que obliga a ser

evaluada con otros sistemas. Los mecanismos responsables de la disnea de esfuerzo en EPOC son múltiples: entre los más significativos figuran la función muscular respiratoria ineficaz, el aumento del impulso ventilatorio, las alteraciones ventilación/perfusión, la hiperinsuflación pulmonar dinámica⁽²⁷⁾ y aspectos psicológicos, pero la capacidad de ejercicio es determinada solo parcialmente por el estado de función pulmonar basal. La escala MRC es la recomendada por SEPAR por su sencillez y relación con las tareas diarias, además, se relaciona mejor con la calidad de vida que las variables funcionales y predice mejor que ellas la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos. La disnea medida con la escala MRC puede ser predictora de supervivencia⁽²⁸⁾. El índice multidimensional BODE como predictor de hospitalización y mortalidad incluye la disnea entre sus variables. En general, las escalas clínicas (MRC y cuestionario de percepción de salud en enfermedades respiratorias crónicas) son las únicas que guardan relación con el grado de discapacidad⁽¹⁶⁾. El test de marcha de 6 minutos es muy sencillo de realizar, y accesible en cualquier medio. Es un buen instrumento para evaluar la capacidad de trabajo y de disnea desencadenada por actividades de la vida diaria en pacientes con EPOC. La distancia recorrida se predice bien por el valor del MRC, y solo un 45% por las pruebas de función pulmonar basales. Durante el test debe monitorizarse la desaturación de oxígeno ya que se correlaciona bien con la disnea crónica del paciente.

La disnea, dependiendo de su severidad, tiene un peso pronóstico importante en la mortalidad de origen respiratorio en pacientes EPOC, variando esta a 5 años desde un 40 a un 70%. La categorización de pacientes con EPOC en base al nivel de disnea resulta discriminar mejor la supervivencia a 5 años, que según los criterios de la ATS⁽²⁹⁾.

La disnea es un importante factor en la clasificación de la gravedad de la EPOC, tanto para la guía GOLD (medida en la escala mMRC) como la GesEPOC (incluida en el BODE).

No existen claras evidencias pronósticas en otros procesos distintos de la EPOC.

Disnea en asma

La disnea del paciente asmático no se correlaciona bien con el grado de obstrucción respiratoria medido en la espirometría⁽³⁰⁾. La forma de percibir la disnea no puede inferirse de antemano y tiene repercusiones

importantes, entre otras, en la utilización de recursos médicos y en la calidad de vida de los pacientes. Así, un elevado porcentaje de asmáticos no percibe de forma adecuada la obstrucción bronquial aguda ni la disnea, algo que sería condición *sine qua non* de los programas de automanejo del asma. Por el contrario, una sobrepercepción puede ir asociada a sobremedicación. El método más sencillo de conocer cómo es dicha percepción consiste en calcular el cambio de disnea (en la escala de Borg) durante una prueba de provocación bronquial.

Para la cuantificación de disnea, la GINA (*Global Initiative for Asthma*) recomienda el empleo de escalas analógicas visuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 321-40.
2. Evans KC, Banzett RB, Adams L, McKay L, Frackowiak RSJ, Corfield DR. BOLD fmri identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J Neurophysiol*. 2002; 88: 1500-11.
3. Scano G, Ambrosino N. Pathophysiology of dyspnea. *Lung*. 2002; 180: 131-48.
4. De Peuter S, Van Diest I, Lemaigre V, Verleden G, Demeets M, Van den Bergh O. Dyspnea: the role of psychological processes. *Clin Psychol Rev*. 2004; 24: 557-81.
5. De Miguel Díez J, Nieto Barbero MA, Rodríguez Hermosa JL, Calle Rubio M, Álvarez-Sala Walter JL. Disnea. En: Villasante C, ed. *Enfermedades respiratorias*. Madrid: Aula Médica Ediciones; 2002. p. 143-52.
6. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. *Chest*. 2000; 117: 205-25.
7. Fishman AP. Evaluación del paciente pulmonar con síntomas y signos respiratorios. En: Fishman AP, ed. *Tratado de Neumología*. 2ª ed. Barcelona: Doyma; 1991. p. 287-338.
8. Ailani RK, Ravakhah K, DiGiovine B, Jacobsen G, Thaw Tun, Epstein D, West BC. Dyspnea differentiation index. *Chest*. 1999; 116: 1100-4.
9. Collins SP, Ronan-Bentle S, Storrow AB. Diagnostic and prognostic usefulness of natriuretic peptides in emergency department patients with dyspnea. *Ann Emerg Med*. 2003; 41: 532-45.
10. Conklin B. B-type natriuretic peptide: a new measurement to distinguish cardiac from pulmonary causes of acute dyspnea. *J Emerg Nurs*. 2005; 31: 73-5.
11. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 948-54.
12. Baggish AL, Roland RJ, Januzzi JL. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and prognosis in patients with acute dyspnea, including those with acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2008; 101 (Suppl): 49A-55A.
13. Ambrosino N, Vaghegghini G. Is there any treatment other than drugs to alleviate dyspnea in COPD patients? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006; 1: 355-61.
14. American Thoracic Society. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 435-52.
15. Kallet RH. The role of inhaled opioids and furosemide for the treatment of dyspnea. *Respir Care*. 2007; 52: 900-10.
16. Ruiz de Ocaña Lacasta JM, Puente Maestu L, Rodríguez Hermosa JL, Talay Martí E, Cubillo Marcos JM. Comparación de varias escalas de medición para valorar la disnea en las actividades diarias en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2000; 36: 25-8.
17. Fletcher CM, Elmes PC, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *BMJ*. 1959; 1: 257-66.
18. McGavin CR, Artvinli M, Naoe H. Dyspnea, disability, and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *BMJ*. 1978; 2: 241-3.
19. Mahler DD, Weinberg C, Wells, Feinstein A. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984; 85: 751-8.
20. Mahler D, Rosiello R, Harver A, Lentine T, McGovern J, Daubenspeck J. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychological measurements of respiratory sensation in obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135: 1229-33.
21. Eakin EG, Sassi-Dambron DE, Ries AL, Kaplan RM. Reliability and validity of dyspnea measures in patients with obstructive lung disease. *Int J Behav Med*. 1995; 2: 118-34.
22. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9ª ed. Boston: Little, Brown & Co; 1994. p. 253-6.
23. Gift AG. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehab Nurs*. 1989; 14: 313-25.
24. Borg G. Simple rating methods for estimation of perceived exertion. *Wenner-Gren Center International Symposium* 1976. Series 28: 39-47.
25. Lareau S, Carrieri-Kohlman V, Janson-Bjerklie S, Roos PJ. Development and testing of the Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire (PFSDQ). *Heart Lung*. 1994; 23: 242-50.
26. Weaver TE, Narsavage GL. Physiological and psychological variables related to functional status in COPD. *Nurs Res*. 1992; 41: 286-91.

27. Gallego MC, Samaniego J, Alonso J, Sánchez A, Carrizo S, Marín JM. Disnea en la EPOC: relación de la escala MRC con la disnea inducida en las pruebas de marcha y de ejercicio cardiopulmonar máximo. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38: 112-6.
28. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med*. 2008; 102(Suppl 1): S27-35.
29. Macario Casanova C, García-Talavera Martín I, de Torres Tajés JP. La disnea en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41(Supl 3): 24-32.
30. Lavietes MH, Matta J, Tiersky LA, Natelson BH, Bielory L, Cherniack NS. The perception of dyspnea in patients with mild asthma. *Chest*. 2001; 120: 409-15.

Estudio del paciente con tos crónica

J.L. Velasco Garrido, E. Cabrera César, M.C. Fernandez Aguirre, M.C. Vera Sánchez

DEFINICIÓN

La tos es el tercer motivo de consulta más frecuente en la práctica clínica, definiéndose como aquella que persiste más de tres semanas sin estar relacionada con un proceso agudo^(1,2). Algunos autores consideran tos crónica la que persiste más de ocho semanas después de un episodio agudo.

Se trata de un mecanismo de defensa mediado por el nervio vago, cuya finalidad es la expulsión de cualquier elemento extraño de las vías respiratorias, ya sean moco, líquidos o partículas sólidas. Es un reflejo que depende de la interacción de cinco elementos: receptores sensoriales, nervios o vías aferentes, centro regulador, vías eferentes y músculos efectores (Fig. 1)⁽³⁾. La tos comienza con una inspiración profunda a la que sigue el cierre de la glotis. La contracción de la musculatura espiratoria produce un aumento en la presión intratorácica y un estrechamiento de la tráquea que, en el momento en que se produce la reapertura parcial de la glotis, causa la expulsión brusca del aire. El flujo rápido de aire arrastra consigo las partículas agresoras⁽⁴⁾.

Las terminaciones nerviosas situadas en el epitelio del sistema respiratorio son las responsables de la puesta en marcha del reflejo tusígeno. Al igual que otros reflejos, para su expresión depende de la interacción de cinco elementos: receptores sensoriales, nervios o vías aferentes, centro regulador, vías eferentes y músculos efectores (Fig. 1)⁽¹⁾. La tos comienza con una inspiración profunda a la que sigue el cierre de la glotis. La contracción de la musculatura espiratoria

produce un aumento en la presión intratorácica y un estrechamiento de la tráquea que, en el momento en que se produce la reapertura parcial de la glotis, causa la expulsión brusca del aire. El flujo rápido de aire arrastra consigo las partículas agresoras⁽⁴⁾.

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de tos crónica en el adulto es el tabaquismo. En no fumadores de todas las edades, las tres principales causas de consulta médica por tos crónica son: síndrome de goteo postnasal (8-87%), asma (20-33%) y reflujo gastroesofágico (RGE) (10-21%) . Otras causas son: bronquitis eosinofílica (13%), fármacos (IECA y otros), EPOC, bronquiectasias (4%), carcinoma broncogénico, enfermedades pulmonares intersticiales difusas, tuberculosis, tos postinfecciosa y tos psicógena⁽⁵⁾. En los casos de tos crónica de causa-efecto, cada vez hay más evidencia en considerar, como la etiología más importante, los trastornos sensoriales del nervio vago que dan lugar a la tos laríngea crónica⁽³⁾.

En las series publicadas, la presencia de una sola entidad como causa de tos crónica ha sido recogida en el 38-62% de los casos, mientras que en el 18-62% de los pacientes existen dos o más enfermedades asociadas⁽²⁾ y hasta en un 42% el origen será inexplicable⁽⁶⁾. Otras causas menos frecuentes de tos crónica se detallan en la tabla 1. En los niños, la causa más frecuente es el asma incluso por delante del goteo nasal posterior.

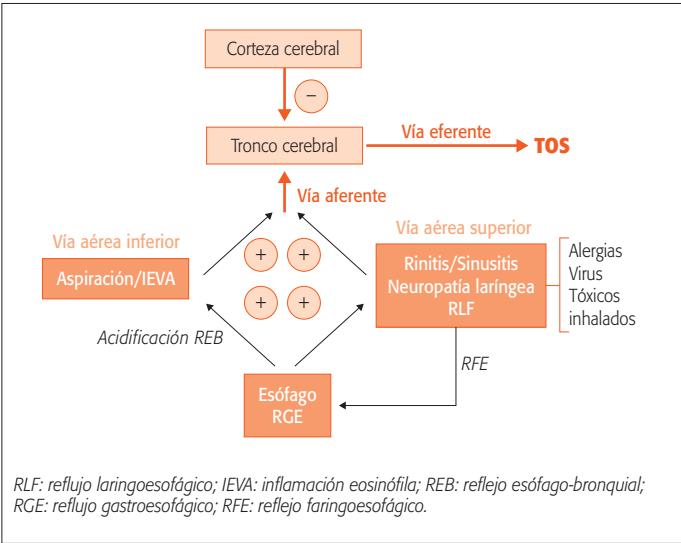


Figura 1. Orígenes y vías neurológicas del reflejo de la tos. Arch Bronconeumol 2013.

TABLA 1. Causas poco comunes de tos crónica. Archivos de Bronconeumología 2002. Normativa SEPAR. Tos crónica.
1. Infección pulmonar oculta.
2. Enfermedades inmunológicas: arteritis de la temporal, síndrome seco.
3. Insuficiencia cardíaca izquierda.
4. Masa o cuerpo extraño inhalado.
5. "Bronquitis" por exposición tóxica laboral.
6. Poliposis nasal. Rinolitos.
7. Otras alteraciones del conducto auditivo externo, la faringe, la laringe, el diafragma, la pleura, el pericardio, el esófago o el estómago.
8. Neuralgia occipital.
9. Traqueobroncomalacia.
10. Enfermedades mediastínicas: linfoma de Hodgkin Obstrucción de la vía aérea superior: tumores traqueales, laríngeos, tiroideos, malformaciones vasculares.
11. Enfermedades del sistema nervioso central.
12. Miopatías
13. Síndrome de Gilles de la Tourette

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Es importante recordar que la tos es solo un síntoma, de ahí la importancia de reconocer la causa por la que se produce.

El diagnóstico será definitivo cuando se suprima la tos con un tratamiento específico. Numerosos estudios han demostrado que características como la frecuencia, intensidad, temporalidad o la expectoración, no guardan relación con la causa de la tos⁽⁷⁾. El protocolo propuesto por el *American College of Chest Physicians*, que a su vez es una modificación del de Irwin, sigue siendo el más utilizado y nos orienta en el estudio de las tres patologías más frecuentes: goteo nasal posterior, asma y RGE. El algoritmo diagnóstico (Fig. 2) lo podemos estratificar en tres fases, de las que solo la primera se puede realizar en atención primaria.

FASE I: Diagnóstico de causas frecuentes con exploraciones básicas

Lo más importante en esta fase es realizar una anamnesis completa y una adecuada exploración física.

1. Anamnesis

En ella debemos recoger datos que nos ayuden a conocer el problema del paciente.

- Antecedentes familiares y personales: EPOC, asma, atopia, infección bronquial previa, problemas cardiovasculares, exposiciones laboral y ambiental (pintores, mecánicos, mineros, trabajadores textiles...).
- Exposición activa o pasiva al tabaco. Ingesta de fármacos: los inhibidores de la enzima convertidora

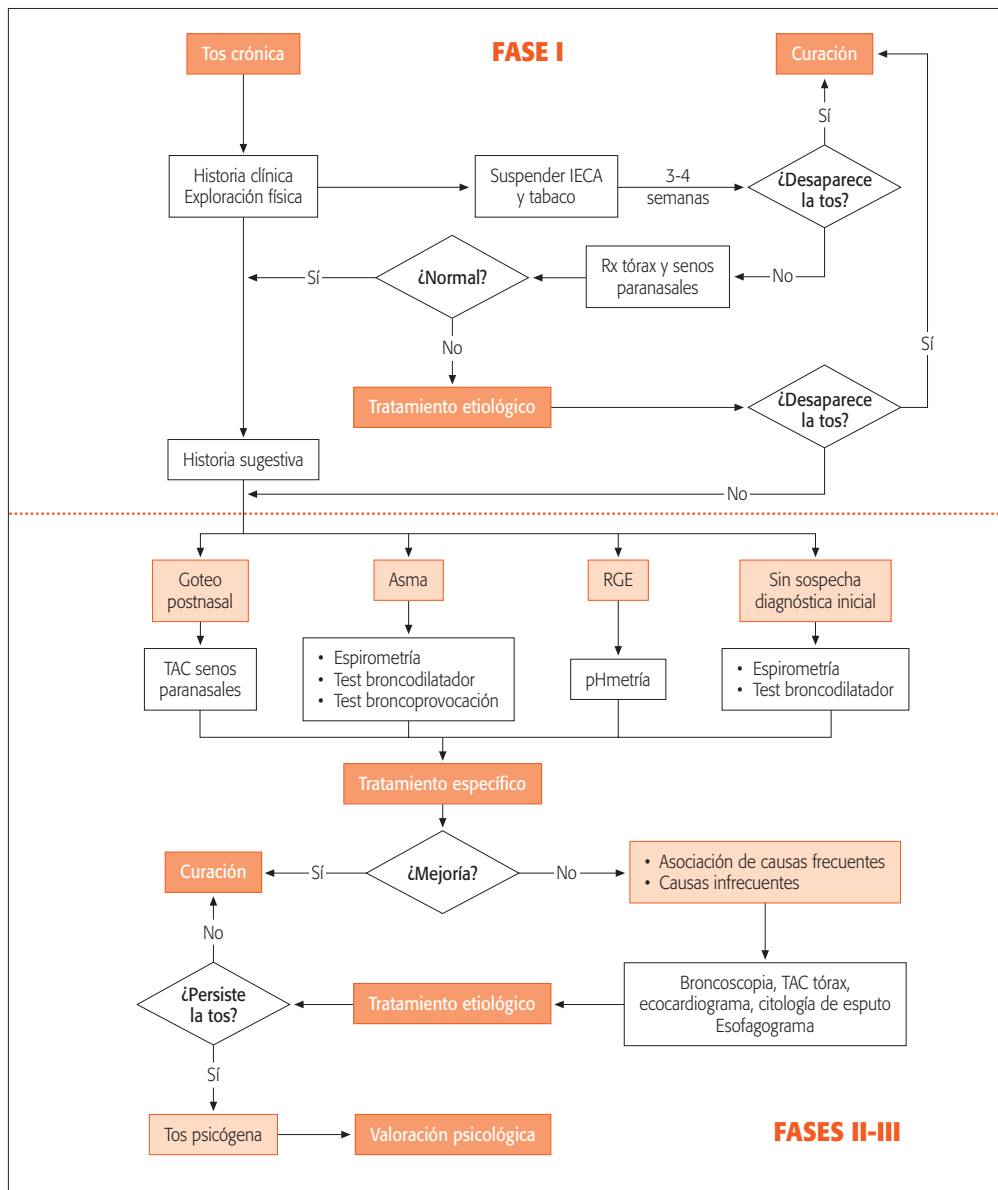


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la tos crónica.

de angiotensina (IECA) pueden producir tos seca persistente (sensación de sequedad de la garganta), que es independiente de la dosis y suele comenzar en la primera semana de tratamiento, aunque puede aparecer hasta seis meses después de iniciado⁽⁵⁾ y persistir unos meses después de la retirada del mismo. Es más frecuente en muje-

res. Los beta-bloqueantes pueden producir tos, especialmente en pacientes con hiperreactividad bronquial. Otros fármacos que pueden ocasionar tos son: nitrofurantoina, colirios, gotas nasales, etc.

- **Desencadenantes:** ejercicio, sueño, aire frío, llanto, risa, exposición al humo, infección aguda reciente, postprandial.

- Forma de presentación:
 - Súbita: cuerpo extraño.
 - Productiva: proceso inflamatorio, infeccioso o carcinoma broncogénico, RGE, asma.
 - Seca: faringotraqueítis viral, IECA, sinusitis, neoplasia broncopulmonar.
 - Persistente: asma, bronquitis crónica, bronquitis eosinofílica.
 - Recurrente: infección tracto respiratorio superior recurrente.
 - Paroxística: tos ferina, cuerpo extraño.
 - Hemoptoica: bronquitis crónica, tuberculosis, carcinoma broncogénico, fibrosis quística, bronquiectasias, hemosiderosis pulmonar, vasculitis.
- Momento de aparición:
 - Predominio nocturno: sinopatía, asma, RGE o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), hiperreactividad de la vía aérea.
 - Desaparición nocturna: tos psicógena o EPOC.
 - Predominio matutino: goteo postnasal y bronquitis crónica.
 - Diurna y nocturna: considerar IECA.
 - Estacional: asma y alergia respiratoria.
 - Postprandial: RGE o fístulas.
- Síntomas acompañantes:
 - Síndrome goteo postnasal: actualmente prefiere llamarse “*upper airway cough syndrome*” dado que no queda claro si se produce por irrigación directa del goteo nasal o por la inflamación de los receptores de la vía aérea superior⁽⁸⁾, en cualquier caso el paciente refiere sensación de molestia que desciende a la garganta y se acompaña de tos, secreciones mucopurulentas, rinorrea y congestión nasal. Es debido a rinitis alérgica o no, vasomotora, sinusitis y faringitis aguda.
 - Asma: episodios nocturnos o desencadenados por el ejercicio, apareciendo tos, disnea y sibilancias.
 - RGE: dolor retroesternal, pirosis, regurgitación, molestias abdominales o sabor amargo de boca, aunque la tos puede ser el único síntoma.
 - Tos postinfecciosa: antecedentes de infección respiratoria en los dos meses previos. Presentan una tos transitoria y autolimitada.
 - ICC: si presenta disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas.

- Bronquitis crónica: tos y expectoración tres meses al año durante al menos dos años consecutivos.
- Bronquiectasias: tos y expectoración mucopurulenta abundante.
- Aspiración: si coincide el inicio con la toma de alimentos.
- Tos psicógena: recientemente llamada “síndrome de tos somática”⁽⁹⁾ es un diagnóstico de exclusión. Es más frecuente en adolescentes y en individuos que presentan problemas emocionales o de estrés.
- Otras patologías que pueden causar tos, como TBC, tumores..., presentan otros síntomas que nos orientan a esa enfermedad.

2. Exploración física

Además de la valoración general y la auscultación cardiopulmonar, debería incluir una rinoscopia y faringoscopia simple.

Si la anamnesis y la exploración física inicial no orientan hacia un diagnóstico concreto y el paciente es fumador o está recibiendo IECA, se aconseja abandonar el hábito tabáquico y sustituir los IECA. Transcurridas 4 semanas, si persiste la tos, se realizarán pruebas complementarias⁽²⁾. Exploraciones complementarias básicas. Su rentabilidad será mayor si son negativas que positivas. En el primer caso, permiten descartar una patología y, en el segundo, debemos confirmar la sospecha diagnóstica con la respuesta al tratamiento específico. Estas exploraciones son:

- Estudios radiográficos: radiografías posteroanterior y lateral de tórax y de senos paranasales (cuatro proyecciones).
- Estudios simples de la función pulmonar: espirometría con prueba broncodilatadora o variabilidad diaria del flujo espiratorio máximo.

Si no llegamos a un diagnóstico y persiste la tos a pesar de iniciado el tratamiento, deberíamos derivar al individuo a un centro especializado y pasar a la fase II del diagnóstico.

FASE II: Diagnóstico de causas frecuentes con exploraciones especiales

- Nueva valoración ORL especializada. En caso de duda acerca de la existencia de una sinusitis silente, deberá realizarse una TAC craneal para estudio de senos paranasales⁽²⁾.

- Test de broncoprovocación y/o recuento de eosinófilos en esputo (si está disponible). Debe reservarse para la sospecha de asma con espirometría normal y sin sibilancias.
- pHmetría esofágica de 24 horas. Método sencillo, sensible y específico para el diagnóstico de RGE. Se puede realizar de forma ambulatoria.

Si tras estas pruebas no obtenemos un diagnóstico o el tratamiento de una causa conocida no la mejora, deberemos considerar la posibilidad de tos postinfecciosa⁽²⁾. Para considerar un tratamiento fracasado deben transcurrir entre 1-3 meses según sea la enfermedad causante de la tos. También recordar que es frecuente más de una causa en un mismo paciente, dos causas concomitantes en el 23% de los casos⁽⁵⁾, y que ambas deben tratarse.

FASE III: Diagnóstico de causas infrecuentes

Para llegar al diagnóstico de una causa infrecuente se deberían realizar:

- TAC torácica y fibrobroncoscopia. Para descartar otras patologías implicadas con menos frecuencia (tumores de la vía aérea superior, cuerpo extraño, afectación del mediastino, malformaciones broncovasculares...).
- Ecocardiografía y videofluoroscopia para descartar cardiopatías o trastornos de la deglución silentes asociadas a enfermedades neuromusculares⁽²⁾. Si tras estas pruebas no disponemos de un diagnóstico, debemos considerar la tos como psicógena. El diagnóstico definitivo de la causa de tos se establecerá cuando su tratamiento la haga desaparecer o mejorar de forma importante. Antes de catalogar una tos como idiopática deben tenerse en cuenta los 8 puntos recogidos en la tabla 2⁽²⁾.

TRATAMIENTO

No toda la tos requiere tratamiento⁽¹⁰⁾, en el caso de la tos crónica el paciente siempre consultar con el médico, el cual dirigirá el tratamiento a la causa si la conocemos o sintomático en caso contrario.

Tratamiento específico

- Goteo nasal posterior: no hay un criterio definitivo para el diagnóstico, de modo que una respuesta terapéutica favorable confirma el diagnóstico. El tratamiento se inicia con antihistamínicos por vía

TABLA 2. Posibles causas de persistencia de la tos, tras aplicación correcta del algoritmo y pese a realizar un tratamiento adecuado. Archivos de Bronconeumología 2002. Normativa SEPAR. Tos crónica.

- Baja adhesión y/o seguimiento inadecuado de la prescripción terapéutica.
- Error en la interpretación de una exploración diagnóstica.
- Más de una causa productora de la tos, que además no está siendo tratada.
- Supresión del tratamiento inicial de una causa conocida, cuando se inicia el tratamiento de una segunda causa de tos.
- Incremento de la tos por administración de fármacos por vía inhalatoria.
- Empleo de fármacos supuestamente eficaces (p. ej., administración de fármacos anti-H1 de nueva generación para el tratamiento de algunas de las causas de goteo nasal posterior).
- Evaluación de la eficacia del tratamiento en un espacio de tiempo relativamente corto. No todas las causas de tos mejoran en el mismo periodo de tiempo; así, pueden transcurrir meses en mejorar la tos por RGE, tras haber iniciado su tratamiento.
- Tratamiento insuficiente (p. ej., el empleo de fármacos anti-H2 solo a veces no consiguen controlar el RGE). Incluso en ocasiones los inhibidores de la bomba de protones no son eficaces, debiéndose plantear la posibilidad quirúrgica.

oral (dextbromfeniramina, 3 mg/12 h, azatadina, 1 mg/12 h, ebastina, 10 mg/24 h o loratadina, 10 mg/24 h) asociado si es necesario a vasoconstrictores (sulfato de pseudoefedrina, 60 mg/12 h por vía oral, o xilometazolina, 1 mg/8-12 h por vía nasal) durante una semana, e incluso corticoides nasales (budesónida, 200 µg/24 h, fluticasona, 100 µg/24 h, beclometasona, 100 µg/12 h) sobre todo si la rinitis es más intensa. Los antihistamínicos de nueva generación no son eficaces para el tratamiento de la tos aguda ocasionada por rinitis postinfecciosa.

- Reflujo gastroesofágico: el tratamiento se basa en varios pilares:
 - Cambios en el estilo de vida: pérdida de peso, reducción en ingesta de grasas, elevación de la cabecera de la cama, evitar circunstancias favorables, como la ingesta de cafeína, tabaco, alcohol y algunos fármacos.
 - Fármacos antisecretorios: se utilizan los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (omeprazol,

40 mg/24 h, aumentando a dosis de 60-80 mg/24 h si la respuesta inicial no es buena). Se ha demostrado que los IBP son más eficaces que los antagonistas de los receptores H₂. Algunos estudios han demostrado que la mejoría de la tos puede precisar un tratamiento de hasta 6 meses^(11,12).

- Cirugía antirreflujo: se indica cuando no es posible controlar el RGE mediante IBP, especialmente si predomina la regurgitación y son pacientes jóvenes.
- Asma: los esteroides inhalados (budesónida, beclometasona, fluticasona) son los fármacos más eficaces, ocasionalmente asociados a beta-2 agonistas por vía inhalada, para aliviar la tos. El beneficio máximo se produce a las seis u ocho semanas de iniciar el tratamiento⁽⁷⁾. En algunos casos es necesario emplear una pauta de esteroides orales (30 mg/día de prednisona durante 7-14 días)⁽¹³⁾.
- Tos asociada a IECA: se debe retirar el fármaco. Alrededor del 5-30% de los pacientes tratados con IECA, independientemente de la dosis y el tiempo de tratamiento, desarrollarán tos crónica persistente que motiva la suspensión del antihipertensivo. Reaparece en 19 días y es eliminada 26 días después de suspender el fármaco⁽¹⁴⁾.
- Bronquitis eosinofílica: el uso de esteroides, prednisona o equivalentes a 1 mg/kg/día, reduce el número de eosinófilos y las manifestaciones de la tos⁽¹⁵⁾.
- EPOC: el abandono del tabaco y la evitación de irritantes ambientales hace que la tos se alivie o desaparezca. Suele ocurrir en la mayor parte en el primer mes. No existe evidencia que permita recomendar el uso de esteroides para el control de la tos. El uso de antibióticos solo está indicado en casos de agudización bacteriana.
- Postinfecciosa: suele ser autolimitada, resolviéndose casi siempre en pocas semanas. Se ha de realizar el tratamiento específico del agente etiológico que esté produciendo la infección.
- Psicógena: la sugestión y el tratamiento psiquiátrico la mejoran.

Tratamiento sintomático

Este tratamiento elimina el reflejo de la tos, sin eliminar la causa o mecanismo patogénico implicado.

Se plantea en escasas ocasiones en una tos crónica, dado que la posibilidad de determinar la causa es muy alta y el tratamiento específico, eficaz en el 84-98%.

Se pueden clasificar según su lugar de acción:

- Fármacos que actúan sobre factores mucociliares irritantes:
 - Bromuro de ipratropio.
 - Dexbromfeniramina más pseudoefedrina.
- Fármacos que aumentan el umbral de la vía aferente:
 - Anestésicos locales vía tópica o i.v. (lidocaína...).
 - Levodropropicina.
 - Benzonatato.
- Fármacos que aumentan el umbral vía eferente.
 - Bromuro de ipratropio.
- Fármacos que aumentan el umbral de tos refleja:
 - Narcóticos: codeína, morfina, metadona, meperidina.
 - No narcóticos: dextrometorfano, difenhidramina, cloperastina.

Los opiáceos son los antitusígenos más eficaces conocidos⁽¹⁴⁾, el más empleado es la codeína (10-20 mg/6 h los adultos y 0,25 mg/kg/6 h los niños). El dextrometorfano (15-30 mg/6-8 h en adultos y 5-10 mg/6 h en niños) es un fármaco no opiáceo de acción tusígena central.

BIBLIOGRAFÍA

1. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 123: 413-7.
2. Irwin RS, Curley FJ, Frech CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcomes of specific therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 35: 499-506.
3. Pacheco A, Cobeta I, Wagner C. Tos crónica refractaria. Nuevas perspectivas en diagnóstico y tratamiento. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49: 151-7.
4. Leith BE, Butler LP, Sneddon SL. En: *Handbook of Physiology. Section 3: Respiration. Vol 3. Mechanisms of breathing, part 1.* Baltimore: American Physiological Society; 1986. p. 315-36.
5. Berking KE. Respiratory effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Eur Respir J.* 1989; 2: 198-201.
6. Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest.* 2005; 127: 1710-3.
7. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. The predictive values of the character, timing and complications of chronic cough in

- diagnosing its cause. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 997-1003.
8. Irwin RS, Baumann M, Bolser D, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129(1 suppl): 15-235.
 9. Vertigan A, Murad M, Pringsheim T, et al. Somatic cough syndrome (previously referred to as psychogenic cough) and tic cough (previously referred to as habit cough) in adults and children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2015; 148: 24-31.
 10. CHEST American College of chest physicians. Disponible en: <https://www.chestnet.org/Foundation/Patient-Education-Resources/Cough/Treatment-and-Drugs>.
 11. Pratter M, Bartter T, Akers S, DuBois J. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 977-83.
 12. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CL, Hoffman PJ. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 140: 1294-300.
 13. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: areview of literature and pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 234-42.
 14. Ayward M, Maddock, Davies DE, et al. Dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics an antitussive effects. *Eur J Respir Dis.* 1984; 65: 283-91.
 15. Gibson PG, Haergreave FE, Girgis-Gabardo A, Morris M, Demburg JA, Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25: 127-32.



Published in final edited form as:

Arthritis Rheumatol. 2019 September ; 71(9): 1400–1412. doi:10.1002/art.40930.

2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

A full list of authors and affiliations appears at the end of the article.

Abstract

Objective.—To develop new classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) jointly supported by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR).

Methods.—This international initiative had 4 phases: 1) Evaluation of anti-nuclear antibody (ANA) as an entry criterion through systematic review and meta-regression of the literature and criteria generation through an international Delphi exercise, an early patient cohort and a patient survey. 2) Criteria reduction by Delphi and nominal group technique (NGT) exercises. 3) Criteria definition and weighting based on criterion performance and on results of a multi-criteria decision analysis. 4) Refinement of weights and threshold scores in a new derivation cohort of 1001 subjects and validation compared to previous criteria in a new validation cohort of 1270 subjects.

Results.—The 2019 EULAR/ACR classification criteria for SLE include positive ANA at least once as obligatory entry criterion; followed by additive weighted criteria grouped in 7 clinical (constitutional, hematologic, neuropsychiatric, mucocutaneous, serosal, musculoskeletal, renal) and 3 immunological (antiphospholipid antibodies, complement proteins, SLE-specific antibodies) domains, and weighted from 2 to 10. Patients accumulating ≥ 10 points are classified. In the validation cohort, the new criteria had a sensitivity of 96.1% and specificity of 93.4%, compared to 82.8% sensitivity and 93.4% specificity of the ACR 1997 and 96.7% sensitivity and 83.7% specificity of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 criteria.

Conclusion.—These new classification criteria were developed using rigorous methodology with multidisciplinary and international input, and have excellent sensitivity and specificity. Use of ANA entry criterion, hierarchically clustered and weighted criteria reflect current thinking about SLE and provide an improved foundation for SLE research.

Keywords

Systemic lupus erythematosus; lupus; classification criteria; consensus methods; multi-criteria decision analysis; validation

Corresponding Authors: Martin Aringer MD, Division of Rheumatology, Department of Medicine III, University Medical Center TU Dresden, Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden, Germany. Phone +49 351 458 4422 Fax +49 351 458 5801 martin.aringer@uniklinikum-dresden.de; Sindhu R. Johnson MD PhD, Division of Rheumatology, Ground Floor, East Wing, Toronto Western Hospital, 399 Bathurst Street, Toronto, Ontario, Canada, M5T 2S8. Phone 1-416-603-6417 Fax.1-416-603-4348. Sindhu.Johnson@uhn.ca.

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex autoimmune disease with variable clinical features (1;2). SLE manifestations are associated with multiple autoantibodies, ensuing immune complex formation and deposition, and other immune processes (2;3). This complex clinical presentation and pathogenesis makes SLE a difficult disease to grasp and define. Classification criteria are essential for the identification of relatively homogeneous groups of patients for inclusion in research studies and trials (4;5). The 1982 revised American College of Rheumatology (ACR) SLE classification criteria (6) and their 1997 revision (7) have been used worldwide. Since then, our understanding of the disease has advanced. Additional specific skin manifestations were described, some clinical symptoms were better understood, and immunological tests, such as diminished levels of serum complement components C3 and C4 or testing for anti- β 2 glycoprotein I antibodies, entered routine clinical practice. Better understanding of organ system involvement, such as mucocutaneous abnormalities, led to questions about whether some of the independently counted criteria were in fact manifestations of the same phenomenon (8).

The 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) classification criteria addressed many of these issues (9). Mucocutaneous and neuropsychiatric manifestations were added, as were hypocomplementemia and new anti-phospholipid antibody tests; and criteria definitions were refined. The SLICC criteria emphasized that SLE is primarily an autoantibody disease, requiring at least one immunological criterion to be present, and categorized histology-proven nephritis compatible with SLE as sufficient for classification, if anti-nuclear antibodies (ANA) or antibodies to double-stranded DNA (dsDNA) were present. While achieving their goal of increasing sensitivity, the SLICC criteria have lower specificity than the 1997 ACR criteria (9;10).

Existing SLE classification criteria perform better in patients with longstanding disease than in new-onset SLE (13), and there is an increasing recognition and demand that subjects with early SLE should be included in clinical studies and trials. We therefore attempted to enrich our sample populations for early SLE in several phases of the project.

In parallel with improved understanding of SLE, the field of classification criteria development has also seen advances (4;14–16). In order to minimize investigator bias, it is now recommended that the cohorts in which the criteria are tested are from independent centers (4). Other methodologic recommendations include a balanced use of both expert-based and data-driven methods, and inclusion of the patient perspective (15;16). The approach chosen for these 2019 EULAR/ACR SLE classification criteria was specifically designed to maintain this balance and to uphold rigorous methodology.

METHODS

Methodologic overview.

Using a methodological approach based on measurement science the criteria were developed in four phases (10): 1) criteria generation, 2) criteria reduction, 3) criteria definition and weighting and 4) refinement and validation (Figure 1). The whole initiative was overseen by

a 12-member steering committee (MA, KHC, DD, MM, RR-G, JSS, DW, DB, DK, DJ, TD and SRJ) nominated by EULAR and the ACR in equal numbers, based on SLE and/or methodological experience and previous involvement in international projects.

The current project, jointly supported by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the ACR, was originally based on two key concepts. One, we hypothesized that the presence of ANA would be better employed as an entry criterion than as a classification criterion (10). Such an approach was thought to reflect underlying SLE pathogenesis, and take into account ANA test characteristics of high sensitivity and limited specificity. Two, we expected individual criteria would not be of equal utility (weight) for the classification of SLE (11), for example mucosal ulcers vs. biopsy-proven lupus nephritis. Accordingly, the validity of using positive ANA as an entry criterion was explicitly addressed in phase 1 of the current activity (12). Likewise, methodologic strategies to develop weighted criteria were used.

Phase 1. Criteria generation.

The purpose of Phase 1 was to test ANA as a potential entry criterion and identify candidate criteria that should be considered for SLE classification using both data- and expert-based methods, including the patient perspective. *Phase 1a* comprised a systematic literature review of Medline, Embase and the Cochrane databases with meta-regression to evaluate the operating characteristics of ANA testing for consideration as an entry criterion (12). *Phase 1b* consisted of a Delphi exercise of international SLE experts from the Americas, Europe and Asia (17). These experts included rheumatologists, dermatologists, nephrologists, pediatricians and non-clinical SLE researchers, providing a broad perspective. The Delphi participants were asked to nominate a broad set of items potentially useful in the classification of SLE (17). In round 2 and 3, participants rated the items from 1 (not at all appropriate) to 9 (completely appropriate) for classification of SLE. Criteria were retained if they reached a median rating of ≥ 6.5 ; i.e. at least 50% of the ratings in the high range (7, 8 or 9). Participants were also asked about the importance of ANA and histopathology for classification of SLE. *Phase 1c* established an international cohort of patients with early SLE or conditions mimicking SLE to identify criteria that may discriminate subjects with early (less than 12 months) disease (18). *Phase 1d* comprised a cross-sectional survey of SLE patients, administered via the quarterly journal of the German SLE patient organization, which asked about symptoms within one year before and after the patient's diagnosis of SLE (19). While at a risk of recall bias and not necessarily representative of other regions worldwide, this survey was done to explicitly take a patient standpoint into account.

For phase 2 and 3, additional renowned European and North American SLE experts were nominated by the steering committee and invited to participate.

Phase 2. Criteria reduction.

Phase 2a.—The objective of this phase was to select a set of criteria from Phase 1 that maximized the likelihood of accurate classification of SLE, particularly of early disease. An independent panel of 7 of the international SLE experts (RC, NC-C, DDG, BHH, FH, EM, JS-G) ranked the candidate criteria from phase 1. A consensus meeting of 19 international

SLE experts (n=7 nominal group technique (NGT) experts + steering committee + DK [moderator]) using NGT was conducted to reduce the list of criteria (20). Data for each candidate criterion were reviewed and discussed until consensus was achieved. The NGT experts voted on items to be retained. *Phase 2b.* NGT participants pointed out that some criteria could be correlated. With the idea of potentially clustering criteria into domains, associations between candidate criteria were evaluated separately in two cohorts, the phase 1c early SLE and the Euro-lupus cohorts (21).

Phase 3. Criteria definition and weighting.

Phase 3a.—The operating characteristics of the retained candidate criteria were evaluated by literature review. Candidate criteria were hierarchically organized into clinical and immunological domains, and definitions for the candidate criteria were iteratively refined. SLE patient advocates participated in the review of data and the steering committee discussions (22).

Phase 3b.—164 case vignettes reflecting broad SLE clinical presentation were sampled from SLE centers across several countries. A panel of 6 of the international experts not involved in earlier phases of the project (BD, SJ, WJMcC, GR-I, MS, MBU) and 11 members of the steering committee assessed and ranked a representative sample of the cases. Subsequently, at a face-to-face meeting, this panel of 17 international SLE experts iteratively compared pairs of criteria, using multi-criteria decision analysis facilitated by 1000minds software (23). The panel unanimously agreed to further reduce the list of criteria. Based on the results, provisional criteria weights were assigned and a provisional threshold score for classification was determined as the lowest score at which the expert panel had achieved consensus on classifying a case vignette as SLE (24).

Phase 4. Refinement and validation.

International SLE experts not involved in phase 2 or phase 3 panels were asked to contribute cases diagnosed as SLE and controls with conditions mimicking SLE sampled from patients evaluated at their centers. Each center was asked to contribute up to 100 cases and an equal number of controls, preferentially sampling those with early disease, and regardless of their specific clinical or immunological manifestations. Pseudonymized data on the criteria were collected using a standardized data collection form. Ethics committee approval and informed consent were obtained as per local requirements. The status (“SLE” or not) of each case underwent independent adjudication by three of four SLE experts (GB, BFH, NL, CT) from different centers. Queries were sent back to the submitting investigator for clarification. Of this cohort, 501 SLE and 500 control subjects were randomly selected to comprise the derivation cohort, while the remaining 696 SLE and 574 control subjects formed the validation cohort.

Refinement.—The performance of the draft criteria set was iteratively tested in the derivation cohort. A data-driven threshold for classification was determined by receiver operating characteristics (ROC) analysis and compared to the provisional expert-based consensus threshold. The data of SLE subjects below the threshold (misclassified) were reviewed for groups of patients with unequivocal SLE who still missed classification, and

criteria weights adjusted slightly, while preserving the weighting hierarchy (Details below in Results Phase IV). Sensitivity and specificity was tested against the ACR 1997 and the SLICC 2012 criteria. In addition, ANA as an entry criterion was tested against not having an entry criterion. Finally, the criteria weights were simplified to whole numbers. Refinements to the criteria set were presented to the steering committee and Phase III expert panel, and unanimously endorsed.

Validation.—The sensitivity and specificity of the final criteria were tested in the validation cohort and compared to previous SLE criteria sets.

Statistical analysis.—Descriptive statistics were used to summarize the data. Confidence intervals were calculated using the bias-corrected and accelerated bootstrap method (BCa method) with B = 2000 bootstrap samples. The BCa method resamples the input data B times (with replacement) and calculates the required statistics (sensitivity, specificity, AUC). Based on the B bootstraps samples, the bias-correction is applied and the associated 95% confidence intervals for the statistics are estimated. The BCa method has proven to yield very accurate coverage of estimated confidence intervals (25). The number B of bootstrap resamples is recommended to be at least B = 1000. We have chosen B = 2000 and additionally checked if B = 5000 bootstraps changed the estimated confidence bounds, which was not the case. Statistical analyses were performed using R, version 3.4.0 (The R Foundation of Statistical Computing).

RESULTS

Phase 1. Criteria generation.

Phase 1a. ANA as an entry criterion.—A systematic review of MEDLINE, EMBASE and the Cochrane database identified 13,080 patients from 64 studies reporting ANA by immunofluorescence on HEp-2 cells. Meta-regression of the operating characteristics of ANA found a sensitivity of 97.8% [95% confidence interval (CI) 96.8% – 98.5%] for ANA of $\geq 1:80$ supporting use of ANA as an entry criterion (12). Since some SLE centers do not have access to HEp-2 ANA, and in view of ongoing work on the standardization of serology and potential future advances in the field, the steering committee and additional autoantibody consultants (MJF, PLM) recommended the provision “or an equivalent positive ANA test. Testing by immunofluorescence on HEp-2 cells or a solid phase ANA screening immunoassay with at least equivalent performance is highly recommended.”

Phase 1b. Delphi exercise.—One hundred and forty-seven international SLE experts nominated 145 candidate criteria (17). By rating the appropriateness for SLE classification, the participants in the second and third Delphi round reduced the list to 40 candidate criteria (Supplementary Table 1).

Phase 1c. International early SLE cohort.—The cohort comprised 616 subjects who had been referred for possible SLE with a disease duration of less than one year (n=389 early SLE and n=227 mimicking diseases) from North America, Europe, Asia and South America (18). In addition to supporting many of the 40 candidate criteria derived from the Delphi exercise, the comparison between early SLE and non-SLE patients showed that fever

occurred more frequently (34.5% versus 13.7%, $p<0.001$) in SLE, while SLE patients less commonly suffered from arthralgias (20.3% versus 42.7%, $p=0.001$) and fatigue (28.3% versus 37%, $p=0.02$).

Phase 1d. Patient survey.—339 SLE patients (>99% Caucasian, 93% female) responded to the survey (19). More than half of these patients reported mucocutaneous findings in the first year of their disease (Supplementary Table 1), but also fatigue (89%), joint pain (87%) and fever (54%)(19). Given that these items were highlighted both in the early SLE cohort and the patient survey, fever, fatigue and arthralgias were forwarded to the next phase in addition to the 40 Delphi items. Accordingly, phases 1a-1d resulted in a total of 43 candidate criteria for consideration (Supplementary Table 1).

Phase 2. Criteria reduction.

Phase 2a.—The expert panel NGT exercise reduced the candidate criteria from 43 to 21 (26). The panel distinguished potential “entry criteria”, which would be required for classification, from potential “additive criteria”. They endorsed “positive ANA ($\geq 1:80$ by HEp-2 immunofluorescence)” as an entry criterion. The 20 remaining additive criteria included: lupus nephritis by renal biopsy, autoantibodies, cytopenias, fever, arthritis, serositis, mucocutaneous and neuropsychiatric manifestations (Supplementary Table 1).

Phase 2b.—Associations between the candidate criteria were evaluated in 389 subjects in the early SLE cohort and the 1000 SLE subjects of the Euro-lupus cohort. Modest statistically significant correlations were limited to the mucocutaneous ($r=0.22$ to 0.30), neurologic ($r=0.22$) and immunological ($r=0.33$) domains in the early SLE cohort, and this modest correlation was replicated in the Euro-lupus cohort (21). Given these associations, criteria were clustered within domains, so that only one criterion within each domain would be counted.

Phase 3. Criteria definition and weighting

Phase 3a.—Based on the literature, definitions of the 20 candidate additive criteria were refined, using a data-driven evaluation of operating characteristics (22), retaining only feasible items with a prevalence of at least 1% according to literature. Literature-review led to the consensus decision to evaluate five different candidate criteria within the neuropsychiatric domain (delirium, psychosis, seizure, mononeuropathy, cranial neuropathy) and potential separation of acute pericarditis from pleural or pericardial effusions; and between diminished C3 or C4 versus diminished C3 and C4 (Supplementary Table 1). The resulting 23 candidate criteria (Supplementary Table 1) were organized into seven clinical and three immunologic domains, with hierarchical clustering (22). Only the highest-ranking item in each domain was to be counted. Instead of devising exclusion definitions for each criterion, the decision was made to attribute any item to SLE only if no more likely explanation was present. For leukopenia and joint involvement, it was decided to formally test alternative definitions in the derivation cohort. Given the importance of testing for antibodies, particularly for anti-dsDNA, for which tests of relatively low specificity are in use, great care was taken to precisely define testing (Table 1).

Phase 3b.—The 1.5 day in-person consensus meeting using multicriteria decision analysis involved 74 decisions between pairs of criteria. Criteria weights were calculated by the 1000minds™ software based on these decisions (Table 2). International Society of Nephrology/Renal Pathology Society class III or IV nephritis consistently attained higher weight than class II or V nephritis, so lupus nephritis by histology was separated into two different criteria. Class VI lupus nephritis as an end stage manifestation was unanimously eliminated. Likewise, the experts unanimously voted to not retain mononeuropathy and cranial neuropathy, which had been included into the set of potential neuropsychiatric items in phase 3a but turned out to add little to SLE classification. The use of weighted criteria led to a sum score that is a measure of the relative probability of a subject having SLE, with higher scores indicating higher likelihood. Experts reached full consensus on a classification of SLE at a provisional threshold score of >83 of a theoretical maximum of 305 (24).

Phase 4. Refinement and validation

Twenty-one centers from the United States, Canada, Mexico, Austria, Croatia, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Portugal, Spain, the United Kingdom, Turkey, Hong Kong and Japan submitted a total of 2,339 cases from their cohorts. 1,197 SLE and 1,074 non-SLE diagnoses (Table 3) were verified by three adjudicators blinded to the proposed classification criteria system. Due to lack of consensus during adjudication, 68 subjects (2.9%) were excluded from the analysis.

Derivation cohort.—Of the 2,271 triple-adjudicated cases, 501 SLE and 500 non SLE cases were randomly assigned to the derivation cohort. The provisional weighting system derived from phase 3 was tested in the derivation cohort. ROC analysis suggested a data-driven threshold of ≥ 70 (of a maximum of 305), with a sensitivity of 95.4% and a specificity of 95.2%, which was superior to the consensus-derived provisional threshold of >83 that had high specificity (98.8%), but lower sensitivity (81.6%). Review of subjects below the threshold of 70 identified a subgroup of SLE subjects with joint involvement and/or leukopenia. Thus, weights for leukopenia and joint involvement were each adjusted (Table 2) to reduce misclassification. When alternative definitions for leukopenia and joint involvement were tested, leukopenia defined as a white blood cell count (WBC) $<4000/\text{mm}^3$ at least once (9) also had a slightly higher sensitivity + specificity (1.944 vs. 1.942) than leukopenia defined as WBC $<4000/\text{mm}^3$ on 2 or more occasions (6;26). Joint involvement defined as EITHER “synovitis involving 2 or more joints, characterized by swelling or effusion”, OR “tenderness in 2 or more joints and at least 30 minutes of morning stiffness” (9) had a higher combined sensitivity and specificity than arthritis defined simply as synovitis of 2 or more joints (1.944 vs. 1.900). When re-tested, the revised criteria had increased sensitivity, and maintained sensitivity + specificity. Evaluating ANA as an entry criterion, the criteria with the ANA entry criterion had better performance than without (sensitivity + specificity 1.944 vs. 1.930). Next, the weights were simplified by division to whole numbers to achieve a threshold of 10 (Table 2). In the derivation cohort, the sensitivity and specificity of the final criteria set (Figure 2) were reaching the performance benchmarks set for this project (Table 4).

Validation.—The validation cohort, i.e. the full cohort minus the derivation cohort, comprised 1,270 triple adjudicated subjects (n=696 SLE, n= 574 controls). The criteria, with positive ANA as an entry criterion, weighted criteria in seven clinical domains (constitutional, hematologic, neuropsychiatric, mucocutaneous, serosal, musculoskeletal, renal) and three immunological domains (anti-phospholipid antibodies, low complements, anti-Sm and anti-dsDNA as SLE-specific antibodies) and a classification threshold score of ≥ 10 (out of a theoretical maximum of 51)(Figure 2), had a sensitivity of 96.1% and a specificity of 93.4% (Table 4). It demonstrated improved performance compared to the ACR 1997 and SLICC 2012 criteria.

DISCUSSION

New SLE classification criteria were developed with support by both the ACR and EULAR. Through a 4-phase, iterative process, we have defined an additive, weighted multi-criteria system that produces a measure of the relative probability that an individual can be classified as SLE. The system defines a threshold above which experts would classify cases as SLE for the purpose of research studies. We have carefully defined the criteria to improve reliability and precision; and have grouped the criteria into ten hierarchical domains. We have validated the criteria against a large number of cases, including many patients with manifestations that resemble SLE but who do not have SLE. This approach, as well as the resulting criteria system, represents a paradigm shift for the classification of SLE.

We have defined positive ANA at any time as required entry criterion. There were three possible ways to deal with ANA testing. The previous criteria sets have treated ANA the same as the much more specific antibodies against Sm and dsDNA, which we considered suboptimal given important differences in sensitivity and specificity. We could have excluded ANA completely in classifying lupus, but we still consider ANA a useful test and concept. We therefore decided to test ANA as an entry criterion, which reflects the use of ANA as a highly sensitive screening test.

Criteria using ANA as entry criterion had better performance. During the phase 1 Delphi exercise, 58% of SLE experts did not feel comfortable and an additional 19% were uncertain about classifying a patient with SLE in the absence of ever having a positive ANA (17). The systematic literature review and meta-regression of data on 13,080 subjects demonstrated ANA $\geq 1:80$ have a sensitivity of 98% with a lower limit of the 95% confidence interval at 97% (12). In the phase 1 early SLE cohort, 99.5% of the 389 SLE patients were ANA positive (18). The frequencies of ANA positive SLE patients in the derivation and validation cohorts (99.6% and 99.3%, respectively) were in the same range. Since both in the early SLE cohort and in the derivation and validation cohorts, patients were included in many centers worldwide independent of ANA positivity, the latter data provide additional support for ANA as an entry criterion.

Using ANA as entry criterion means the new criteria cannot classify SLE among patients who are persistently ANA negative. While possibly also distinguished by lower cytokine levels (27) and lower efficacy of immunomodulatory treatment (28), such a subgroup of patients exists. Although small, it may vary in size in different populations (12). This patient

subset needs to be put high on the scientific agenda for further investigation. Additional characterization of this phenomenon may lead to an alternative entry criterion for this small group of patients. For the moment, we still think it is acceptable to exclude ANA negative patients from clinical trials.

Molecular classification criteria were also considered during the development of these criteria (29). Many novel biomarkers were nominated, such as increased circulating B lymphocyte stimulator (BLyS), IFN γ induced protein 10 kD (IP-10), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), TNF- α , type I interferon signature, or increased Th17 and plasma cell populations. They were all voted out in the expert Delphi exercise, largely because of limited availability in the clinical setting and/or insufficient evidence (5). However, inclusion of novel biomarkers, beyond autoantibodies, may ultimately further improve the specificity of SLE classification, increase alignment of classification with underlying disease pathogenesis and improve the performance and information content of clinical trials. Thus, testing of biomarkers against these criteria is an important area for future research.

A new clinical criterion, unexplained fever, turned out to be common and remarkably characteristic for SLE. However, since infections are a major cause of death in SLE, it is of utmost importance to stress that fever, like all other criteria manifestations, should only be counted if no better explanation exists, and that infections have to be suspected first in any patient with (potential) SLE, particularly when CRP is elevated (30). The concept that all criteria are only to be counted if SLE is thought to be the most likely cause of the manifestation (i.e. no other more likely cause exists) is central to these new EULAR/ACR criteria, and is explicitly stated as an overarching principle. Some criteria, such as delirium, psychosis and acute pericarditis, were in part re-defined based on existing scientific definitions (22). Where alternative definitions were used, the performance of the alternative definitions was comparatively evaluated in the derivation cohort.

The differential weighting of criteria better represents their relative contribution to an individual's classification of SLE. For SLE, renal biopsy with Class III or IV lupus nephritis carries the most weight and in the presence of a positive ANA is enough to classify a patient as SLE. This further develops a concept of the SLICC criteria (9) and reflects the current thinking of SLE experts; in the Delphi exercise, 85% would classify SLE on renal pathology alone (17). Renal biopsy with class II or V lupus nephritis still carries a large weight (8 points) but is not by itself sufficient for the classification of SLE.

The numerical goal of this project was to keep the specificity similar to the specificity of the ACR 1997 criteria, but increase the sensitivity to the high sensitivity level of the SLICC criteria, if possible. The validation cohort data suggest that this goal has been achieved. From our data, it appears that the SLICC criteria increase in sensitivity was to a significant degree founded in accepting renal histology and adding subacute cutaneous lupus and low complement levels. These three advances are mirrored in the current criteria. Many of the other additional symptoms of the SLICC criteria were of very low frequency. Specificity was increased by weighting of criteria, by the NGT expert panel decision to not allow

lymphopenia to go forward, and, importantly, by the decision that no criterion be counted if better explained by another condition.

The new criteria provide a simple, directed and highly accurate method for classifying SLE. An electronic ‘app’ is in preparation, which will assist in the use of these criteria. However, it is important to stress that classification criteria are not designed for diagnosis or treatment decisions (5). They should never be used to exclude patients who do not fully meet these criteria from receiving appropriate therapies. This is also pertinent to patients with ANA-negative SLE discussed above. Diagnosis of SLE remains the purview of an appropriately trained physician evaluating an individual patient (5).

The new SLE classification system also provides new research opportunities. With much interest in early or latent SLE (31;32), the additive point system and the relative probability of classification it produces, allows for systematic study of individuals who fall below the classification threshold. This will facilitate studies of disease evolution and early intervention. Furthermore, the use of an additive scoring system will allow for studying the idea of ‘ominosity’, i.e. the potential implications of having very high scores on disease severity and subsequent prognosis. This work would need to reconsider the relative contribution of individual criteria (weights) and consider additional criteria that potentially contribute to ominosity.

It is anticipated that other groups will test these criteria, which will constitute important external validation. This will be particularly important for pediatric SLE and those with organ dominant, e.g. skin dominant disease, since it is a limitation of this criteria project that the patient cohorts do not represent these subgroups. Similar limitations also pertain to several racial/ethnic groups (for example, African American/Black, Hispanic and Asian patients) and to men with SLE, each only included in lower numbers (Table 3). It is important to independently test the EULAR/ACR criteria in these subgroups. Leukocyte counts, for example, are more frequently below $<4000/\text{mm}^3$ in African Americans (33), which may have influence on criteria performance. It is also possible that the academic center patient populations included differ from patients in community practice clinics. Investigators testing the new criteria in different populations are reminded about the critical importance of the correct attribution of each criterion. Criteria can only be counted when not better explained by another condition. The attribution process requires diligence and clinical experience.

In summary, our multiphase methodologic approach and ensuing classification system using ANA as an entry criterion and weighted, hierarchically clustered criteria, constitute a paradigm shift in the classification of SLE. These criteria have excellent performance characteristics and face validity, as the structure and weighting were designed to reflect current thinking about SLE. The inclusion of fever assists with the classification of early SLE. The separation of renal biopsy findings reflects their differential impact on the probability of SLE classification. These criteria have strong operating characteristics, with excellent sensitivity and specificity. This classification system was built using rigorous methodology that was both data-driven and expert-based. With the inclusion of over 200 SLE experts from multiple countries and medical disciplines, methodologists, patient

advocates and over 4,000 subjects, this work is the largest international, collaborative SLE classification effort to date.

Supplementary Material

Refer to Web version on PubMed Central for supplementary material.

Authors

Martin Aringer,
University Medical Center and Faculty of Medicine Carl Gustav Carus, TU Dresden,
Dresden, Germany

Karen H. Costenbader,
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

David I. Daikh,
University of California at San Francisco and VA Medical Center, San Francisco,
CA, USA

Ralph Brinks,
Policlinic and Hiller Research Unit for Rheumatology, Medical Faculty, Heinrich-
Heine-University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany

Marta Mosca,
Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, University of Pisa,
Pisa, Italy

Rosalind Ramsey-Goldman,
Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA

Josef S. Smolen,
Medical University of Vienna, Austria

David Wofsy,
Russell/Engleman Rheumatology Research Center, University of California at San
Francisco, San Francisco, USA

Dimitrios Boumpas,
Medical School, National and Kapodestrian University of Athens, and Biomedical
Research Foundation of the Athens Academy, Athens, Greece; Medical School,
University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

Diane L. Kamen,
Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA

David Jayne,
Department of Medicine, University of Cambridge, United Kingdom

Ricard Cervera,
Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic, University of Barcelona,
Barcelona, Catalonia, Spain

Nathalie Costedoat-Chalumeau,
Cochin Hospital, Internal Medicine Department, Centre de référence maladies auto-immunes et systémiques rares d'Île de France, Paris, France ; Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité, Paris, France ; INSERM U 1153, Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité (CRESS), Paris, France

Betty Diamond,
Feinstein Institute, Manhasset, NY, United States

Dafna D. Gladman,
Division of Rheumatology, Department of Medicine, Toronto Western Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Bevra H. Hahn,
University of California at Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

Falk Hiepe,
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Germany

Søren Jacobsen,
Copenhagen Lupus and Vasculitis Clinic, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

Dinesh Khanna,
University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Kirsten Lerstrøm,
Lupus Europe, co-opted trustee for research, Essex, UK

Elena Massarotti,
Brigham and Women's Hospital, Boston MA; Harvard Medical School, Boston, USA

W. Joseph McCune,
University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Guillermo Ruiz-Irastorza,
Autoimmune Diseases Research Unit, Department of Internal Medicine, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, UPV/EHU, Bizkaia, The Basque Country, Spain

Jorge Sanchez-Guerrero,
Division of Rheumatology, Department of Medicine Mount Sinai Hospital/University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; and Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

Matthias Schneider,
Policlinic and Hiller Research Unit for Rheumatology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany

Murray B. Urowitz,

Division of Rheumatology, Department of Medicine, Toronto Western Hospital,
University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

George Bertsias,
Rheumatology, Clinical Immunology and Allergy, University of Crete Medical School,
Heraklion, Greece

Bimba F. Hoyer,
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate member of Freie Universität Berlin,
Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of
Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Germany and University of
Schleswig-Holstein at Kiel, Kiel, Germany

Nicolai Leuchten,
University Medical Center and Faculty of Medicine Carl Gustav Carus, TU Dresden,
Dresden, Germany

Chiara Tani,
Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, University of Pisa,
Pisa, Italy

Sara K. Tedeschi,
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Zahi Touma,
Division of Rheumatology, Department of Medicine, Toronto Western Hospital,
Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto,
Toronto, Ontario, Canada

Gabriela Schmajuk,
University of California at San Francisco and the VA Medical Center, San Francisco,
USA

Branimir Anic,
Division of Clinical Immunology and Rheumatology, University of Zagreb School of
Medicine and University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

Florence Assan,
Université Paris Sud, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, AP-HP, INSERM UMR
1184, Le Kremlin-Bicêtre, France

Daniel Tak Mao Chan,
University of Hong Kong, Hong Kong

Ann E. Clarke,
Division of Rheumatology, Cumming School of Medicine, University of Calgary,
Calgary, Alberta, Canada

Mary K. Crow,
Hospital for Special Surgery, New York, NY, USA

László Czirják,

University of Pécs Medical School, Pécs, Hungary

Andrea Doria,
Rheumatology Unit, Department of Medicine (DIMED), University of Padova,
Padova, Italy

Winfried B. Graninger,
Medical University of Graz, Graz, Austria

Bernadett Halda-Kiss,
University of Pécs Medical School, Pécs, Hungary

Sarfaraz Hasni,
NIAMS, NIH, Bethesda, MD

Peter Izmirly,
New York University School of Medicine, New York, New York, USA

Michelle Jung,
University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

Gábor Kumánovics,
University of Pécs Medical School, Pécs, Hungary

Xavier Mariette,
Université Paris Sud, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, AP-HP, INSERM UMR
1184, Le Kremlin-Bicêtre, France

Ivan Padjen,
Division of Clinical Immunology and Rheumatology, University of Zagreb School of
Medicine and University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

José M. Pego-Reigosa,
Department of Rheumatology, University Hospital of Vigo, IRIDIS Group, Instituto de
Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), Vigo, Spain

Juanita Romero-Díaz,
Department of Immunology and Rheumatology, Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández,
Hospital Dr Negrin, Las Palmas, Spain

Raphaële Seror,
Université Paris Sud, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, AP-HP, INSERM UMR
1184, Le Kremlin-Bicêtre, France

Georg Stummvoll,
Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Yoshiya Tanaka,
University of Occupational & Environmental Health, Kitakyushu, Japan

Maria G. Tektonidou,

Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Carlos Vasconcelos,
Centro Hospitalar do Porto, ICBAS, University of Porto, Porto, Portugal

Edward M Vital,
Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds;
NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust,
Leeds, United Kingdom

Daniel J. Wallace,
Cedars-Sinai, Los Angeles, CA, USA

Sule Yavuz,
Istanbul Bilim University, Istanbul, Turkey

Pier Luigi Meroni,
Clinical Immunology and Rheumatology Unit, IRCCS Istituto Auxologico Italiano,
Milan, Italy

Marvin J Fritzler,
Faculty of Medicine, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary,
AB, Canada

Ray P. Naden,
Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Thomas Dörner,
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate member of Freie Universität Berlin,
Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of
Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Germany

Sindhu R. Johnson
Division of Rheumatology, Department of Medicine, Toronto Western Hospital,
Mount Sinai Hospital; Institute of Health Policy, Management and Evaluation,
University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Affiliations

University Medical Center and Faculty of Medicine Carl Gustav Carus, TU Dresden,
Dresden, Germany

Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

University of California at San Francisco and VA Medical Center, San Francisco,
CA, USA

Policlinic and Hiller Research Unit for Rheumatology, Medical Faculty, Heinrich-
Heine-University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany

Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, University of Pisa,
Pisa, Italy

Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA

Medical University of Vienna, Austria

Russell/Engleman Rheumatology Research Center, University of California at San Francisco, San Francisco, USA

Medical School, National and Kapodestrian University of Athens, and Biomedical Research Foundation of the Athens Academy, Athens, Greece; Medical School, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA

Department of Medicine, University of Cambridge, United Kingdom

Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

Cochin Hospital, Internal Medicine Department, Centre de référence maladies auto-immunes et systémiques rares d'Île de France, Paris, France ; Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité, Paris, France ; INSERM U 1153, Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité (CRESS), Paris, France

Feinstein Institute, Manhasset, NY, United States

Division of Rheumatology, Department of Medicine, Toronto Western Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

University of California at Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Germany

Copenhagen Lupus and Vasculitis Clinic, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Lupus Europe, co-opted trustee for research, Essex, UK

Brigham and Women's Hospital, Boston MA; Harvard Medical School, Boston, USA

University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Autoimmune Diseases Research Unit, Department of Internal Medicine, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, UPV/EHU, Bizkaia, The Basque Country, Spain

Division of Rheumatology, Department of Medicine Mount Sinai Hospital/University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; and Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

Policlinic and Hiller Research Unit for Rheumatology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany

Division of Rheumatology, Department of Medicine, Toronto Western Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Rheumatology, Clinical Immunology and Allergy, University of Crete Medical School, Heraklion, Greece

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Germany and University of Schleswig-Holstein at Kiel, Kiel, Germany

University Medical Center and Faculty of Medicine Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, Germany

Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, University of Pisa, Pisa, Italy

Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Division of Rheumatology, Department of Medicine, Toronto Western Hospital, Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

University of California at San Francisco and the VA Medical Center, San Francisco, USA

Division of Clinical Immunology and Rheumatology, University of Zagreb School of Medicine and University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

Université Paris Sud, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, AP-HP, INSERM UMR 1184, Le Kremlin-Bicêtre, France

University of Hong Kong, Hong Kong

Division of Rheumatology, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

Hospital for Special Surgery, New York, NY, USA

University of Pécs Medical School, Pécs, Hungary

Rheumatology Unit, Department of Medicine (DIMED), University of Padova, Padova, Italy

Medical University of Graz, Graz, Austria

University of Pécs Medical School, Pécs, Hungary

NIAMS, NIH, Bethesda, MD

New York University School of Medicine, New York, New York, USA

University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

University of Pécs Medical School, Pécs, Hungary

Université Paris Sud, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, AP-HP, INSERM UMR 1184, Le Kremlin-Bicêtre, France

Division of Clinical Immunology and Rheumatology, University of Zagreb School of Medicine and University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

Department of Rheumatology, University Hospital of Vigo, IRIDIS Group, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), Vigo, Spain

Department of Immunology and Rheumatology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

Hospital Dr Negrin, Las Palmas, Spain

Université Paris Sud, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, AP-HP, INSERM UMR 1184, Le Kremlin-Bicêtre, France

Medical University of Vienna, Vienna, Austria

University of Occupational & Environmental Health, Kitakyushu, Japan

Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Centro Hospitalar do Porto, ICBAS, University of Porto, Porto, Portugal

Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds; NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, United Kingdom

Cedars-Sinai, Los Angeles, CA, USA

Istanbul Bilim University, Istanbul, Turkey

Clinical Immunology and Rheumatology Unit, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

Faculty of Medicine, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada

Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Germany

Division of Rheumatology, Department of Medicine, Toronto Western Hospital, Mount Sinai Hospital; Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Acknowledgements.

This body of work was jointly supported by the European League Against Rheumatism and the American College of Rheumatology. One part of the derivation and validation cohort was supported by the Intramural Research Program of the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases of the National Institutes of Health. The authors wish to acknowledge the diligent work of Banita Aggarwal and Keshini Devakandan in data entry, data cleaning, queries to submitting investigators, data cutting and maintenance of the derivation and validation cohorts; and of Corine Sinnette, MA, in the preparatory work for the multicriteria decision analysis exercise.

References

- (1). Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, Boumpas DT. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 687–94. [PubMed: 23838616]
- (2). Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929–39. [PubMed: 18305268]
- (3). Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365: 2110–21. [PubMed: 22129255]
- (4). Johnson SR, Goek ON, Singh-Grewal D, Vlad SC, Feldman BM, Felson DT et al. Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1119–33. [PubMed: 17907227]
- (5). Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 891–7. [PubMed: 25776731]
- (6). Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–7. [PubMed: 7138600]
- (7). Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- (8). Albrecht J, Berlin JA, Braverman IM, Callen JP, Connolly MK, Costner MI et al. Dermatology position paper on the revision of the 1982 ACR criteria for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 839–49. [PubMed: 15580979]
- (9). Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 2677–86. [PubMed: 22553077]
- (10). Aringer M, Dornier T, Leuchten N, Johnson SR. Toward new criteria for systemic lupus erythematosus—a standpoint. *Lupus* 2016; 25: 805–11. [PubMed: 27252256]
- (11). Costenbader KH, Karlson EW, Mandl LA. Defining lupus cases for clinical studies: the Boston weighted criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2545–50. [PubMed: 12465149]
- (12). Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smolen J et al. Performance of Anti-nuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: a Systematic Literature Review and Meta-regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70: 428–38. [PubMed: 28544593]
- (13). Ines L, Silva C, Galindo M, Lopez-Longo FJ, Terroso G, Romao VC et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 1180–5. [PubMed: 25581417]
- (14). Felson DT, Anderson JJ. Methodological and statistical approaches to criteria development in rheumatic diseases. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9: 253–66. [PubMed: 7656339]
- (15). Singh JA, Solomon DH, Dougados M, Felson D, Hawker G, Katz P et al. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 348–52. [PubMed: 16739201]
- (16). Dougados M, Gossec L. Classification criteria for rheumatic diseases: why and how? *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1112–5. [PubMed: 17907226]
- (17). Schmajuk G, Hoyer BF, Aringer M, Johnson SR, Daikh DI, Dornier T. Multi-center Delphi Exercise Reveals Important Key Items for Classifying Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70: 1488–94. [PubMed: 29287313]
- (18). Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR, Lorenzoni V, Sebastiani GD, Hoyer BF et al. How Do Patients with Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Present? A Multicenter Cohort of Early Systemic Lupus Erythematosus to Inform the Development of New Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 91–8. [PubMed: 30035365]

- (19). Leuchten N, Milke B, Winkler-Rohlfing B, Daikh D, Dorner T, Johnson SR et al. Early symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) recalled by 339 SLE patients. *Lupus* 2018; 27: 1431–6. [PubMed: 29771193]
- (20). Nair R, Aggarwal R, Khanna D. Methods of formal consensus in classification/diagnostic criteria and guideline development. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 95–105. [PubMed: 21420149]
- (21). Touma Z, Cervera R, Brinks R, Tani C, Hoyer BF, Costenbader KH et al. Associations among classification criteria items within systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (S10): #1622.(Abstract)
- (22). Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas D, Daikh D, Dorner T, Jayne D et al. Developing and Refining New Candidate Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Classification: An International Collaboration. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70: 571–81. [PubMed: 28692774]
- (23). Johnson SR, Naden RP, Fransen J, van den Hoogen F, Pope JE, Baron M et al. Multicriteria decision analysis methods with 1000Minds for developing systemic sclerosis classification criteria. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 706–14. [PubMed: 24721558]
- (24). Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas DT, Daikh D, Dörner T, Diamond B, et al. Multicriteria decision analysis process to develop new classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 634–40. [PubMed: 30692164]
- (25). Efron B, Tibshirani RJ. An introduction to the bootstrap. Boca Raton: Chapman & Hall / CRC; 1994.
- (26). Johnson S, Khanna D, Cervera R, Costeodoat-Chalumeau N, Gladman DD, et al. Use of consensus methodology to determine candidate items for systemic lupus erythematosus classification criteria. *J Rheumatol* 2018; 12 15 Epub. doi: 10.3899/jrheum.180478
- (27). Torell F, Eketjall S, Idborg H, Jakobsson PJ, Gunnarsson I, Svenungsson E et al. Cytokine Profiles in Autoantibody Defined Subgroups of Systemic Lupus Erythematosus. *J Proteome Res* 2019; 18: 1208–17. [PubMed: 30742448]
- (28). Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1168–78. [PubMed: 19714604]
- (29). Johnson SR, Hinchcliff M, Asano Y. Controversies: molecular vs. clinical systemic sclerosis classification. *J Scleroderma Relat Disord* 2016; 1: 277–85.
- (30). Littlejohn E, Marder W, Lewis E, Francis S, Jackish J, McCune WJ et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. *Lupus* 2018; 27: 1123–9. [PubMed: 29546774]
- (31). Ganczarczyk L, Urowitz MB, Gladman DD. “Latent lupus”. *J Rheumatol* 1989; 16: 475–8. [PubMed: 2746587]
- (32). Costenbader KH, Schur PH. We need better classification and terminology for “people at high risk of or in the process of developing lupus”. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 593–6. [PubMed: 25302656]
- (33). Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med* 2007; 146: 486–92. [PubMed: 17404350]

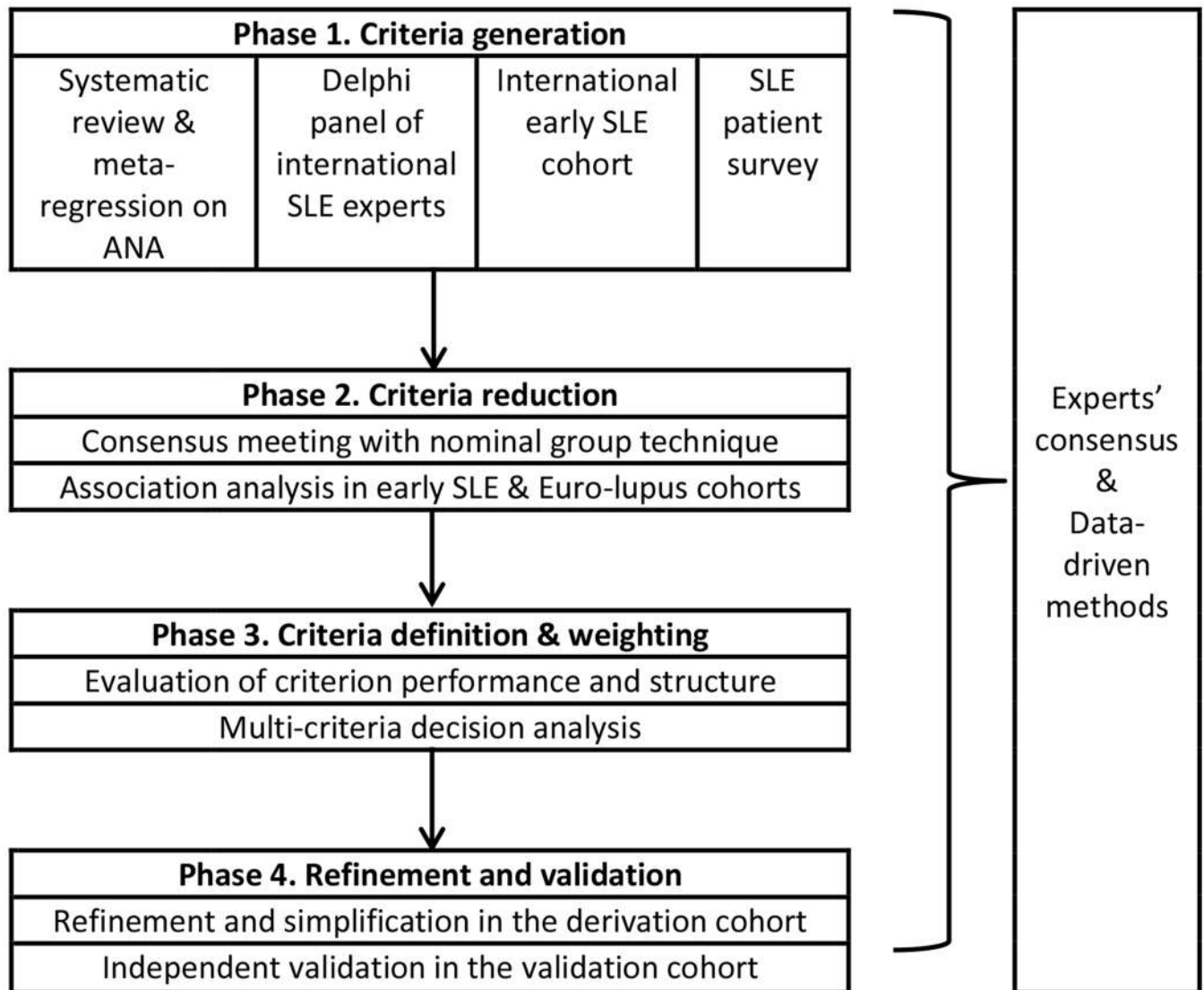
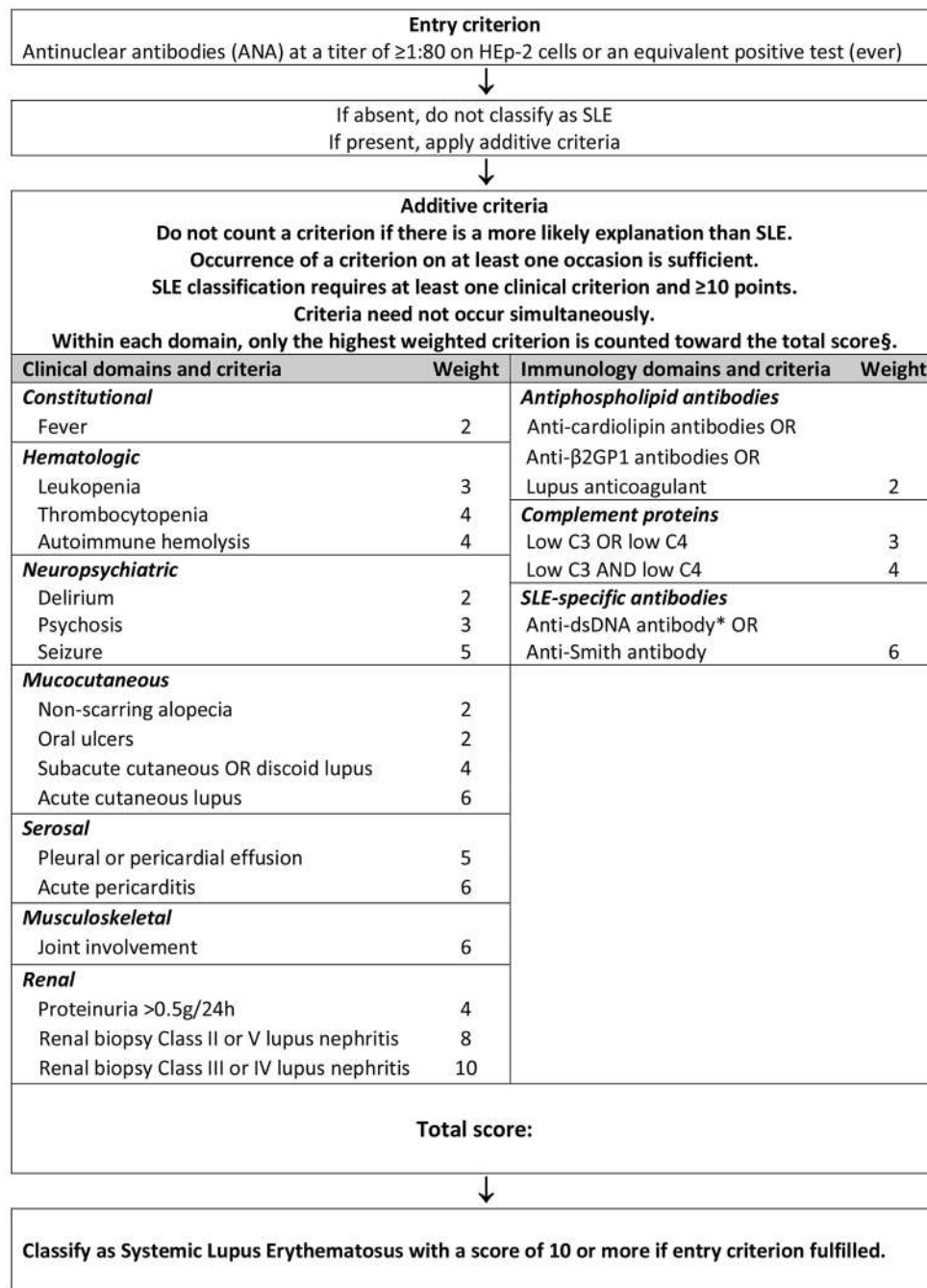


Figure 1.
Development and validation of SLE classification criteria

**Figure 2.**

Classification criteria for systemic lupus erythematosus

Note: * In an assay with $\geq 90\%$ specificity against relevant disease controls § Additional criteria items within the same domain will not be counted.

Table 1.

Definitions of SLE classification criteria.

Criteria	Definition
Antinuclear antibodies (ANA)	Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test at least once. Testing by immunofluorescence on HEp-2 cells or a solid phase ANA screening immunoassay with at least equivalent performance is highly recommended.
Fever	Temperature $>38.3^{\circ}$ Celsius.
Leukopenia	White blood cell count $<4,000/\text{mm}^3$.
Thrombocytopenia	Platelet count $<100,000/\text{mm}^3$.
Autoimmune hemolysis	Evidence of hemolysis, such as reticulocytosis, low haptoglobin, elevated indirect bilirubin, elevated LDH AND positive Coomb's (direct antiglobulin) test.
Delirium	Characterized by (1) change in consciousness or level of arousal with reduced ability to focus, and (2) symptom development over hours to <2 days, and (3) symptom fluctuation throughout the day, and (4) either (4a) acute/subacute change in cognition (e.g. memory deficit or disorientation), or (4b) change in behavior, mood, or affect (e.g. restlessness, reversal of sleep/wake cycle).
Psychosis	Characterized by (1) delusions and/or hallucinations without insight and (2) absence of delirium.
Seizure	Primary generalized seizure or partial/focal seizure.
Non-scarring alopecia	Non-scarring alopecia observed by a clinician *.
Oral ulcers	Oral ulcers observed by a clinician *.
Subacute cutaneous or discoid lupus	Subacute cutaneous lupus erythematosus observed by a clinician *: Annular or papulosquamous (psoriasiform) cutaneous eruption, usually photodistributed. Discoid lupus erythematosus observed by a clinician *: Erythematous-violaceous cutaneous lesions with secondary changes of atrophic scarring, dyspigmentation, often follicular hyperkeratosis/ plugging (scalp), leading to scarring alopecia on the scalp. If skin biopsy is performed, typical changes must be present. Subacute cutaneous lupus: interface vacuolar dermatitis consisting of a perivascular lymphohistiocytic infiltrate, often with dermal mucin noted. Discoid lupus: interface vacuolar dermatitis consisting of a perivascular and/or periappendageal lymphohistiocytic infiltrate. In the scalp, follicular keratin plugs may be seen. In longstanding lesions, mucin deposition and basement membrane thickening may be noted.
Acute cutaneous lupus	Malar rash or generalized maculopapular rash observed by a clinician *. If skin biopsy is performed, typical changes must be present (Acute cutaneous lupus: interface vacuolar dermatitis consisting of a perivascular lymphohistiocytic infiltrate, often with dermal mucin noted. Perivascular neutrophilic infiltrate may be present early in the course.
Pleural or pericardial effusion	Imaging evidence (such as ultrasound, x-ray, CT scan, MRI) of pleural or pericardial effusion, or both.
Acute pericarditis	≥ 2 of (1) pericardial chest pain (typically sharp, worse with inspiration, improved by leaning forward), (2) pericardial rub, (3) EKG with new widespread ST-elevation or PR depression, (4) new or worsened pericardial effusion on imaging (such as ultrasound, x-ray, CT scan, MRI).
Joint involvement	EITHER (1) synovitis involving 2 or more joints characterized by swelling or effusion OR (2) tenderness in 2 or more joints and at least 30 minutes of morning stiffness.
Proteinuria $>0.5\text{g}/24\text{h}$	Proteinuria $>0.5\text{g}/24\text{h}$ by 24 hour urine or equivalent spot urine protein-to-creatinine ratio.
Class II or V lupus nephritis on renal biopsy according to ISN/RPS 2003 classification.	Class II: Mesangial proliferative lupus nephritis: Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposit. A few isolated subepithelial or subendothelial deposits may be visible by immune-fluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy. Class V: Membranous lupus nephritis: Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations.
Class III or IV lupus nephritis on renal biopsy according to ISN/RPS 2003.	Class III: Focal lupus nephritis: Active or inactive focal, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving $<50\%$ of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. Class IV: Diffuse lupus nephritis: Active or inactive diffuse, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving $\geq 50\%$ of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation.

Criteria	Definition
Positive anti-phospholipid antibodies	Anti-Cardiolipin antibodies (IgA, IgG, or IgM) at medium or high titer (>40 APL, GPL or MPL, or >the 99th percentile) or positive anti-β2GP1 antibodies (IgA, IgG, or IgM) or positive lupus anticoagulant.
Low C3 OR low C4	C3 OR C4 below the lower limit of normal.
Low C3 AND low C4	Both C3 AND C4 below their lower limits of normal.
Anti-dsDNA antibodies OR Anti-Smith (Sm) antibodies.	Anti-dsDNA antibodies in an immunoassay with demonstrated ≥ 90% specificity for SLE against relevant disease controls OR Anti-Smith (Sm) antibodies.

* This may include physical examination or review of a photograph.

ISN/RPS International Society of Nephrology/Renal Pathology Society

Table 2.

Relative weights of the additive classification criteria items

Domain	Item	Original	Modification	Revised	Simplified
Constitutional	Fever	13		13	2
Hematological	Leukopenia	12	+7	19	3
	Thrombocytopenia	26		26	4
	Autoimmune hemolysis	28		28	4
Neuropsychiatric	Delirium	12		12	2
	Psychosis	20		20	3
	Seizure	34		34	5
Mucocutaneous	Alopecia	13		13	2
	Oral ulcers	14		14	2
	SCLE/DLE	29		29	4
	ACLE	38		38	6
Serosal	Effusion	34		34	5
	Acute pericarditis	38		38	6
Musculoskeletal	Joint involvement	34	+4	38	6
Renal	Proteinuria	27		27	4
	Class II/V	55		55	8
	Class III/IV	74		74	10
APL antibodies	Anti-phospholipid	13		13	2
Complements	C3 or C4 low	19		19	3
	C3 and C4 low	27		27	4
SLE-specific antibodies	Anti-Sm	40		40	6
	Anti-dsDNA	38		38	6

Weights derived from the phase III consensus meeting with multicriteria decisions analysis (Original), added points for leukopenia and joint involvement (Modification), the resulting weights (Revised) and the final simplified weights (Simplified).

Table 3.

Demographic characteristics of the derivation and validation cohorts

	Derivation cohort		Validation cohort	
	SLE 501	Non-SLE 500	SLE 696	Non-SLE 574
n				
Female/male	447/54	421/79	608/88	490/84
Age (mean±SD) years	45±14	54±16	45±14	56±16
Disease duration (mean±SD) years	11±8	9±8	11±8	9±8
Ethnicity				
Black	29	10	56	12
East Asian	36	29	53	34
Hispanic	59	48	73	51
South/South East Asian	16	6	21	11
White	355	404	480	461
Other	6	3	13	5
SLE	501		696	
Non-SLE		500		574
Adult Onset Still's disease		2		11
Autoimmune thyroiditis		6		5
Behcet's disease		7		9
Cancer		2		3
Inflammatory myositis		37		27
Fibromyalgia		6		3
Membranous nephritis		11		14
Mixed connective tissue disease		9		15
Osteoarthritis		2		0
Primary antiphospholipid antibody Syndrome		45		48
Psoriatic arthritis		12		9
Rheumatoid arthritis		94		110
Sarcoidosis		2		2
Sjögren's syndrome		112		124
Spondyloarthritis		5		5
Systemic sclerosis		99		120
Tuberculosis		0		2
Undifferentiated connective tissue disease		16		20
Vasculitis		9		13
Viral infection		5		5
Other		19		29

Inflammatory myositis includes dermatomyositis, polymyositis, and juvenile dermatomyositis

SD Standard deviation

Table 4.

Operating characteristics of the new classification criteria compared to the ACR 1997 and SLICC 2012 classification criteria in the derivation and the validation cohorts.

	ACR 1997 criteria	SLICC 2012 criteria	EULAR/ACR 2019 criteria
Derivation			
Sensitivity [95% CI]	0.85 [0.81-0.88]	0.97 [0.95-0.98]	0.98 [0.97-0.99]
Specificity [95% CI]	0.95 [0.93-0.97]	0.90 [0.87-0.92]	0.96 [0.95-0.98]
Combined [95% CI]	1.80 [1.76-1.83]	1.87 [1.84-1.90]	1.94 [1.92-1.96]
Validation			
Sensitivity [95% CI]	0.83 [0.80-0.85]	0.97 [0.95-0.98]	0.96 [0.95-0.98]
Specificity [95% CI]	0.93 [0.91-0.95]	0.84 [0.80-0.87]	0.93 [0.91-0.95]
Combined [95% CI]	1.76 [1.73-1.80]	1.80 [1.77-1.84]	1.90 [1.87-1.92]

ACR American College of Rheumatology, SLICC Systemic Lupus International Collaborating Clinics, CI Confidence Intervals

Acute Dyspnea in the Office

ROGER J. ZOOROB, M.D., M.P.H., and JAMES S. CAMPBELL, M.D.
Louisiana State University School of Medicine, Kenner, Louisiana

Respiratory difficulty is a common presenting complaint in the outpatient primary care setting. Because patients may first seek care by calling their physician's office, telephone triage plays a role in the early management of dyspnea. Once the patient is in the office, the initial goal of assessment is to determine the severity of the dyspnea with respect to the need for oxygenation and intubation. Unstable patients typically present with abnormal vital signs, altered mental status, hypoxia, or unstable arrhythmia, and require supplemental oxygen, intravenous access and, possibly, intubation. Subsequent management depends on the differential diagnosis established by a proper history, physical examination, and ancillary studies. Dyspnea is most commonly caused by respiratory and cardiac disorders. Other causes may be upper airway obstruction, metabolic acidosis, a psychogenic disorder, or a neuromuscular condition. Differential diagnoses in children include bronchiolitis, croup, epiglottitis, and foreign body aspiration. Pertinent history findings include cough, sore throat, chest pain, edema, and orthopnea. The physical examination should focus on vital signs and the heart, lungs, neck, and lower extremities. Significant physical signs are fever, rales, wheezing, cyanosis, stridor, or absent breath sounds. Diagnostic work-up includes pulse oximetry, complete blood count, electrocardiography, and chest radiography. If the patient is admitted to the emergency department or hospital, blood gases, ventilation-perfusion scan, D-dimer tests, and spiral computed tomography can help clarify the diagnosis. In a stable patient, management depends on the underlying etiology of the dyspnea. (Am Fam Physician 2003; 68:1803-10. Copyright© 2003 American Academy of Family Physicians.)

Shortness of breath, or dyspnea, is a common problem in the outpatient primary care setting. Establishing a diagnosis can be challenging because dyspnea appears in multiple diagnostic categories. Underlying disorders range from the relatively simple to the more serious, which are best addressed in an emergency department. Timely assessment, diagnosis, and initiation of appropriate therapy play an important role in controlling the commonly associated anxiety. Family physicians should be prepared and equipped to triage, manage, and stabilize patients with acute dyspnea.

Pathophysiology

Dyspnea is described as faster breathing accompanied by the sensations of running out of air and of not being able to breathe fast or deeply enough. The sensations are similar to that of thirst or hunger (i.e., an unignorable feeling of needing something). Dyspnea results from multiple interactions of signals and receptors in the autonomic nervous sys-

tem, motor cortex, and peripheral receptors in the upper airway, lungs, and chest wall.¹ Various disease states can produce dyspnea in slightly different manners, depending on the interaction of efferent signals with receptors of the central nervous system, autonomic system, and peripheral nerves. The actual sensation of muscular effort and breathlessness results from the simultaneous activation of the sensory cortex at the time the chest muscles are signaled to contract.² Good evidence demonstrates that increased carbon dioxide partial pressure (PCO₂) levels stimulate the feeling of breathlessness independent of the effects of ventilation or the oxygen partial pressure (PO₂) level.²

Clinical Presentation and Triage

At presentation, an adult patient usually describes a sensation of difficult or uncomfortable breathing. Triage begins with determining the degree of urgency by assessing the duration of the condition, whether it is acute or chronic, and the severity of symptoms. Studies have shown that the type and severity

Telephone Triage for Acute Dyspnea

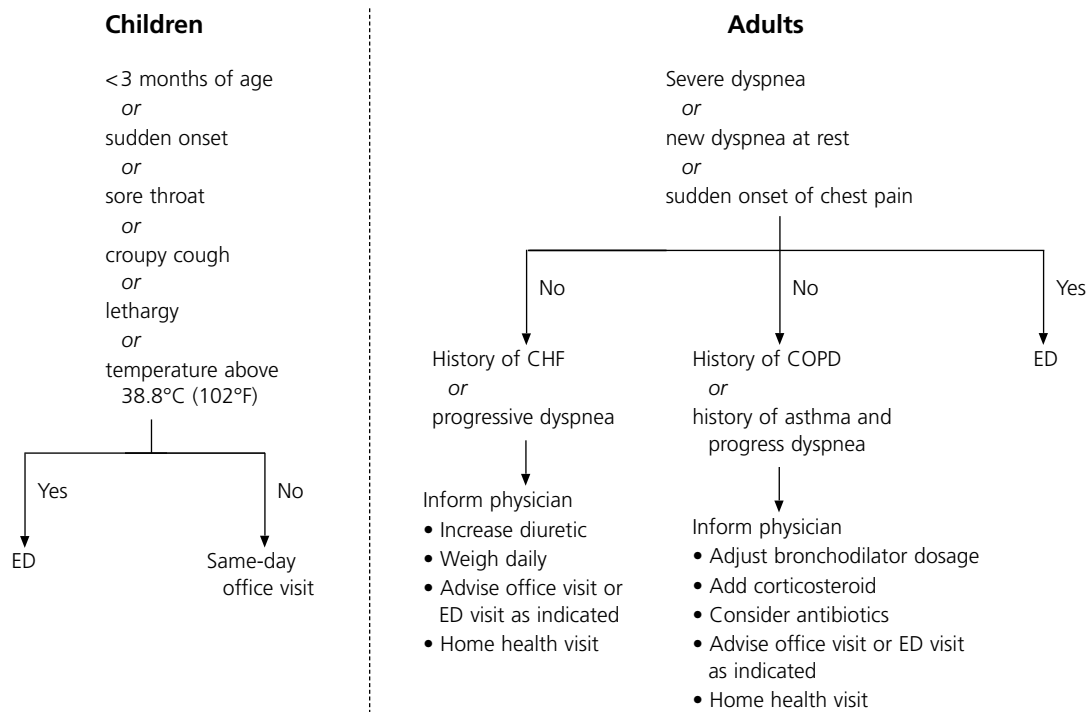


FIGURE 1. Telephone triage of acute dyspnea in the physician's office. (CHF = congestive heart failure; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ED = emergency department)

of an underlying lung or heart disease correlates well with the way the patient describes the dyspnea.³ The first communication with the physician's office, especially for established patients, may be by telephone. Telephone triage is an important initial step in management. Protocols and clearly written office procedures for staff are recommended to provide proper care and minimize risk.⁴ A triage algorithm (Figure 1) can be used by office nurses.

Recognition and Management of Unstable Patients

Definitive care, which must follow stabilization, depends on the specific diagnosis. An initial quick assessment will help the physician determine if a patient is unstable (Table 1).

Studies have shown that the type and severity of an underlying lung or heart disease correlates well with the way the patient describes the dyspnea.

Unstable patients typically present with one or more symptom patterns:

- Hypotension, altered mental status, hypoxia, or unstable arrhythmia.
- Stridor and breathing effort without air movement (suspect upper airway obstruction).
- Unilateral tracheal deviation, hypotension, and unilateral breath sounds (suspect tension pneumothorax)
- Respiratory rate above 40 breaths per minute, retractions, cyanosis, low oxygen saturation.

The same initial treatment process should be applied for any of these symptom patterns. First, administer oxygen. Consider intubation if the patient is working to breathe (gaspings), apneic, or nonresponsive, following advanced cardiac life support (ACLS) guidelines.⁵

Next, establish intravenous line access and start administration of fluids. Perform needle thoracentesis in patients with tension pneumothorax. Administer a nebulized bronchodilator if obstructive pulmonary disease is present. Administer intravenous or intramuscular furosemide if pulmonary edema is present.

TABLE 1

Initial Assessment of Patients with Dyspnea

Assess airway patency and listen to the lungs.
 Observe breathing pattern, including use of accessory muscles.
 Monitor cardiac rhythm.
 Measure vital signs and pulse oximetry.
 Obtain any history of cardiac or pulmonary disease, or trauma.
 Evaluate mental status.

Disposition and transfer of the patient depends on the diagnosis or differential diagnosis. Unstable patients should be transported to the closest emergency department for further evaluation and treatment. Trained health care personnel should accompany the patient in the ambulance and continue management until supervision is transferred to the emergency department team.

Further Assessment of Stable Patients

Once an emergent situation has been excluded, obtain a history to determine the level of acuity. Reassess the patient's airways, mental status, ability to speak, and breathing effort. Check vital signs, and question the patient (or a family member) about the duration of the dyspnea and any underlying cardiac or pulmonary disease. Include a focused history of medication use, cough, fever, and chest pain. Ask about any history of trauma and continue the focused physical examination by listening to breath sounds and observing skin color.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Obtaining an expanded history and performing a comprehensive physical examination and appropriate initial testing are necessary to reach a proper diagnosis. The differential diagnosis of acute dyspnea in the adult patient is presented in *Table 2*.^{1,6,7}

Once an emergent situation has been excluded, the patient's airway, mental status, ability to speak, and breathing effort should be reevaluated. A focused history should be obtained, and a physical examination completed.

In children, the most common causes of acute dyspnea are acute asthma, pulmonary infections, and upper airway obstruction. Some conditions associated with dyspnea, such as epiglottitis, croup, myocarditis, asthma, and diabetic ketoacidosis, are serious and may be fatal. In children, always consider foreign body aspiration, croup, and bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus.^{8,9}

HISTORY

A complete history should emphasize any coexisting cardiac and pulmonary symptoms. Cardiac and pulmonary problems are the most common causes of dyspnea. Determine onset, duration, and occurrence at rest or exertion. The presence of cough may imply asthma or pneumonia; cough combined with a change in the character of sputum may be caused by exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In adults,

TABLE 2

Differential Diagnosis of Acute Dyspnea in Adults

Cardiac: congestive heart failure, coronary artery disease, arrhythmia, pericarditis, acute myocardial infarction, anemia
 Pulmonary: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, pneumonia, pneumothorax, pulmonary embolism, pleural effusion, metastatic disease, pulmonary edema, gastroesophageal reflux disease with aspiration, restrictive lung disease
 Psychogenic: panic attacks, hyperventilation, pain, anxiety
 Upper airway obstruction: epiglottitis, foreign body, croup, Epstein-Barr virus
 Endocrine: metabolic acidosis, medications
 Central: neuromuscular disorders, pain, aspirin overdose
 Pediatric: bronchiolitis, croup, epiglottitis, foreign body aspiration, myocarditis

Information from references 1, 6, and 7.

Anxiety symptoms may imply psychogenic causes of dyspnea, but organic etiologies always should be considered first.

epiglottitis should be ruled out when severe sore throat is associated with acute dyspnea.¹⁰ In children, fever associated with dyspnea usually implies an infectious cause, such as pneumonia, croup, or bronchiolitis.¹⁰

Chest pain during dyspnea may be caused by coronary or pleural disease, depending on the quality and description of the pain. Pleuritic chest pain could be caused by pericarditis, pneumonia, pulmonary embolism, pneumothorax, or pleuritis. Dyspnea or tachypnea with pleuritic chest pain occurs in 97 percent of patients who have clinically apparent pulmonary embolism, although some researchers have questioned reliance on clinical presentation as an accurate indicator of pulmonary embolism.¹¹

Sudden shortness of breath at rest is suggestive of pulmonary embolism or pneumothorax. Severe respiratory distress continuing over one to two hours suggests congestive heart failure or asthma. Consider nonrespiratory causes of dyspnea (e.g., anemia, acidosis, drug poisoning).

TABLE 3
Clues to the Diagnosis of Dyspnea

<i>Symptoms or features in the history</i>	<i>Possible diagnosis</i>
Cough	Asthma, pneumonia
Severe sore throat	Epiglottitis
Pleuritic chest pain	Pericarditis, pulmonary embolism, pneumothorax, pneumonia
Orthopnea, nocturnal paroxysmal dyspnea, edema	Congestive heart failure
Tobacco use	Chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, pulmonary embolism
Indigestion, dysphagia	Gastroesophageal reflux disease, aspiration
Barking cough	Croup

Chest pain is almost universal in spontaneous pneumothorax, while dyspnea is the second most common symptom.¹² Anginal chest pain accompanied by shortness of breath may signify ischemia associated with left ventricular dysfunction. Paroxysmal dyspnea or pulmonary edema may be the only clinical presentation in 10 percent of patients with myocardial infarction.¹³

Consider spontaneous pneumothorax in patients with COPD, cystic fibrosis, or acquired immunodeficiency syndrome.¹⁴ Spontaneous recurrent or nonrecurrent pneumothorax in young females in conjunction with menstruation is an uncommon condition referred to as catamenial pneumothorax.¹⁵ A history of scuba diving may suggest barotrauma. Vehicle airbag trauma has been reported to cause pneumothorax; note any history of penetrating or nonpenetrating trauma.¹⁶

Inquire about indigestion or dysphagia, which may indicate gastroesophageal reflux or

The Authors

ROGER J. ZOOROB, M.D., M.P.H., is associate chair of the Department of Family Medicine at Louisiana State University (LSU) Health Sciences Center, New Orleans, and director of the LSU School of Medicine's family practice residency program at the Kenner Regional Medical Center, Kenner, La. He earned his medical degree and a master of public health degree from the American University of Beirut, Beirut, Lebanon. He completed a residency in family medicine at Anderson Memorial Hospital, Anderson, S.C., and a faculty development fellowship at the University of Kentucky, Lexington.

JAMES S. CAMPBELL, M.D., is assistant professor at the Louisiana State University School of Medicine's family practice residency program at the Kenner Regional Medical Center. He earned his medical degree from the University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, and completed a residency in family medicine at Battle Creek Area Medical Education Corporation, Battle Creek, Mich.

Address correspondence to Roger J. Zoorob, M.D., M.P.H., Department of Family Medicine, LSU-HSC School of Medicine, 200 W. Esplanade, Ste. 409, Kenner, LA 70065 (e-mail: rzooro@lsuhsc.edu). Reprints are not available from the authors.

aspiration.¹⁷ Anxiety symptoms may imply psychogenic causes of dyspnea, but organic etiologies always should be considered first. A diagnosis of hyperventilation syndrome cannot be made before organic disease is ruled out.¹⁸ When obtaining the history, note smoking habits, secondhand smoke exposure, and pertinent medication use (give particular attention to agents that have potential adverse cardiopulmonary effects, such as beta blockers, ophthalmologic drops). A history of orthopnea, pedal edema, or nocturnal paroxysmal dyspnea is suggestive of congestive heart failure.¹⁹ Table 3 summarizes clues in the history that help in the diagnosis of dyspnea.

PHYSICAL EXAMINATION

General Appearance and Vital Signs. To determine the severity of dyspnea, carefully observe respiratory effort, use of accessory muscles, mental status, and ability to speak. Pulsus paradoxus may exist in COPD, asthma, or cardiac tamponade. Stridor is indicative of an upper airway obstruction.¹⁰ It may be necessary to obtain a rectal temperature to detect fever, since oral airflow may decrease the oral temperature.

Neck Examination. Distention of the neck veins may imply cor pulmonale caused by severe COPD, congestive heart failure, or cardiac tamponade. Check the thyroid for enlargement because congestive heart failure may result from hyperthyroidism or hypothyroidism. Ensure that the trachea is in the midline. Auscultate for stridor.

Cardiac and Pulmonary Examination. Palpate the chest for subcutaneous emphysema and crepitus, and percuss for dullness, an indication of consolidations or effusions. Hyperresonance on percussion suggests pneumothorax or bullous emphysema.

Auscultate the heart and lungs for murmurs or extra heart sounds; absent breath sounds may be consistent with pneumothorax or pleural effusion. Wheezing usually is consistent with obstructive lung disease but can be caused by pulmonary edema or pulmonary

embolism. Rales are present in pulmonary edema and pneumonia.²⁰

Rapid or irregular pulse may signify a dysrhythmia. An S₃ gallop suggests a left ventricular systolic dysfunction in congestive heart failure. An S₄ gallop suggests left ventricular dysfunction or ischemia. A loud P₂ may be heard in patients with pulmonary hypertension or cor pulmonale. Murmurs can be an indirect sign of congestive heart failure, and distant heart sounds can point to cardiac tamponade.²¹

Abdominal Examination. Look for hepatomegaly and ascites. Assessing for hepatojugular reflux is a valid bedside maneuver in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea.

Extremities. Check the lower extremities for edema and any signs suggestive of deep venous thrombosis.²² Examine the digits for clubbing or cyanosis.

Table 4 summarizes physical findings in the diagnosis of dyspnea.

TABLE 4
Physical Examination Findings in the Diagnosis of Acute Dyspnea

<i>Findings</i>	<i>Possible diagnosis</i>
Wheezing, pulsus paradoxus, accessory muscle use	Acute asthma, COPD exacerbation
Wheezing, clubbing, barrel chest, decreased breath sounds	COPD exacerbation
Fever, crackles, increased fremitus	Pneumonia
Edema, neck vein distension, S ₃ or S ₄ hepatojugular reflux, murmurs, rales, hypertension, wheezing	Congestive heart failure, pulmonary edema
Wheezing, friction rub, lower extremity swelling	Pulmonary embolism
Absent breath sounds, hyperresonance	Pneumothorax
Inspiratory stridor, rhonchi, retractions	Croup
Stridor, drooling, fever	Epiglottitis
Stridor, wheezing, persistent pneumonia	Foreign body aspiration
Wheezing, flaring, intercostal retractions, apnea	Bronchiolitis
Sighing	Hyperventilation

COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

DIAGNOSTIC WORK-UP

The office work-up depends on available diagnostic modalities. *Table 5* and *Figure 2* summarize a diagnostic approach to acute dyspnea.

Pulse oximetry determines a patient's level of oxygenation. In the evaluation of acute dyspnea, obtain chest radiographs to rule out conditions such as pneumothorax, pneumonia, COPD, pulmonary edema, or congestive heart failure.²³ Obtain lateral neck radiographs when stridor is present or when upper airway obstruction, such as foreign body aspiration, epiglottitis, or croup, is suspected. Subglottic edema (appearing as a

narrowed anteroposterior tracheal air column on radiograph) suggests croup, whereas radiographic enlargement of the epiglottis is pathognomonic for epiglottitis.²⁴

Electrocardiography detects ischemia, left ventricular hypertrophy,²⁰ and arrhythmia. Perform bedside spirometry and obtain a peak expiratory flow rate in patients with suspected exacerbation of asthma or COPD.⁶ A complete blood count is useful for suspected infection or anemia.

D-Dimer testing, although not an office procedure, can be useful in the hospital setting to check for suspected pulmonary embolism. Negative rapid and standard enzyme-linked

TABLE 5
Diagnostic Evaluation in Acute Dyspnea

Possible diagnosis	Testing		
	Radiography	Pulse oximetry/spirometry	Other tests
Acute asthma, chronic obstructive pulmonary disease exacerbation	Hyperinflated lungs	Decreased oxygen saturation, decreased peak expiratory flow rate and forced expiratory volume in 1 second	—
Pneumonia	Infiltrates, effusion, consolidation	Decreased or normal oxygen saturation	Normal or high white blood cell count
Congestive heart failure	Interstitial edema, effusion, cardiomegaly	Decreased oxygen saturation	Left ventricular hypertrophy, ischemia, or arrhythmia on ECG; low hemoglobin
Pulmonary embolism	Normal, atelectasis, pleural effusion, wedge-shaped density	Decreased oxygen saturation	Right bundle branch block on ECG; tachycardia
Pneumothorax	Collapsed lung, mediastinal shift	Decreased oxygen saturation	—
Croup	Subglottic narrowing by AP plain film or computed tomography	Decreased or normal oxygen saturation	—
Epiglottitis	Enlarged epiglottis	Decreased or normal oxygen saturation	High white blood cell count
Foreign body aspiration	Visualized foreign body, air trapping, hyperinflation	Decreased or normal oxygen saturation	Normal or high white blood cell count
Bronchiolitis	Hyperinflation, atelectasis	Decreased or normal oxygen saturation	Normal white blood cell count; RSV swab
Hyperventilation	Normal	Normal	—

ECG = electrocardiography; AP = anteroposterior; RSV = respiratory syncytial virus.

Diagnostic Approach to Dyspnea

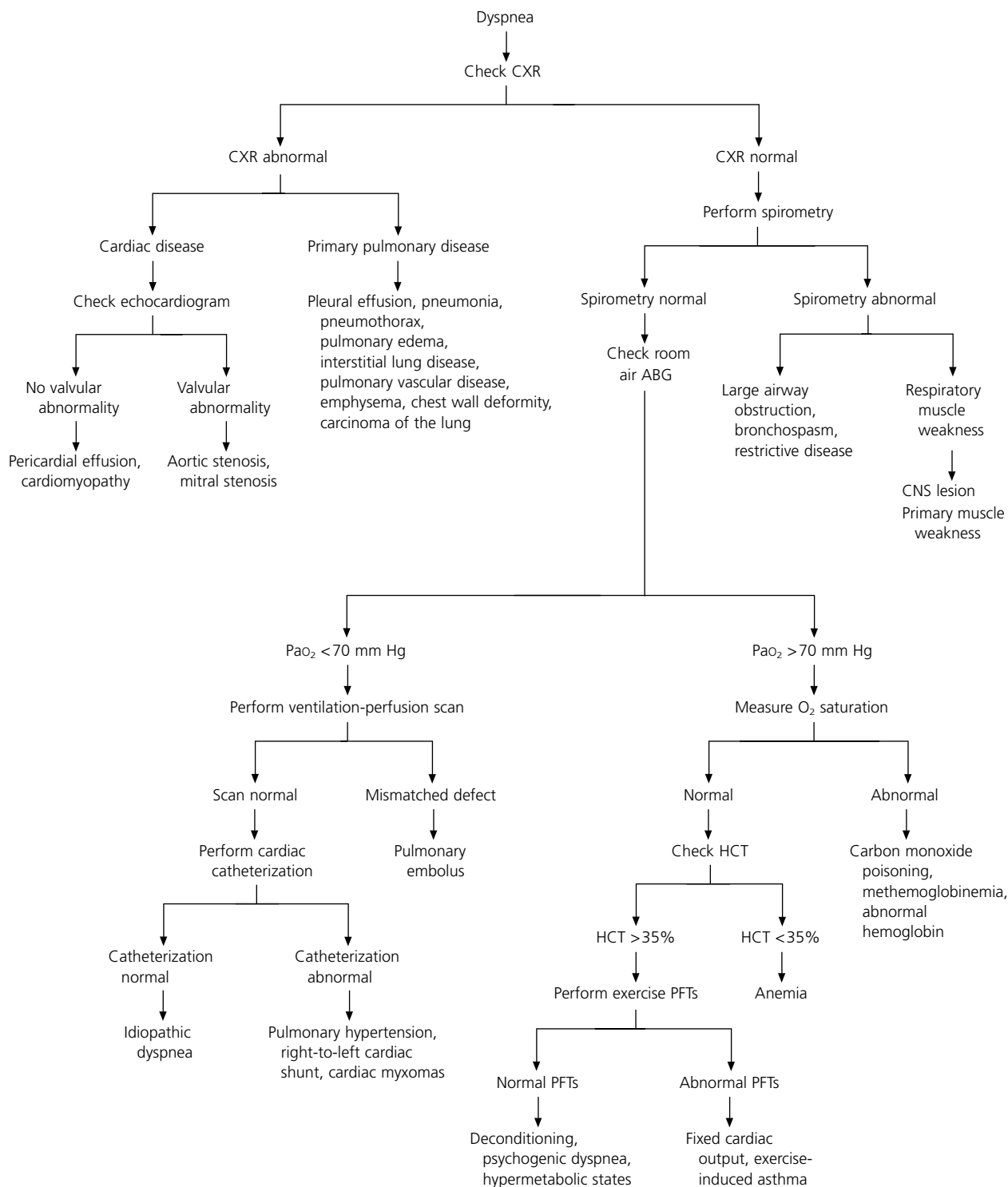


FIGURE 2. A diagnostic approach to dyspnea. (CXR = chest x-ray film; ABG = arterial blood gases; CNS = central nervous system; PaO_2 = partial pressure of oxygen; O_2 = oxygen; HCT = hematocrit; PFTs = pulmonary function tests)

Reprinted with permission from Healey PM, Jacobson EJ. *Common medical diagnoses: an algorithmic approach*. 3d ed. Philadelphia: Saunders, 2000:15.

immunosorbent assay (ELISA) D-Dimer tests can help exclude pulmonary embolism, whether performed alone or in conjunction with normal alveolar dead-space fraction.^{7,25} Spiral computed tomography (CT) also has a role in the diagnostic work-up of pulmonary embolism in a hospitalized patient, especially when the ventilation-perfusion scan is nondiagnostic. Spiral CT may eventually replace pulmonary angiography.²⁶ Bilateral venous Doppler imaging should be ordered simultaneously with spiral CT and, if findings are suggestive of deep venous thrombosis, treatment for pulmonary embolism should be initiated. A right-heart strain pattern on echocardiogram may be one finding in a patient with acute pulmonary embolism.

The authors indicate that they do not have any conflicts of interest. Sources of funding: none reported.

REFERENCES

1. Mahler DA, Mejia R. Dyspnea. In: Davis GS, ed. Medical management of pulmonary diseases. New York: Marcel Dekker, 1999:221-32.
2. Calverley PMA, Pride NB. Chronic obstructive pulmonary disease. London: Chapman & Hall, 1995: 205-42.
3. Kunitoh H, Watanabe K, Sajima Y. Clinical features to predict hypoxia and/or hypercapnia in acute asthma attacks. *J Asthma* 1994;31:401-7.
4. Robinson DL, Anderson MM, Erpenbeck PM. Telephone advice: new solutions for old problems. *Nurse Pract* 1997;22:179-80,183-6,189 passim.
5. Hazinski MF, Cummins RO, Field JM. 2000 handbook of emergency cardiovascular care for health-care providers. Dallas, Tex.: American Heart Association, 2000.
6. Brenner B, Kohn MS. The acute asthmatic patient in the ED: to admit or discharge. *Am J Emerg Med* 1998;16:69-75.
7. Kline JA, Israel EG, Michelson EA, O'Neil BJ, Plewa MC, Portelli DC. Diagnostic accuracy of a bedside D-Dimer assay and alveolar dead-space measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism: a multicenter study. *JAMA* 2001;285:761-8.
8. Fitzgerald D, Mellis C, Johnson M, Allen H, Cooper P, Van Asperen P. Nebulized budesonide is as effective as nebulized adrenaline in moderately severe croup. *Pediatrics* 1996;97:722-5.
9. Levy BT, Graber MA. Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *J Fam Pract* 1997;45:473-81.
10. Godden CW, Campbell MJ, Hussey M, Cogswell JJ. Double blind placebo controlled trial of nebulised budesonide for croup. *Arch Dis Child* 1997;76: 155-8.
11. Hoffman JM, Lee A, Grafton ST, Bellamy P, Hawkins RA, Webber M. Clinical signs and symptoms in pulmonary embolism. A reassessment. *Clin Nucl Med* 1994;19:803-8.
12. Sahn SA, Heffner JE. Spontaneous pneumothorax. *N Engl J Med* 2000;342:868-74.
13. Lusiani L, Perrone A, Pesavento R, Conte G. Prevalence, clinical features, and acute course of atypical myocardial infarction. *Angiology* 1994;45:49-55.
14. Sassoon CS. The etiology and treatment of spontaneous pneumothorax. *Curr Opin Pulm Med* 1995; 1:331-8.
15. Roe D, Brown K. Catamenial pneumothorax heralding menarche in a 15-year-old adolescent. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:390-1.
16. Morgenstern K, Talucci R, Kaufman MS, Samuels LE. Bilateral pneumothorax following air bag deployment. *Chest* 1998;114:624-6.
17. Siegel PD, Katz J. Respiratory complications of gastroesophageal reflux disease. *Prim Care* 1996;23: 433-41.
18. Saisch SG, Wessely S, Gardner WN. Patients with acute hyperventilation presenting to an inner-city emergency department. *Chest* 1996;110:952-7.
19. Ciocon JO, Fernandez BB, Ciocon DG. Leg edema: clinical clues to the differential diagnosis. *Geriatrics* 1993;48:34-40,45.
20. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997;314:936-40.
21. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:968-74.
22. Worsley DF, Palevsky HI, Alavi A. A detailed evaluation of patients with acute pulmonary embolism and low- or very-low-probability lung scan interpretations. *Arch Intern Med* 1994;154:2737-41.
23. Butcher BL, Nichol KL, Parenti CM. High yield of chest radiography in walk-in clinic patients with chest symptoms. *J Gen Intern Med* 1993;8:115-9.
24. Frantz TD, Rasgon BM, Quesenberry CP Jr. Acute epiglottitis in adults. Analysis of 129 cases. *JAMA* 1994;272:1358-60.
25. Oger E, Leroyer C, Bressollette L, Nonent M, Le Moigne E, Bizais Y, et al. Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-Dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:65-70.
26. Paterson DI, Schwartzman K. Strategies incorporating spiral CT for the diagnosis of acute pulmonary embolism: a cost-effectiveness analysis. *Chest* 2001;119:1791-800.

An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea

Mark B. Parshall, Richard M. Schwartzstein, Lewis Adams, Robert B. Banzett, Harold L. Manning, Jean Bourbeau, Peter M. Calverley, Audrey G. Gift, Andrew Harver, Suzanne C. Lareau, Donald A. Mahler, Paula M. Meek, and Denis E. O'Donnell; on behalf of the ATS Committee on Dyspnea

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, October, 2011

CONTENTS

Executive Summary
Introduction
Methods
Definition
Neurophysiological Mechanisms
 Sources of Sensory Afferent Information
 Qualities of Dyspnea
 Cerebral Processing of Dyspnea
 Opioid Modulation of Dyspnea
 The Dyspneic Patient: Connecting Pathophysiology to Neural Mechanism
Dyspnea Measurement
Evaluation and Treatment
 Evaluation
 Treatment
Research Priorities
Conclusion

Background: Dyspnea is a common, distressing symptom of cardiopulmonary and neuromuscular diseases. Since the ATS published a consensus statement on dyspnea in 1999, there has been enormous growth in knowledge about the neurophysiology of dyspnea and increasing interest in dyspnea as a patient-reported outcome.

Purpose: The purpose of this document is to update the 1999 ATS Consensus Statement on dyspnea.

Methods: An interdisciplinary committee of experts representing ATS assemblies on Nursing, Clinical Problems, Sleep and Respiratory Neurobiology, Pulmonary Rehabilitation, and Behavioral Science determined the overall scope of this update through group consensus. Focused literature reviews in key topic areas were conducted by committee members with relevant expertise. The final content of this statement was agreed upon by all members.

Results: Progress has been made in clarifying mechanisms underlying several qualitatively and mechanistically distinct breathing sensations. Brain imaging studies have consistently shown dyspnea stimuli to be correlated with activation of cortico-limbic areas involved with interoception and nociception. Endogenous and exogenous opioids may modulate perception of dyspnea. Instruments for measuring dyspnea are often poorly characterized; a framework is proposed for more consistent identification of measurement domains.

Conclusions: Progress in treatment of dyspnea has not matched progress in elucidating underlying mechanisms. There is a critical need for

interdisciplinary translational research to connect dyspnea mechanisms with clinical treatment and to validate dyspnea measures as patient-reported outcomes for clinical trials.

Keywords: breathlessness; shortness of breath; respiratory sensation

EXECUTIVE SUMMARY

Dyspnea is a common and often debilitating symptom that affects up to 50% of patients admitted to acute, tertiary care hospitals and a quarter of patients seeking care in ambulatory settings. The presence of dyspnea is a potent predictor of mortality, often surpassing common physiological measurements in predicting the clinical course of a patient. Respiratory discomfort may arise from a wide range of clinical conditions, but also may be a manifestation of poor cardiovascular fitness in our increasingly sedentary population. Diagnosis and treatment of the underlying cause of dyspnea is the preferred and most direct approach to ameliorating this symptom, but there are many patients for whom the cause is unclear or for whom dyspnea persists despite optimal treatment.

The purpose of this document is to update the 1999 ATS Consensus Statement on Dyspnea to provide clinicians and investigators with a picture of recent advances in this field with emphasis on the following areas: (1) mechanisms underlying dyspnea, (2) instruments used to measure dyspnea, (3) the clinical approach to the patient who complains of breathlessness, (4) the treatment of dyspnea that persists despite maximal treatment of underlying pathological processes responsible for the breathing discomfort, and (5) topics that should be the focus of future research if we are to make additional advances in our understanding and treatment of this problem.

Major conclusions of the Statement include:

- A wide range of information arising from numerous sensory afferent sources (Table 2) contributes to multiple sensations of dyspnea (Table 3). Specific physiological processes may be linked to corresponding sensory descriptors, the best characterized of which are sensations of work or effort, tightness, and air hunger/unsatisfied inspiration.
 - Sensory-perceptual mechanisms underlying sensations of work or effort in breathing are similar to those underlying similar sensations in exercising muscle.
 - Tightness is relatively specific to stimulation of airway receptors in conjunction with bronchoconstriction.
 - Intensity of air hunger/unsatisfied inspiration is magnified by imbalances among inspiratory drive, efferent activation (outgoing motor command from the brain), and feedback from afferent receptors throughout the respiratory system.

This statement has an online supplement, which is accessible from this issue's table of contents at www.atsjournals.org.

Am J Respir Crit Care Med Vol 185, Iss. 4, pp 435–452, Feb 15, 2012

Copyright © 2012 by the American Thoracic Society

DOI: 10.1164/rccm.201111-2042ST

Internet address: www.atsjournals.org

- Data from investigations utilizing three-dimensional brain-imaging technology demonstrate that dyspnea activates cortico-limbic structures that also subserve interoceptive awareness and nociceptive sensations such as pain. Opioids, both endogenous and exogenous, may relieve dyspnea by altering central processing of efferent and afferent sensory information.
- As with pain, dyspnea can and should be measured.
 - Instruments or sections of instruments (e.g., subscales) pertaining to dyspnea should be classified as addressing domains of *sensory-perceptual experience*, *affective distress*, or *symptom/disease impact or burden* (see Table E1 in the online supplement).
 - Clinicians and investigators should be more explicit about the domains being measured.
- The evaluation of a patient with dyspnea continues to be dependent on a thorough history and physical examination. In the patient with acute worsening of chronic breathlessness, the clinician must be attuned to the possibility of a new pathophysiological derangement superimposed on a known disorder. No diagnostic test or biomarker correlates closely with changes in dyspnea across all conditions or settings. Specific tests (e.g., spirometry or peak flow, D-dimer, brain natriuretic peptide [BNP], arterial blood gases) have diagnostic utility in specific clinical settings or circumstances.
- The first priority for treatment of the patient with dyspnea is to focus on identifying and relieving the pathologic process leading to the symptom. Once such therapy has been optimized, the clinician should direct attention to persistent physiological derangements amenable to intervention (e.g., hypoxemia, acidemia).
 - The contribution of cardiovascular deconditioning to chronic exertional dyspnea should be investigated and pulmonary rehabilitation and exercise training considered for patients with long-standing dyspnea and reduced functional capacity.
 - Mechanical and pharmacological interventions targeted at altering afferent sensory information (e.g., inhaled furosemide) or central processing of sensory inputs to the brain (e.g., opioids) demand further investigation.

To further our understanding of and ability to treat dyspnea, research efforts must focus on underlying physiological mechanisms contributing to breathing discomfort, must involve larger numbers of subjects, must measure dyspnea directly, and must be explicit with respect to the domain being measured and the outcome variable being assessed. Efforts should be made to further validate and utilize a modest number of measurement tools as endpoints for clinical trials, to facilitate comparison across different studies of dyspnea, and to enhance multidisciplinary approaches to studies of breathing discomfort.

INTRODUCTION

Dyspnea is a common problem affecting up to half of patients admitted to acute, tertiary care hospitals (1) and one quarter of ambulatory patients (2, 3). Population-based studies have shown a prevalence of 9 to 13% for mild to moderate dyspnea among community-residing adults (4–6), 15 to 18% among community-residing adults aged 40 years or older (5, 7, 8), and 25 to 37% of adults aged 70 years and older (9). In the United States, “shortness of breath” and “labored or difficult

breathing (dyspnea)” account for 3 to 4 million emergency department visits annually (10, 11).

More than 10 years have elapsed since the American Thoracic Society published a consensus statement on mechanisms, assessment, and management of dyspnea (12). Since that time, evidence has emerged that dyspnea is a predictor of hospitalization (13) and mortality in patients with chronic lung disease (14), and in some cases is more closely correlated with 5-year survival than forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) (15). Dyspnea is also more closely associated with cardiac mortality than angina (16). There has been enormous growth in knowledge about the neurophysiology of dyspnea. In addition, there has been growing interest in the potential use of dyspnea as a patient-reported outcome in clinical trials of pharmacologic and nonpharmacologic interventions in patients with cardiopulmonary disease (17, 18).

Our goal is to identify areas in which new data and experience have altered understanding of: mechanisms underlying dyspnea, instruments used to measure breathing discomfort, the clinical approach to the patient who complains of breathlessness, and the treatment of this often disabling symptom. We believe that this update will help clinicians to improve the care patients receive, and will aid researchers by delineating areas in need of further investigation.

METHODS

The writing group was composed of members from the following assemblies of the American Thoracic Society (ATS): Nursing, Sleep and Respiratory Neurobiology, Pulmonary Rehabilitation, Clinical Problems, and Behavioral Science. More than half the members of the writing group were involved in the development of the 1999 consensus statement.

The overall scope of the update was determined by group discussion at the ATS International Conference. Sections were drafted by members of the writing group with relevant expertise. For each section of the statement, a literature review was conducted, focusing as much as possible on empirical studies; systematic reviews and clinical guidelines; and high-quality, theoretically focused, narrative review and expert opinion publications from 1999 onward. Searches were conducted in PubMed and CINAHL databases using “dyspnea OR breathlessness OR respiratory sensation” as primary keywords, with additional search terms as appropriate to each section (e.g., AND [mechanism OR sensory OR afferent] for dyspnea mechanisms; AND [neuroimage* OR positron emission* OR functional magnetic resonance*] for neuroimaging; AND [questionnaire OR scale] for measures; as well as by names of various drugs or treatments for the treatment section). In addition, reference lists were searched (Table 1).

A working draft was submitted to the full writing group in late 2009 and, based on their critiques, was extensively revised by the co-chairs and submitted to the committee in August 2010. Further revisions were agreed upon in an October 2010 conference call, prior to submission for peer review. Based on initial peer review, revisions were completed in Spring 2011 and finalized in a meeting at the 2011 ATS International Conference prior to resubmission.

DEFINITION

We define dyspnea as “a subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitatively distinct sensations that vary in intensity,” as was suggested in the 1999 ATS consensus statement (12). Since that definition was proposed, however, substantial evidence has accrued that (1) distinct mechanisms and afferent pathways are reliably associated with different sensory qualities (notably work/effort, tightness, and air hunger/unsatisfied inspiration), (2) distinct sensations most often do not occur in isolation, and (3) dyspnea sensations also vary in their unpleasantness and in their emotional and behavioral significance.

We also reaffirm the corollary statement that the experience of dyspnea “derives from interactions among multiple physiological,

TABLE 1. METHODS

Methods Checklist	Yes	No
Panel assembly		
● Included experts from relevant clinical and non-clinical disciplines	X	
● Included individual who represents views of patients and society at large		X
● Included methodologist with documented expertise		X
Literature review		
● Performed in collaboration with librarian		X
● Searched multiple electronic databases	X	
● Reviewed reference lists of retrieved articles	X	
Evidence synthesis		
● Applied pre-specified inclusion and exclusion criteria		X
● Evaluated included studies for sources of bias	X	
● Explicitly summarized benefits and harms		X
● Used PRISMA* to report systematic review		X
● Used GRADE† to describe quality of evidence		X
Generation of recommendations		
● Used GRADE to rate the strength of recommendations		X

* See Reference 292.

† See Reference 293.

psychological, social, and environmental factors, and may induce secondary physiological and behavioral responses,” (12) but we emphasize strongly that dyspnea *per se* can only be perceived *by the person experiencing it*. Perception entails conscious recognition and interpretation of sensory stimuli and their meaning. Therefore, as is the case with pain, adequate assessment of dyspnea depends on self-report.

Because dyspnea is a *symptom* (i.e., perception of an abnormal or distressing internal state), it must generally be distinguished from *signs* that clinicians typically invoke as evidence of respiratory distress, such as tachypnea, use of accessory muscles, and intercostal retractions (19–23). Within the definition of dyspnea, we have avoided using terms such as “difficult,” “labored,” or “heavy” breathing because they may or may not characterize the experience of a particular patient at a given point in time. Distinctive sensory qualities are important in considering the physiological mechanisms underlying the breathing discomfort, but the definition of dyspnea should be neutral with respect to any particular quality.

Dyspnea is a complex symptom that potentially warns of a critical threat to homeostasis and thus frequently leads to adaptive responses (such as resting or seeking medical care). Protracted or intractable dyspnea causes suffering and impaired performance and quality of life. For most patients, dyspnea begins with a *physiological impairment* that leads to the stimulation of pulmonary and extrapulmonary afferent receptors (Table 2) and the transmission of afferent information to the cerebral cortex, where the sensation is perceived as uncomfortable or unpleasant (24–26). Although distinct afferent pathways may be stimulated in some laboratory investigations, clinically, it is more common that multiple afferent inputs contribute to the sensation(s) experienced by patients, and it is unlikely that any laboratory stimulus reproduces exactly what patients perceive (27, 28). There is evidence that different physiological derangements lead to qualitatively different sensations (27, 29–32), and attention to these qualities may be helpful in the evaluation of the cause and treatment of the patient’s discomfort.

Having perceived the symptom, the individual evaluates its personal meaning. Depending on the circumstances in which breathing discomfort occurs and the history of similar sensations, breathlessness may be perceived as a threat associated with anxiety, fear, or depression, and it may be viewed as a sign of disease. The individual may avoid activities that precipitate the symptom, thereby becoming more sedentary and increasingly unfit (33). The high prevalence of anxiety and depression in patients with chronic cardiopulmonary diseases likely contributes to the

degree of disability associated with dyspnea (34, 35), although highly motivated patients may “work through” breathing discomfort and remain active.

Humans are social animals, and the environment in which they live often has a significant effect on how they perceive their capabilities and their self-concepts. With encouraging support from family, friends, and health care providers, symptoms may not seem so bad, and disabilities may be overcome or ameliorated. Alternatively, social isolation or withdrawal may breed discouragement, frustration, loneliness, or depression, which may further decrease functional performance and quality of life. Without the support to stay active, a patient’s expectations may be low, and cardiovascular deconditioning may develop, which leads to additional physiological impairments, worsening symptoms, and declining performance (33).

NEUROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS

Sensory information from the respiratory system activates regions of the cerebral cortex to produce the perception of dyspnea. We know far less about the neurophysiology of dyspnea than we know about vision, hearing, or even pain. Dyspnea comprises several different uncomfortable respiratory sensations (27, 29, 36–38) that are distinct in the sense that subjects describe them differently, and they can be varied independently with physiological interventions. Thus, we infer that they arise from different sensory mechanisms.

Sources of Sensory Afferent Information

Sensory afferent sources available for respiratory sensation (e.g., reviewed in References 24–26, 39–41) are summarized in Table 2. In addition to traditionally defined sensory afferents, information on the state of respiration is available from respiratory motor areas of the brain, which can send an ascending copy of their descending motor activity to perceptual areas (corollary discharge). The role of corollary discharge has been well described in the limb motor control literature (42–44). The respiratory motor system, however, is unusual in having both automatic (brainstem) and voluntary (cortical) sources of motor command; corollary discharge from these different sources probably gives rise to different sensations.

Qualities of Dyspnea

Work/effort. From the 1960s through the 1980s, it was widely believed that the sense of respiratory effort/work was responsible

TABLE 2. POSSIBLE AFFERENT SOURCES FOR RESPIRATORY SENSATION*

Source of Sensation	Adequate Stimulus
Medullary respiratory corollary discharge	Drives to automatic breathing (hypercapnia, hypoxia, exercise)
Primary motor cortex corollary discharge	Voluntary respiratory drive
Limbic motor corollary discharge	Emotions
Carotid and aortic bodies	Hypercapnia, hypoxemia, acidosis
Medullary chemoreceptors	Hypercapnia
Slowly adapting pulmonary stretch receptors	Lung inflation
Rapidly adapting pulmonary stretch receptors	Airway collapse, irritant substances, large fast (sudden) lung inflations/deflations
Pulmonary C-fibers (J-receptors)	Pulmonary vascular congestion
Airway C-fibers	Irritant substances
Upper airway "flow" receptors	Cooling of airway mucosa
Muscle spindles in respiratory pump muscles	Muscle length change with breathing motion
Tendon organs in respiratory pump muscles	Muscle active force with breathing motion
Metaboreceptors in respiratory pump muscles	Metabolic activity of respiratory pump
Vascular receptors (heart and lung)	Distention of vascular structures
Trigeminal skin receptors	Facial skin cooling
Chest wall joint and skin receptors	Tidal breathing motion

*Reviewed, for example, in References 24–26 and 39–41.

for all dyspnea (e.g., see Reference 45), an idea that has been disproved (46–48). Nonetheless, an uncomfortable sense of respiratory "work" and "effort" is commonly reported by patients with conditions such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and diseases that impair respiratory muscle performance (27, 31, 32). Respiratory muscle afferents project to the cerebral cortex, and subjects report sensations localized to respiratory muscles when the work of breathing is high (49). Perceptions of work and effort probably arise through some combination of respiratory muscle afferents and perceived cortical motor command or corollary discharge (50). Similar mechanisms give rise to sensations of work and effort from exercising limb muscles (reviewed in References 42 and 51).

During exercise, a variety of physiological adaptations match alveolar ventilation to metabolic demand in healthy, normal persons. As the intensity of exercise increases, individuals generally become aware that breathing requires more work or effort, much as they become aware that exercising limb muscles are working harder. Until the physiological capacity to match ventilation to metabolic demand is approached, afferent mechanoreceptor feedback signals that breathing is appropriate to the prevailing respiratory drive, and breathing distress is minimal (52, 53). As long as sensations of increased work or effort in breathing and the achieved ventilation are consistent with expected responses to exercise, they are not necessarily unpleasant (52, 53), and may not even be the primary reason for stopping. However, breathing discomfort is much greater in patients with cardiopulmonary disease and frequently limits exercise (52).

Perception of breathing effort or work can be produced in the laboratory by external resistive or elastic loads (e.g., 37, 54–57), by volitional hyperpnea (e.g., 54, 58, 59), or by weakening the respiratory muscles via changes in operating length, fatigue, or partial neuromuscular blockade (60–62). With weakened respiratory muscles, the requirement for motor command is increased, and the perception of inspiratory force, effort, and work can be substantially magnified (54, 60, 61, 63), even in the absence of an increase in ventilation. It is likely that simultaneous information from muscle afferents focuses and calibrates sensation from corollary discharge (42, 64). However, there is no evidence, as yet, that experimental alterations adequately reproduce the sensations experienced by patients with cardiopulmonary disease.

Tightness. "Tightness" is commonly experienced during bronchoconstriction (27, 65–69). Some studies suggest that chest tightness is the dominant experience in the early stages of an asthma attack, but as airway narrowing worsens, patients also report

work/effort and air hunger/unsatisfied inspiration (65, 68). Bronchoconstriction gives rise to both a sense of tightness and added physical work of breathing (65, 70); however, blocking pulmonary afferents can diminish tightness (71). In laboratory studies, the relationship between FEV₁ and dyspnea intensity in patients with asthma depends on the particular bronchoprovocation agent used, but descriptions of sensory quality are similar (72). In contrast, patients with asthma are more likely to report tightness and less likely to report increased work or effort during methacholine-evoked bronchoconstriction than when exposed to large external resistive loads (68) or during cardiopulmonary exercise testing (73). Mechanical ventilation can eliminate the sense of excessive respiratory work but does not diminish tightness (74). There is also evidence in patients with asthma that perception of increased work/effort does not respond as rapidly as tightness to treatment with nebulized albuterol (67), suggesting that work/effort may be more related to increased respiratory motor output needed to overcome airflow obstruction (e.g., due to inflammation), whereas tightness may be more specifically related to stimulation of airway receptors. Together, these findings suggest that tightness arises from pulmonary afferents rather than being a work-related sensation.

Air hunger/unsatisfied inspiration. A perception of not getting enough (or of needing more) air, which has been variously labeled as air hunger, unsatisfied inspiration, or an unpleasant urge to breathe, can be induced experimentally by increasing inspiratory drive (e.g., with exercise, hypercapnia, or hypoxia), especially if the capacity to satisfy the increased ventilatory demand is limited. As the demand for ventilation exceeds the capacity to provide it (which occurs only at very high levels of exercise in healthy individuals but is common in patients with cardiopulmonary or neuromuscular disease), a state of imbalance develops between the motor drive to breathe, as sensed via corollary discharge, and afferent feedback from mechanoreceptors of the respiratory system. This becomes increasingly unpleasant and distressing. Various terms have been used to describe this imbalance, including length–tension inappropriateness (75), efferent–reafferent dissociation (76), neuroventilatory dissociation (77), afferent mismatch (78), neuromechanical uncoupling (52, 79, 80), or neuromuscular dissociation (53), but none fully captures the interplay among neuropsychological mechanisms.

Wright and Branscomb (81) proposed the term "air hunger" to describe severe respiratory discomfort evoked by strapping the chest and abdomen with broad adhesive tape during exercise and subsequently by using a device that limited tidal volume and respiratory rate during hypoxia. Other investigators have

replicated this effect by corseting the chest during exercise (82, 83), or limiting the volume available at the airway opening (46, 81, 84), giving rise to sensations of air hunger (82), inspiratory difficulty, or unsatisfied inspiration (83). Similar sensations have been reported during symptom-limited exercise testing by patients with restrictive (32) or obstructive (31, 32, 65) lung disease (in particular, when dynamic hyperinflation restricts inspiratory capacity among the latter) (31, 52, 53, 65, 66, 79, 85–88).

Air hunger/unsatisfied inspiration is intensified by stimuli that increase spontaneous ventilatory drive (84, 89, 90), such as hypoxia, hypercapnia, acidosis, and signals arising from exercise-related drive (91, 92), especially if ventilatory response is constrained (52, 53). The preponderance of evidence suggests that information on the spontaneous respiratory motor drive of the brainstem (induced, for example, by hypoxia or exercise) is conveyed to the cerebral cortex as corollary discharge (e.g., 47, 93, 94). When this is not matched by an adequate ventilatory response, individuals perceive air hunger/unsatisfied inspiration. In contrast, increased *voluntary* motor drive to respiratory muscles, which originates in the cerebral cortex (95, 96), predominantly evokes a perception of respiratory effort (58, 61), which, in healthy volunteers, is not as unpleasant as air hunger (97).

Mechanoreceptors in the lungs, airways, and chest wall provide afferent information about achieved pulmonary ventilation and can inhibit (relieve) air hunger/unsatisfied inspiration (98–103). In animal models of emphysema, pulmonary stretch receptor discharge is decreased (104). Pulmonary stretch receptor activation alone provides potent relief (100), independent of vagal influences on inspiratory drive (105) and changes in alveolar and arterial blood gas concentrations (106, 107). Sensitization of pulmonary mechanoreceptors can reduce dyspnea, offering a potential therapy for intractable dyspnea (55, 108–110). However, further research is needed to determine the clinical importance of these effects.

Evidence that chest wall mechanoreceptor feedback provides relief equal to that produced by pulmonary stretch receptors is equivocal. Some evidence suggests that relief of air hunger from lung and chest expansion is attenuated in lung transplant patients compared with heart transplant patients and healthy subjects, suggesting a greater role for pulmonary stretch receptors than chest wall receptors (103, 111). However, these studies were performed before it was discovered that transplanted lungs are re-innervated quickly, and thus may have overestimated the contribution of chest wall receptors (112).

Unsatisfied inspiration or air hunger is not specific to any particular disease or stimulus. It has been reported in quadriplegic patients in response to increased partial pressure of carbon dioxide (P_{CO_2}) (47), decreased tidal volume (100), or methacholine challenge (66), as well as in response to increased P_{CO_2} in normal subjects undergoing neuromuscular blockade (46, 48). In addition, patients with asthma, COPD, interstitial lung disease, and idiopathic hyperventilation are significantly more likely than healthy control subjects to report perceptions of air hunger when recalling perceptions of breathing at the end of exercise (113). A consistent finding across experimental exercise and clinical studies is that patients with a variety of conditions (or normal subjects with chest wall corseting) report greater difficulty and discomfort during inspiration compared with expiration (inspiratory difficulty) (31, 32, 36, 52, 70, 79, 83, 85, 113, 114).

Naïve experimental subjects exposed to a variety of similar stimuli have chosen descriptors listed in Table 3 (37, 58, 83, 115). Although relatively few naïve subjects spontaneously use the terms “air hunger” or “unsatisfied inspiration,” they commonly endorse those terms from a list of descriptors after exposure to appropriate stimuli. Patients with chronic cardiopulmonary disease tend to report sensations such as smothering, suffocating, not

TABLE 3. DESCRIPTORS FOR AIR HUNGER COMMONLY CHOSEN FROM LISTS

Urge to breathe (115)	Unsatisfied inspiration (83)
Like breath hold (115)	Feeling of suffocation (115)
Starved for air (115)	Need for more air (37)
Hunger for air (115)	Breath does not go in all the way (37)
Breaths felt too small (115)	Cannot get enough air (58)

Numbers in parentheses indicate reference numbers.

enough air, or inability to breathe when breathing is sufficiently distressing to provoke an emergency department visit, but commonly endorse air hunger when presented with a list of descriptors (114, 116).

Unexplained dyspnea is one of the hallmarks of panic disorder (117), and clustering of suffocating, smothering, and air hunger has been observed in patients with panic disorder (118–120) in response to breath-holding and CO_2 rebreathing (120) or challenge (119). Panic disorder is more common in patients with COPD than in the general population (121–123), but similar clustering of descriptors has been reported in patients with idiopathic hyperventilation (113) who do not have cardiopulmonary or neuromuscular disease. This suggests that, in susceptible individuals, air hunger may occur even in the absence of reduced ventilatory capacity. Factors such as excessive ventilatory drive or impaired perception of achieved ventilation may play a role. There also may be a role for increased sensitivity to CO_2 (which may, in turn, have a component of genetic predisposition) or excessive response to cerebral alkalosis or hypoxia due to hyperventilation-induced hypocapnia (118, 124).

Whatever term is used to characterize this cluster of related descriptors, it is not merely the awareness that breathing has increased, as that is not necessarily uncomfortable (93). Rather, it is a perception that the drive to breathe is not being matched by adequate pulmonary ventilation.

Other qualities of dyspnea. Qualities of clinical dyspnea are not limited to the foregoing categories. Rather, sensations of effort, tightness, and air hunger are more reliably characterized than others (e.g., rapid or heavy breathing) (36, 69, 97, 114, 125). In addition, the mechanisms described above do not provide a good explanation for dyspnea arising from vascular problems such as congestive heart failure and pulmonary hypertension. It seems plausible that pulmonary vascular receptors (“J-receptors”) (126) play a role in this dyspnea, but only suggestive evidence is available at this time (127, 128). Other neural pathways may be identified in the future.

Summary of dyspnea qualities. Although multiple distinguishable sensations varying in intensity are central to the definition of dyspnea, these separate sensations seldom, if ever, occur in a pure or isolated fashion in the real world. Multiple uncomfortable sensations are often present in patients (27, 31, 32, 36, 114, 116, 125, 129–133) and together produce the overall perception of dyspnea, as described in THE DYSPNEIC PATIENT: CONNECTING PATHOPHYSIOLOGY TO NEURAL MECHANISM. Even laboratory stimuli designed to be specific generally stimulate more than one afferent pathway. Assessment of perceived sensory qualities with magnitude scales, rather than binary choice (114, 116, 125), may be more sensitive in picking up qualities of sensation, but in general reports of dyspnea are not as consistent as, for example, reports of colors or sounds.

Cerebral Processing of Dyspnea

Neuroimaging. In recent years, three-dimensional brain mapping techniques such as positron emission tomography (PET) and

functional magnetic resonance imaging (fMRI) have been used to infer neural activation from changes in cerebral blood flow. Specific brain regions activated during laboratory-generated dyspnea have been identified in healthy subjects. It is likely that these methods will eventually extend to studies in patients with dyspnea.

These methods yield impressive images, but the design, analysis, and interpretation of studies is complex, and conclusions should be accepted with caution. Inferring dyspnea-related activity can be problematic, as some respiratory interventions, such as acute hypercapnia, can alter cerebral blood flow independently of neural activation. Images depend on comparisons of signals in different states, so that selection of the control condition contributes as much to the image as the test condition. Nonetheless, some important conclusions can be drawn from several studies that have produced similar results using different approaches. A core pattern has emerged: dyspnea activates cortico-limbic structures (134–143) that also subserve interoceptive awareness of homeostatic threats such as thirst and hunger (144–148) or pain (134, 137–140, 149–152). Recent reviews provide a comprehensive analysis of both the power and limitations of these techniques (141, 153).

Using PET imaging of the forebrain, Banzett and coworkers (134) reported that air hunger, induced in healthy subjects by constraining ventilation during constant mild hypercapnia, resulted in a strong activation of the right anterior insular cortex. This study controlled for both the effect of reducing ventilation and for arterial PCO_2 , a powerful modulator of cerebral blood flow. In another PET study, Peiffer and colleagues (138) used a different stimulus—inspiratory resistive loading—to induce respiratory discomfort in healthy participants, and reported activations in the right anterior insula and cerebellum; however, a difference in arterial PCO_2 between experimental and control states was a possible confounding factor.

Evans and coworkers (137) used the same mild-hypercapnia/restricted ventilation stimulus as in the initial study by Banzett and colleagues, but used fMRI to image the whole brain (Figure 1). Advantages of fMRI included coverage of the entire brain, greater spatial resolution, and lack of ionizing radiation, permitting control experiments in the same subjects. Evans and coworkers (137) also detected anterior insular activation ($R > L$) with additional limbic and paralimbic activations, notably in the cingulate gyrus and amygdala. Midline cerebellar activation was also present.

The cerebral regions activated in these initial dyspnea imaging studies were similar to those seen with somatic pain by other investigators (151, 152, 154), except for the amygdala, which is activated in visceral pain (155, 156). Clearly dyspnea and pain are different, and it seems likely that the activations evoked by dyspnea and pain differ in detail. Imaging both dyspnea and pain in the same subjects with fMRI might provide sufficient added resolution to distinguish differences in the anatomic regions of activation. However, the only such study performed to date (140) failed to identify a difference in location of activation between thermal skin pain and respiratory discomfort induced by brief inspiratory loads.

Interoceptive awareness of homeostatic threats such as thirst (157) and hunger (158) may demand behavioral action (143–148) motivated by emotions such as anxiety and fear (159) that are associated with limbic activations (e.g., in the amygdala and anterior insula) (160). Fear and anxiety also may give rise to or amplify dyspnea. A few investigators have begun to look at the cerebral correlates of the interaction between emotion and respiratory sensation. Increased insular activation has been noted in patients with idiopathic hyperventilation compared with normal, healthy control subjects exposed to repeated transient

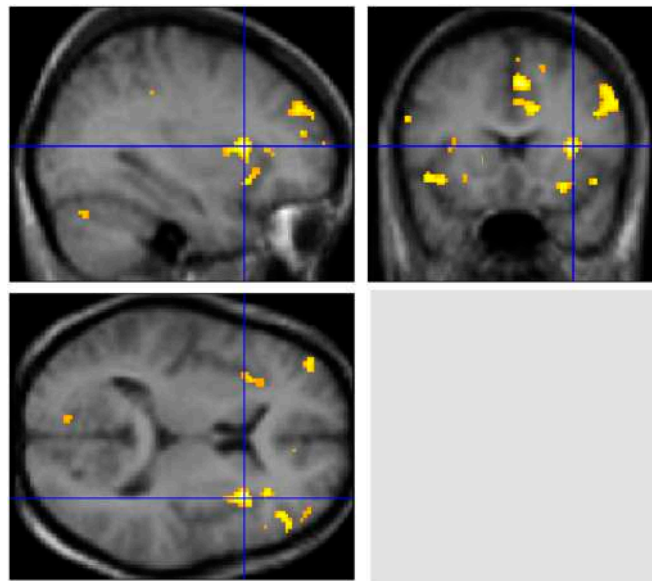


Figure 1. Functional magnetic resonance images showing cerebral activations correlated with the experience of strong air hunger in healthy subjects. The test condition consisted of low tidal volume controlled ventilation during mild hypercapnia; the baseline comparison condition used the same level of hypercapnia but with high tidal volume (subjects reported little or no discomfort at baseline). The strongest activation is in the right anterior insula, indicated by the *blue crosshairs*; this activation has been shown in a number of studies. Other activations can be seen in the left anterior insula, anterior cingulate, supplementary motor area, prefrontal cortex, and cerebellum. Not visible in this figure, but reported in the same study was activation of the amygdala. Most of these regions fall in the category of limbic/paralimbic, and overlap with activations seen during pain, thirst, fear, and hunger. Reproduced and adapted with permission from Reference 137.

inspiratory occlusions (161). Viewing photographs that stimulate negative emotions when brief inspiratory loads are applied has been reported to increase activations of the right anterior insula as well as increasing activation of an extension of the amygdala not previously associated with dyspnea (139). In contrast, decreased insular activation has been found after opiate administration (162), in patients with obstructive sleep apnea exposed to inspiratory loads (163), and in patients with congenital central hypoventilation syndrome exposed to hypercapnia (164) or hypoxia (165).

Although neuroimaging studies provide indirect evidence of differential neural activation, they have the potential to help delineate sensory from affective components of dyspnea and improve understanding of the impact of emotional, cognitive, and experiential processes occurring alongside this symptom. Over the long run, results of neuroimaging studies may contribute to developing more effective therapeutic strategies for the dyspneic patient.

Opioid Modulation of Dyspnea

There is good evidence that opioid drugs reduce dyspnea (*see EVALUATION AND TREATMENT*). Laboratory studies in healthy subjects show that opioids reduce the discomfort of air hunger (166) but not the discomfort of work or effort (167). Opioids likely act both by depressing spontaneous respiratory drive (thus reducing corollary discharge), and by modulating cortical activity, as they do in pain. Decreased insular activation in response to breath-holding has been observed after opiate

administration (162), and it is possible that further imaging experiments will ascertain the sites of opiate action.

Several studies have examined the possibility that endogenous opioids may modulate dyspnea (168–172). Randomized, double-blind, crossover administration of the opioid antagonist, naloxone versus placebo has been used with healthy subjects during laboratory stimuli (170, 171) and in patients with COPD during exercise (168, 172). Results have been mixed. One study of healthy subjects breathing freely during hypercapnia found a significant increase of both $\dot{V}_E$ and “difficulty breathing” with naloxone compared with placebo (170). Another study found significant increases in the breathlessness– $\dot{V}O_2$ regression slope (the primary endpoint) as well as in peak and mean breathlessness ratings throughout high-intensity constant work treadmill exercise with naloxone compared with placebo; other ventilatory parameters and β -endorphin immunoreactivity were equivalent across conditions (172). However, two other studies found no effect of naloxone on respiratory sensation (168, 171). Interpretation and comparisons between these studies are complicated by methodological differences (e.g., sample composition, physiological stimuli, endpoints, naloxone dose, and how dyspnea was measured).

The Dyspneic Patient: Connecting Pathophysiology to Neural Mechanism

To provide an example connecting impaired respiratory function with the neurophysiological mechanisms discussed above, we consider a typical patient with COPD who is not dyspneic at rest but who becomes dyspneic when walking (173). When walking at a normal pace, our patient is likely to experience greater brainstem drive to breathe than a healthy subject. At the same time, increased airflow resistance and alterations in chest wall geometry lead to additional work of breathing. Afferent feedback from proprioceptors and metaboreceptors in the respiratory muscles is perceived as excessive respiratory work or effort. Deconditioning of locomotor muscles leads to increased metabolic byproducts of exercise and, consequently, increased drive to breathe.

Expiratory flow limitation and the accompanying dynamic hyperinflation force the inspiratory muscles to operate at a shorter, disadvantageous sarcomere length. This puts the inspiratory muscles at a mechanical disadvantage, potentially adding a functional restrictive defect over and above the underlying obstructive mechanics (52, 53, 79), and increasing the amount of motor command required for a given ventilation (174). Increased corollary discharge likely gives rise to sensations of respiratory effort (50), especially during inspiration (inspiratory difficulty) (31, 32, 36, 83), air hunger, or both, depending on the source of motor command.

As our patient begins to walk uphill, ventilatory drive increases further. The resulting increase in ventilation produces further dynamic hyperinflation, and the desired tidal volume begins to approach inspiratory capacity, at which point the only way to increase minute ventilation is by increasing breathing frequency, which comes at the cost of greater deadspace ventilation (175) and decreased dynamic compliance. Our patient is no longer able to match ventilation to the prevailing respiratory drive. Pulmonary stretch receptors, and perhaps chest wall proprioceptors, report this shortfall. If asked, our patient would likely use terms that have been grouped under the headings inspiratory difficulty (“Breathing in requires effort”; “My breath does not go in all the way”) and unsatisfied inspiration (“I feel a need for more air” or “I cannot get enough air in”) by O'Donnell and coworkers (83), at least some of which are similar to descriptors grouped by other investigators as air hunger

(27, 37). Analogous shortfall of ventilation under laboratory conditions (in the absence of increased respiratory muscle demand) produces a sensation classified as air hunger, but in our patient, sensations of air hunger or unsatisfied inspiration are experienced together with sensations of work or effort, and with increasing awareness that breathing has become unpleasant and distressing (129).

DYSPNEA MEASUREMENT

As with pain, dyspnea can and should be measured to assess it adequately. In the 1999 statement (12), several validated measures were cataloged, but relatively little attention was paid to which domain(s) or dimension(s) of the symptom a given instrument measured. This may have left an impression that the choice of a dyspnea measure was somewhat arbitrary. In actuality, there are important differences in what instruments measure (e.g., one instrument may ask what breathing feels like, whereas another may ask how distressing it is or how it impacts performance or quality of life), the rating task (i.e., what patients or research subjects are instructed to rate), and whether measurements are real-time or involve recall of a specific episode, some defined interval, or how things usually are.

The number and diversity of dyspnea measures makes any comprehensive critical synthesis difficult, as has been noted in several systematic reviews (176–178). Dorman and colleagues (176) categorized measures as pertaining to “severity of breathlessness,” “descriptions of breathlessness,” and measures of “functional impact or limitations associated with breathlessness” (p. 181). Bausewein and coworkers (177) categorized measures as specific to breathlessness versus multidimensional disease-specific measures of symptoms and other domains (e.g., physical, psychosocial, or spiritual functioning). Johnson and colleagues categorized measures primarily according to whether they were unidimensional or multidimensional (178). Others have suggested categorizations of intensity or severity, situational or functional impact, effects on health-related quality of life or health status, and qualitative descriptors (179, 180).

We propose that instruments or sections of instruments (e.g., subscales) pertaining to dyspnea should be classified as pertaining to domains of sensory–perceptual experience, affective distress, or symptom/disease impact or burden (Table 4). These categories are in alignment with the definition of dyspnea, but are not mutually exclusive. Many instruments measure more than one domain. Greater clarity about what domain(s) an instrument measures will aid clinicians and researchers in selecting measures appropriate to their specific needs.

Sensory–perceptual measures (what breathing “feels like” to the patient or research participant) include ratings of intensity or sensory quality. Often, though not always, ratings involve one or more separate single-item scales, such as visual analog scales (181–183), Borg ratings (184, 185), Likert-type ratings (186), or numerical (e.g., 0–10) rating scales (187).

Measures of affective distress may use single- or multiple-item scales. Affective distress can pertain to either a perception of immediate unpleasantness or to a cognitive–evaluative response to or judgment about the possible consequences of what is perceived (144, 145, 151, 152). There is experimental evidence that immediate unpleasantness of pain is at least potentially distinguishable from its intensity (188), and results of several studies suggest this also may be the case for dyspnea (97, 139, 189). A few studies have focused on discriminating the affective response from the intensity of respiratory sensation (139, 189–194).

Most real-time dyspnea measures have used a single scale and have not distinguished whether the scale measured intensity, unpleasantness, or distress. Patients rating pain on a single-item scale

TABLE 4. DOMAINS OF DYSPNEA MEASUREMENT

Domain	Definition	Examples*
Sensory–perceptual experience	Measures of what breathing feels like to the patient or research subject.	Single item ratings of intensity (e.g., Borg scale, VAS) Descriptors of specific sensations/clusters of related sensations
Affective distress	Measures of how distressing breathing feels. Focus can be either immediate (e.g. unpleasantness) or evaluative (e.g., judgments of meaning or consequences).	Single-item ratings of severity of distress or unpleasantness Multi-item scales of emotional responses such as anxiety
Symptom impact or burden	Measures of how dyspnea/breathlessness affects functional ability, employment (disability), quality of life, or health status.	Unidimensional rating of disability or activity limitation (e.g., MRC scale) Unidimensional or multidimensional ratings of functional ability Multidimensional scales of quality of life/health status

Definition of abbreviations: MRC = Medical Research Council; VAS = visual analog scale.

*Specific measures cataloged in Table E1.

tend to rate how distressing it is (195), but that is not necessarily the case for subjects rating pain (or dyspnea) in a laboratory. Thus, single-item ratings may contribute to difficulties in translating between laboratory and clinical research findings.

Impact measures (e.g., how breathing affects behaviors, beliefs, or values that matter to patients or society) generally involve multi-item scales, often across multiple dimensions, such as functional performance or disability, quality of life or health status, and psychosocial functioning. Impact measures, although very important, do not directly assess what breathing feels like. Conclusions about changes in dyspnea must be inferred from burden or impact measures, and such inferences may be confounded by changes in other symptoms (e.g., pain, fatigue, depression, or nonspecific emotional distress).

In general, sensory–perceptual measures and ratings of affective distress pertain to the magnitude of perceived sensation (or of the associated unpleasantness or emotional distress) for some specific stimulus condition (e.g., elastic or resistive loads, CO₂ or methacholine inhalation) or at some specific moment(s) in time. Specificity of stimuli is more characteristic of controlled experiments than of clinical presentations. The time-frame for ratings may be the present (e.g., right now or continuous real-time ratings), the immediate past (e.g., at the conclusion of an experimental session), or short-term recall of a particular episode (e.g., how breathing felt prior to seeking care).

In contrast, the time-frame for impact measures is commonly either some elapsed interval (e.g., since the last visit to a health care provider or over the past week to month) or an unspecified interval (e.g., an implicit comparison against what is usual for the patient). For some impact/burden measures, item-level scaling pertains to how frequently (e.g., how much of the time) an impact occurs, not how intense it is.

Whatever instrument is used must be adequately described. Adequate description includes specifying what the individual was asked to rate (e.g., sense of unsatisfied inspiration or of breathing work, distress or anxiety, etc.) and the direction and verbal anchors of the scale (e.g., 0 = none; 10 = most imaginable).

To demonstrate the potential utility of the proposed categorization to facilitate such description, we used it to characterize all measures that were cataloged in the original ATS consensus statement (12) or in recent systematic reviews (176–178), and others for which data are available in peer-reviewed publications (Table E1). Inclusion of a measure in the online supplement is not intended as endorsement, nor do we suggest that any particular category or scale type is intrinsically “better” than any other. What matters is that dyspnea is measured when it is possible to do so.

Most measures were developed prior to the publication of the ATS consensus definition (12). Most relate to some part or parts of that definition, but none measures all aspects or domains implied in the definition. Measures should be chosen based on considered judgment about the alignment of questionnaire content

with the aspects or domains of dyspnea that are most relevant to clinical or research objectives. We believe that the classification scheme we are recommending will facilitate comparisons across physiological, clinical, and translational studies as well as communication among clinical practitioners, researchers, and patients about which aspects of dyspnea are being measured.

EVALUATION AND TREATMENT

Evaluation

From the standpoint of clinical evaluation, there are two major categories of patients with dyspnea: those with new onset of breathing discomfort for whom the underlying cause of dyspnea has not yet been determined; and those with known cardiovascular, respiratory, or neuromuscular disease who are experiencing worsening dyspnea. For the former, evaluation is focused on discovering an underlying abnormality or diagnosis; for the latter, the goal is to discern whether there is deterioration of a known disorder or emergence of a new problem.

The general approach to the evaluation of the patient with dyspnea has not changed significantly from the 1999 ATS statement (12), and is detailed in general textbooks (196). In a patient with new onset of dyspnea, the history and physical examination remain the mainstays of diagnostic evaluation. Among those for whom diagnosis remains elusive and unexplained, specialty referral (e.g., pulmonologist, cardiologist, or multidisciplinary dyspnea clinic) may help identify a potentially treatable underlying cause (197–199). A categorization of mechanisms and clinical conditions associated with dyspnea is shown in Table 5 (196). In most cardiopulmonary diseases, both increased ventilatory demand and altered ventilatory mechanics are present in varying degrees. However, in some nonpathological circumstances (e.g., at altitude or during pregnancy), increased drive predominates.

In addition to laboratory, radiographic, and clinical studies, the words or phrases patients use to describe the quality of the breathing discomfort (Table 3) may provide insight into the underlying pathophysiological mechanisms (27, 29–32, 36). Chest tightness may be relatively specific for dyspnea due to bronchoconstriction (30, 67, 68, 74, 132). Sensations of “air hunger” and “inability to get a deep breath,” which probably represent the combined effects of increased drive to breathe and limited tidal volume, are commonly seen in association with dynamic hyperinflation (31, 86) and other conditions characterized by restrictive mechanics (e.g., heart failure or pulmonary fibrosis). Sensations of effort, suffocation, and rapid breathing have been found to characterize CO₂-induced panic attacks in patients diagnosed with panic disorder (119), but are nonspecific (200). There also may be linguistic and cultural differences in how patients characterize their symptoms (201–203), especially symptoms of affective distress (201), and some patients have difficulty grasping the concept of “quality” of their breathing sensations.

TABLE 5. EXAMPLES OF CONDITIONS AND CAUSES OF DYSPNEA GROUPED BY PHYSIOLOGICAL MECHANISM*

Increased respiratory drive—increased afferent input to respiratory centers
Stimulation of pulmonary receptors (irritant, mechanical, vascular) [†]
Interstitial lung disease
Pleural effusion (compressive atelectasis)
Pulmonary vascular disease (e.g., thromboembolism, idiopathic pulmonary hypertension)
Congestive heart failure
Stimulation of chemoreceptors
Conditions leading to acute hypoxemia, hypercapnia, and/or acidemia
Impaired gas exchange, e.g., asthma, pulmonary embolism, pneumonia, heart failure [‡]
Environmental hypoxia, e.g., altitude, contained space with fire
Conditions leading to increased dead space and/or acute hypercapnia
Impaired gas exchange, e.g., acute, severe asthma, exacerbations of COPD, severe pulmonary edema
Impaired ventilatory pump (<i>see below</i>), e.g., muscle weakness, airflow obstruction
Metabolic acidosis
Renal disease (renal failure, renal tubular acidosis)
Decreased oxygen carrying capacity, e.g., anemia
Decreased release of oxygen to tissues, e.g., hemoglobinopathy
Decreased cardiac output
Pregnancy
Behavioral factors
Hyperventilation syndrome, anxiety disorders, panic attacks
Impaired ventilatory mechanics—reduced afferent feedback for a given efferent output (corollary discharge of motor command)
Airflow obstruction (includes increased resistive load from narrowing of airways and increased elastic load from hyperinflation)
Asthma, COPD, laryngospasm, aspiration of foreign body, bronchitis
Muscle weakness
Myasthenia gravis, Guillain-Barre, spinal cord injury, myopathy, post-poliomyelitis syndrome
Decreased compliance of the chest wall
Severe kyphoscoliosis, obesity, pleural effusion

This adapted table was published in Saunders, Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE, Murray JF, Nadel JA, Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, Copyright Elsevier 2012. This permission is granted for non-exclusive world rights in all languages. Reproduction of this material is granted for the purpose for which permission is hereby given.

* In most cardiopulmonary disease states, a combination of increased respiratory drive and impaired mechanics will be present.

[†] These conditions probably produce dyspnea by a combination of increased ventilatory drive and primary sensory input from the receptors.

[‡] Heart failure includes both systolic and diastolic dysfunction. Systolic dysfunction may produce dyspnea at rest and with activity. Diastolic dysfunction typically leads to symptoms primarily with exercise. In addition to the mechanisms noted above, systolic heart failure may also produce dyspnea via metaboreceptors; these are receptors that are postulated to lie in muscles and that are stimulated by changes in the metabolic milieu of the tissue that result when oxygen delivery does not meet oxygen demand.

Cardiopulmonary exercise tests can be particularly helpful in the evaluation of patients in whom an initial evaluation is unrevealing or patients in whom multiple problems may contribute to dyspnea (199). Identifying nonrespiratory causes of exercise limitation (e.g., leg discomfort, fatigue, or weakness) is important, because they often coexist with breathing discomfort.

For patients with advanced cardiac or pulmonary disease, a recent clinical consensus statement recommended that the intensity of breathlessness be rated by the patient on a regular basis and routinely documented in the patient's medical record (204). Such ratings can be used to guide interdisciplinary care and clinical management in much the same manner as pain ratings are used. Moreover, it was recommended that the distress associated with dyspnea should be assessed along with its perceived meaning and any unmet needs associated with the symptom (204). However, the statement did not recommend any specific rating tool over any other.

There are relatively few blood tests that are necessary in the initial evaluation of the patient with dyspnea. A check of the hematocrit or hemoglobin is important to exclude occult anemia. Reduced oxygen-carrying capacity of the blood is associated with exertional dyspnea and may be an explanation for worsening dyspnea in patients with underlying cardiopulmonary disease. Arterial blood gas measurements may be of value in managing severe, underlying cardiopulmonary disease (e.g., respiratory failure, acute respiratory distress syndrome), but their value is limited in the assessment of dyspnea in patients who are stable.

The D-dimer is a component of the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism (205). As with many screening

tests, the sensitivity of D-dimer is much greater than its specificity, and its positive predictive value is poor. Thus, its primary value is in rapid identification of patients with low probability of pulmonary embolism, particularly in outpatient settings. There is evidence that its negative predictive value is poor in hospitalized patients, especially after several days of hospitalization, or in patients older than 60 years of age (206).

For patients with acute dyspnea, especially those who come to an emergency department with dyspnea of new onset or uncertain etiology, B-type natriuretic peptide (BNP) or its N-terminal prohormone precursor (NTproBNP) may help in evaluating the possibility of heart failure as the cause of dyspnea. This can expedite evaluation and initiation of appropriate treatment and may contribute to reduced costs and length of stay for those who require hospitalization (207, 208). Routine use of BNP in all patients presenting with acute dyspnea is not recommended (209), especially when admission is highly likely in any event (209). In acute care settings such as an ED, the sensitivity of BNP or NTproBNP is substantially higher than its specificity, and its utility is greatest for ruling out heart failure as a cause of acute dyspnea in patients with a low to intermediate pretest probability of heart failure (210, 211). The utility of serial BNP testing in inpatients or outpatients with known heart failure is uncertain (212–215).

Treatment

In approaching any patient with dyspnea, the initial focus should be on optimizing treatment of the patient's underlying disease, such as

the inhaled bronchodilator and corticosteroid regimens of patients with asthma or diuretics and afterload reduction in patients with heart failure. The discussion that follows assumes that treatment of the underlying condition has been optimized (212–219).

In recent years, there have been significant advances in our understanding of the pathophysiology of dyspnea. Unfortunately, our improved understanding of dyspnea, as outlined in this section, has translated to only modest improvements in our ability to bring relief to symptomatic patients. There are currently no FDA-approved treatments for dyspnea *per se* (as opposed to approval for treatment of diseases in which dyspnea may be a prominent symptom), and even when evidence of efficacy exists, the magnitude of the benefit is variable.

Oxygen. Although supplemental oxygen improves mortality in chronically hypoxemic patients with COPD, there are conflicting data about its ability to relieve breathlessness (220–224). A beneficial effect of oxygen could be related to changes in chemoreceptor stimulation, the resulting changes in breathing pattern (225, 226), and/or stimulation of receptors related to gas flow through the upper airway (227, 228). Thus, symptomatic benefit may not be confined to patients who meet Medicare guidelines for supplemental oxygen (225, 229). Oxygen therapy may be useful for patients with advanced heart or lung disease, in particular those who are hypoxemic at rest or with minimal activity (204, 212, 213, 224, 230).

Heliox. As a result of their decreased density, helium-containing gas mixtures reduce the resistance to airflow, which in turn may decrease the work of breathing, reduce the severity of hyperinflation, increase exercise capacity, and decrease dyspnea in patients with obstructive lung disease (231–233). A single study suggests a beneficial effect in patients with lung cancer, although all the patients in the study had coexistent airflow obstruction (234). To date, no study has addressed the effect of long-term heliox use.

Pharmacologic therapy. Opioids have been the most widely studied agent in the treatment of dyspnea (204, 230, 235). Short-term administration reduces breathlessness in patients with a variety of conditions, including advanced COPD (236, 237), interstitial lung disease (238), cancer (239), and chronic heart failure (240). However, evidence of long-term efficacy is limited and conflicting (241, 242). Opioids are associated with frequent side effects (241, 243), particularly constipation, but clinically significant respiratory depression is uncommon with the doses used to treat dyspnea, even in elderly patients (244, 245). Randomized controlled trials have not found nebulized opioids to be associated with fewer side effects than oral or parenteral opioids (246). Recent evidence-based clinical guidelines (230, 247) recommend that opioids be considered on an individualized basis for palliation of unrelieved dyspnea in patients with advanced cardiopulmonary disease despite otherwise adequate treatment of the underlying disease, with due consideration to patient history, comorbid conditions, and risk for respiratory depression (204, 248).

Nebulized furosemide has been investigated as a novel pharmacologic approach to the treatment of dyspnea. Inhaled furosemide decreases breathlessness induced in normal volunteers (55, 109); the mechanism of the effect is uncertain, but may be mediated by vagal afferents (110). The majority of clinical studies have focused on patients with asthma, and the applicability of those findings to patients with other disorders is uncertain. Two small studies in patients with COPD showed a reduction in dyspnea during constant load exercise (108, 249). A recent small randomized trial in patients with cancer showed no evidence of benefit (250). The role of nebulized furosemide warrants further study, but there are currently insufficient data to support its use in the treatment of dyspnea.

A number of other pharmacologic agents, including anxiolytics (251–253), antidepressants (254), phenothiazines (237, 255), indomethacin (256, 257), inhaled topical anesthetics (258, 259), nitrous oxide (260), and sodium bicarbonate (261), have been found to be ineffective or lack sufficient data to recommend their use (247).

Pulmonary rehabilitation. Pulmonary rehabilitation is an integral component of the management of patients with chronic lung disease (262, 263). Among the beneficial effects of pulmonary rehabilitation are a reduction in exertional dyspnea during exercise and improved exercise tolerance (262–266), as well as decreases in self-reported dyspnea with activity. The main component of pulmonary rehabilitation responsible for these improvements is exercise (33, 265, 267, 268), but it is less clear whether mechanisms leading to improvement in dyspnea are mainly due to improvements in conditioning, in pacing of activities, desensitization to respiratory sensations or affective distress, or a combination of those effects. Evidence that other components of pulmonary rehabilitation (e.g., education to improve inhaler technique or adherence with medications, pacing activities, or breathing techniques) ameliorate dyspnea independent of exercise is inconsistent, but it is likely that individual characteristics (e.g., motivation) are relevant.

In COPD, pulmonary rehabilitation may result in decreased ventilatory requirements and respiratory rate during ambulation, thereby decreasing risk for developing dynamic hyperinflation. There is evidence that patients with COPD who undergo 6 weeks of exercise training experience comparable small decreases in dyspnea intensity, regardless of whether or not they demonstrate improved exercise capacity (269).

Systematic reviews of randomized trials of inspiratory muscle training (IMT) have shown some reduction of dyspnea intensity and impact in COPD (270), but not in cystic fibrosis (271). However, the number and sample sizes of included trials was small in both reviews (270, 271). A recent evidence-based clinical practice guideline stated that there was insufficient evidence to recommend IMT as a routine component of pulmonary rehabilitation, but that IMT could “be considered in selected patients with COPD who have decreased inspiratory muscle strength and breathlessness despite receiving optimal medical therapy” (262). There also is some evidence that pursed-lip breathing may relieve dyspnea in advanced COPD (247).

Other nonpharmacological approaches. A number of other strategies have been investigated for their potential role in the relief of breathlessness. Several small studies have shown that chest wall vibration reduces dyspnea in patients with COPD (272–275). However, the timing and site of application of the vibratory stimulus are important variables, and to date there is no commercially available device for delivering chest wall vibration.

Patients with dyspnea often report that movement of cool air reduces breathlessness, and laboratory studies have shown that cold air directed on the face decreases dyspnea induced in healthy individuals (276). However, no large clinical trial has examined the use of fans and/or cool airflow for the relief of dyspnea in patients (247). One small, randomized crossover trial in patients with a variety of disorders demonstrated a small, statistically significant reduction in breathlessness with facial stimulation (277).

Increased respiratory muscle effort, associated with high ventilatory demand relative to respiratory muscle capacity, may contribute to dyspnea in many patients with chronic respiratory disease. By reducing the demand on the respiratory muscles, noninvasive ventilation (NIV) might reduce dyspnea. However, few studies of NIV have used dyspnea as an endpoint. Two studies examining long-term nocturnal use of NIV in

patients with severe COPD reported significant improvements in dyspnea ratings (278, 279); whether NIV would have similar effects in patients with other forms of chronic pulmonary or cardiac disease is unknown. The use of NIV during exercise decreases dyspnea and increases exercise tolerance (280, 281), which may facilitate patients' participation in pulmonary rehabilitation.

Alternative and complementary medicine. There are minimal data about the effectiveness of alternative and complementary medicine in relieving breathlessness (247). In two small studies in patients with COPD, acupuncture was associated with a significant reduction in breathlessness (282, 283). However, a third study reported no benefit (284), and no benefit was found in a recent study of patients with advanced cancer (285). A related technique, acupressure, led to improvements in dyspnea in patients with COPD (286, 287), but the studies were uncontrolled trials involving only a very small number of subjects. A recent pilot study of yoga training in patients with COPD demonstrated small improvements in dyspnea that were not statistically significant (288). A randomized trial comparing an 8-week intervention combining mindfulness-based stress reduction and relaxation techniques with an attention-control support group found no significant or clinically meaningful differences in dyspnea during a 6-minute-walk test (289). Thus, there are currently insufficient data to recommend acupuncture, acupressure, mindfulness treatment, or yoga for the relief of breathlessness (247).

RESEARCH PRIORITIES

Throughout this Statement, we have chosen to consider the problem of dyspnea in a broad context rather than focus on issues pertinent to specific diseases, which are addressed at length in other reviews and related consensus documents. Similarly, our recommendations regarding research priorities for dyspnea also address large themes, which are applicable to dyspnea research regardless of the underlying disease process.

1. *New treatments and larger clinical trials.* There have been many advances in the understanding of dyspnea mechanisms since the publication of the 1999 consensus statement, but these have not yet translated into improved therapies. The field is plagued by studies involving small numbers of patients (290) in what are often uncontrolled (or poorly controlled, e.g., not blinded) trials. In particular, there are still no drugs for which relief of dyspnea is an approved indication; rather, drugs are approved for the treatment of diseases in which dyspnea is a prominent symptom. We recommend that research be directed to the development and testing of therapies specifically aimed at underlying mechanisms of dyspnea, and that funding be made available to support large-scale, multi-institutional investigations.
2. There are far more instruments for measuring dyspnea than there are treatments. This profusion of measures makes it very difficult to compare results across studies and draw evidence-based conclusions. In addition, there is a pressing need for one or more dyspnea measures to be adequately validated as patient-reported outcomes for use as endpoints in clinical trials. Recent guidance on developing patient-reported outcome measures offers grounds for cautious optimism in this area (291). In addition, more effort needs to be directed toward validating translations of existing measures. When new measures are proposed, investigators should provide a clear justification of the reasons why they are needed; specifically, what

aspect of dyspnea (e.g., sensory-perceptual, affective distress, etc.) or what patient population will be assessed better with the new instrument than with existing measures? Recent work on developing an observational respiratory distress rating for palliative care patients who are unable to self-report provides an example of such justification (19, 20, 23).

3. Further research is needed in the areas of neuromodulation, neuroimaging, and central processing of dyspneic sensations and associated unpleasantness and affective distress. There is a need for more rigorously designed and evaluated clinical-translational studies in these areas.
4. Finally, more than at any time in the past, there is a need for interdisciplinary approaches to research into dyspnea mechanisms and treatments that will accelerate translation of research findings into clinical practice. It is still too often the case that studies of dyspnea mechanisms and treatments are siloed by disease or by specialty or disciplinary focus. Studies of treatments such as pulmonary or cardiac rehabilitation, for example, as well as behavioral treatments that have the potential to be relevant to multiple conditions, have tended to be limited to a particular diagnosis or specialty. Given the difficulty of controlling dyspnea in many patients with chronic medical problems, we encourage increased communication and collaboration between medical and palliative care specialists and among clinicians and researchers across other specialties and disciplines.

CONCLUSION

Since the publication of the original ATS consensus statement in 1999, there has been substantial progress in research into mechanisms of dyspnea. However, there has been little progress in treatment of dyspnea. Despite advances in the therapy of a number of cardiopulmonary disorders, there are millions of patients who are severely disabled by breathlessness. Efforts to cure disease are the focus of much biomedical research and tend to grab the public's attention. However, the duty to alleviate suffering must remain a top priority. It is our hope that this document summarizes the progress that has been made and what remains to be done to allow our patients to enjoy one of our most primal needs—breathing.

This statement was prepared by an *ad hoc* subcommittee of the ATS Nursing Assembly and the Clinical Problems Assembly.

Members of the subcommittee:

MARK B. PARSHALL, PH.D., RN (Co-Chair)
 RICHARD M. SCHWARTZSTEIN, M.D. (Co-Chair)
 LEWIS ADAMS, PH.D.
 ROBERT B. BANZETT, PH.D.
 JEAN BOURBEAU, M.D.
 PETER M. CALVERLEY, M.D.
 AUDREY G. GIFT, PH.D., RN
 ANDREW HARVER, PH.D.
 SUZANNE C. LAREAU, RN, M.S.
 DONALD A. MAHLER, M.D.
 HAROLD L. MANNING, M.D.
 PAULA M. MEEK, PH.D., RN
 DENIS E. O'DONNELL, M.D.

Author Disclosures: M.B.P., L.A., R.B.B., H.L.M., A.G.G., A.H., and P.M.M. reported they had no commercial interests or noncommercial, nongovernmental support relevant to subject matter. R.M.S. reported a conference grant from the Josiah Macy Foundation (\$10,000–49,999). J.B. reported noncommercial, nongovernmental

support for the Living Well with COPD program (up to \$1,000). P.M.C. reported consultancies with Astra Zeneca (\$1,001–5,000), Chiesi (\$5,001–10,000), and Pfizer (\$5,001–10,000), and served on an advisory committee of GlaxoSmithKline (\$5,001–10,000); he received lecture fees from Altana (\$1,001–5,000) and GlaxoSmithKline (\$10,001–50,000), and commercial support of research from Boehringer Ingelheim (\$10,001–50,000), GlaxoSmithKline (\$50,001–100,000), and Nycomed (\$10,001–50,000); he received noncommercial, nongovernmental support of research from the Wellcome Trust (\$100,001+). S.C.L. was a consultant to Boehringer Ingelheim (\$1,001–5,000), and received lecture fees (up to \$1,000) and commercial support of research (\$1,001–5,000) from Boehringer Ingelheim. D.A.M. reported consultancies with Boehringer Ingelheim (\$1,001–5,000), Deep Breeze (\$1,001–5,000), GlaxoSmithKline (\$1,001–5,000), Novartis (\$1,001–5,000), and Sunovion (\$1,001–5,000); he served on advisory committees of Boehringer Ingelheim (\$1,001–5,000), Deep Breeze (\$1,001–5,000), Forest (\$1,001–5,000), GlaxoSmithKline (\$5,001–10,000), and Novartis (\$5,001–10,000); he reported lecture fees from Advanced Health Media (\$10,001–50,000) and commercial support of research from Boehringer Ingelheim (\$50,001–100,000), GlaxoSmithKline (\$100,001+), Novartis (\$100,001+), and Sepracor (\$10,001–50,000). D.E.O'D. reported consultancies with Boehringer Ingelheim (\$1,000–9,999), GlaxoSmithKline (\$1,000–9,999), and Nycomed (\$1,000–9,999); he served on an advisory committee of Boehringer Ingelheim (\$1,000–9,999), and received lecture fees from Boehringer Ingelheim (\$1,000–9,999), GlaxoSmithKline (\$1,000–9,999), Nycomed (\$1,000–9,999), and Pfizer (\$1,000–9,999); he received commercial support of research from Boehringer Ingelheim (\$100,000+), GlaxoSmithKline (\$100,000+), and Nycomed (\$100,000+).

Acknowledgment: The subcommittee acknowledges Virginia Carrieri-Kohlman, Ph.D., RN, FAAN, and the officers and membership of the ATS Nursing Assembly for their support and encouragement. They are grateful to Dr. Karleyton C. Evans for Figure 1 and to the American Physiological Society for permission to use it. The subcommittee also thanks Ms. Anne Mattarella of the University of New Mexico College of Nursing for invaluable assistance with technical editing, and Ms. Judy Corn of the American Thoracic Society for guidance on ATS documents policies.

References

- Desbiens NA, Mueller-Rizner N, Connors AF, Wenger NS. The relationship of nausea and dyspnea to pain in seriously ill patients. *Pain* 1997;71:149–156.
- Hammond EC. Some preliminary findings on physical complaints from a prospective study of 1,064,004 men and women. *Am J Public Health Nations Health* 1964;54:11–23.
- Kroenke K, Arrington ME, Mangelsdorff AD. The prevalence of symptoms in medical outpatients and the adequacy of therapy. *Arch Intern Med* 1990;150:1685–1689.
- Frostad A, Soyseth V, Andersen A, Gulsvik A. Respiratory symptoms as predictors of all-cause mortality in an urban community: a 30-year follow-up. *J Intern Med* 2006;259:520–529.
- Bowden J, To T, Abernethy A, Currow D. Predictors of chronic breathlessness: a large population study. *BMC Public Health* 2011;11:33.
- Currow DC, Plummer JL, Crockett A, Abernethy AP. A community population survey of prevalence and severity of dyspnea in adults. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:533–545.
- Hawthorne VM, Watt GC, Hart CL, Hole DJ, Smith GD, Gillis CR. Cardiorespiratory disease in men and women in urban Scotland: baseline characteristics of the Renfrew/Paisley (midspan) study population. *Scott Med J* 1995;40:102–107.
- Shin C, Lee S, Abbott R, Kim J, Lee S, In K, Kimm K. Relationships between respiratory symptoms and FEV₁ in men and women with normal lung function: The Korean Health and Genome Study. *Lung* 2005;183:301–309.
- Ho SF, O'Mahony MS, Steward JA, Breay P, Buchalter M, Burr ML. Dyspnoea and quality of life in older people at home. *Age Ageing* 2001;30:155–159.
- Nawar EW, Niska RW, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 emergency department summary. *Adv Data* 2007;1–32.
- Niska R, Bhuiya F, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 emergency department summary. *Natl Health Stat Report* 2010;1–31.
- American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:321–340.
- Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005; 128:3810–3816.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005–1012.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434–1440.
- Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med* 2005;353:1889–1898.
- Pang PS, Cleland JGF, Teerlink JR, Collins SP, Lindsell CJ, Sopko G, Peacock WF, Fonarow GC, Aldeen AZ, Kirk JD, et al. A proposal to standardize dyspnoea measurement in clinical trials of acute heart failure syndromes: the need for a uniform approach. *Eur Heart J* 2008;29:816–824.
- Mebazaa A, Pang PS, Tavares M, Collins SP, Storrow AB, Laribi S, Andre S, Mark Courtney D, Hasa J, Spinar J, et al. The impact of early standard therapy on dyspnoea in patients with acute heart failure: the URGENT-dyspnoea study. *Eur Heart J* 2010;31:832–841.
- Campbell ML. Psychometric testing of a respiratory distress observation scale. *J Palliat Med* 2008;11:44–50.
- Campbell ML. Respiratory distress: a model of responses and behaviors to an asphyxial threat for patients who are unable to self-report. *Heart Lung* 2008;37:54–60.
- Lush MT, Janson-Bjerkie S, Carrieri VK, Lovejoy N. Dyspnea in the ventilator-assisted patient. *Heart Lung* 1988;17:528–535.
- Schwartzstein RM, Gold DR. Dyspnea in overweight children: is it asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1319–1320.
- Campbell ML, Templin T, Walch J. A respiratory distress observation scale for patients unable to self-report dyspnea. *J Palliat Med* 2010; 13:285–290.
- Widdicombe J. Lung afferent activity: implications for respiratory sensation. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;167:2–8.
- Lee LY. Respiratory sensations evoked by activation of bronchopulmonary c-fibers. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;167:26–35.
- Udem BJ, Nassenstein C. Airway nerves and dyspnea associated with inflammatory airway disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;167:36–44.
- Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1009–1014.
- Williams M, Garrard A, Cafarella P, Petkov J, Frith P. Quality of recalled dyspnoea is different from exercise-induced dyspnoea: an experimental study. *Aust J Physiother* 2009;55:177–183.
- Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness: use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:826–832.
- Killian KJ, Watson R, Otis J, St. Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:490–496.
- O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:109–115.
- O'Donnell DE, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with interstitial lung disease. *J Appl Physiol* 1998;84:2000–2009.
- Sassi-Damborn DE, Eakin EG, Ries AL, Kaplan RM. Treatment of dyspnea in COPD. *Chest* 1995;107:724–729.
- Kunik ME, Roundy K, Veazey C, Soucek J, Richardson P, Wray NP, Stanley MA. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005;127:1205–1211.
- Williams M, Cafarella P, Olds T, Petkov J, Frith P. Affective descriptors of the sensation of breathlessness are more highly associated with severity of impairment than physical descriptors in people with COPD. *Chest* 2010;138:315–322.
- Mahler DA, Harver A, Lentine T, Scott JA, Beck K, Schwartzstein RM. Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1357–1363.
- Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Lahive K, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1021–1027.

38. Harver A, Mahler DA, Schwartzstein RM, Baird JC. Descriptors of breathlessness in healthy individuals: distinct and separable constructs. *Chest* 2000;118:679–690.
39. Eldridge FL, Chen Z. Respiratory sensations: a neurophysiological perspective. In: Adams L, Guz A, editors. *Respiratory sensation*, 1st ed. New York: Marcel Dekker; 1996. pp. 19–68.
40. Shea SA, Banzett RB, Lansing RW. Respiratory sensations and their role in the control of breathing. In: Dempsey J, Pack A, editors. *Regulation of breathing*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1995. p. 1219.
41. Cunningham D, Robbins P, Wolff C. Integration of respiratory responses to changes in alveolar partial pressures of CO₂ and O₂ and in arterial pH. In: Cherniack NS, Widdicombe JG, editors. *Handbook of physiology*, section 3: The respiratory system, vol II: Control of breathing, part 2. Washington, DC: American Physiological Society; 1986. pp. 475–528.
42. Gandevia SC. Roles for perceived voluntary commands in motor control. *Trends Neurosci* 1987;10:81–85.
43. McCloskey D. Corollary discharges: motor commands and perception. In: Brooks VB, editor. *Handbook of physiology*: Section 1: The nervous system; vol II: Motor control, part 2. Washington, D.C.: American Physiological Society; 1981. pp. 1415–1447.
44. Matthews PBC. Where does Sherrington's "muscular sense" originate? Muscles, joints, corollary discharges? *Annu Rev Neurosci* 1982;5:189–218.
45. Altose M, Cherniack N, Fishman AP. Respiratory sensations and dyspnea. *J Appl Physiol* 1985;58:1051–1054.
46. Banzett RB, Lansing RW, Brown R, Topulos GP, Yager D, Steele SM, Londoño B, Loring SH, Reid MB, Adams L, et al. 'Air hunger' from increased PCO₂ persists after complete neuromuscular block in humans. *Respir Physiol* 1990;81:1–17.
47. Banzett RB, Lansing RW, Reid MB, Adams L, Brown R. 'Air hunger' arising from increased PCO₂ in mechanically ventilated quadriplegics. *Respir Physiol* 1989;76:53–67.
48. Gandevia SC, Killian K, McKenzie DK, Crawford M, Allen GM, Gorman RB, Hales JP. Respiratory sensations, cardiovascular control, kinaesthesia and transcranial stimulation during paralysis in humans. *J Physiol* 1993;470:85–107.
49. Gandevia SC, Macefield G. Projection of low-threshold afferents from human intercostal muscles to the cerebral cortex. *Respir Physiol* 1989;77:203–214.
50. el-Manshawi A, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Breathlessness during exercise with and without resistive loading. *J Appl Physiol* 1986;61:896–905.
51. Cole J. *Pride and a daily marathon*. Cambridge, MA: MIT Press; 1995.
52. Jensen D, Ofir D, O'Donnell DE. Effects of pregnancy, obesity and aging on the intensity of perceived breathlessness during exercise in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;167:87–100.
53. Scano G, Innocenti-Bruni G, Stendardi L. Do obstructive and restrictive lung diseases share common underlying mechanisms of breathlessness? *Respir Med* 2010;104:925–933.
54. Killian KJ, Gandevia SC, Summers E, Campbell EJ. Effect of increased lung volume on perception of breathlessness, effort, and tension. *J Appl Physiol* 1984;57:686–691.
55. Nishino T, Ide T, Sudo T, Sato J. Inhaled furosemide greatly alleviates the sensation of experimentally induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1963–1967.
56. Lane R, Adams L, Guz A. Is low-level respiratory resistive loading during exercise perceived as breathlessness? *Clin Sci* 1987;73:627–634.
57. Chapman KR, Rebeck AS. Inspiratory and expiratory resistive loading as a model of dyspnea in asthma. *Respiration* 1983;44:425–432.
58. Lansing RW, Im BS, Thwing JI, Legedza AT, Banzett RB. The perception of respiratory work and effort can be independent of the perception of air hunger. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1690–1696.
59. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:892–898.
60. Campbell EJM, Gandevia SC, Killian KJ, Mahutte CK, Rigg JRA. Changes in the perception of inspiratory resistive loads during partial curarization. *J Physiol* 1980;309:93–100.
61. Moosavi SH, Topulos GP, Hafer A, Lansing RW, Adams L, Brown R, Banzett RB. Acute partial paralysis alters perceptions of air hunger, work and effort at constant P(CO₂) and V(E). *Respir Physiol* 2000;122:45–60.
62. Remmers JE, Brooks J, Tenney SM. Effect of controlled ventilation on the tolerable limit of hypercapnia. *Respir Physiol* 1968;4:78–90.
63. Gandevia SC, Killian KJ, Campbell EJ. The effect of respiratory muscle fatigue on respiratory sensations. *Clin Sci* 1981;60:463–466.
64. Lansing RW, Banzett RB. What do paralyzed awake humans feel when they attempt to move? *J Mot Behav* 1993;25:309–313.
65. Loughheed MD, Fisher T, O'Donnell DE. Dynamic hyperinflation during bronchoconstriction in asthma: Implications for symptom perception. *Chest* 2006;130:1072–1081.
66. Loughheed MD, Flannery J, Webb KA, O'Donnell DE. Respiratory sensation and ventilatory mechanics during induced bronchoconstriction in spontaneously breathing low cervical quadriplegia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:370–376.
67. Moy ML, Lantin ML, Harver A, Schwartzstein RM. Language of dyspnea in assessment of patients with acute asthma treated with nebulized albuterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:749–753.
68. Moy ML, Weiss JW, Sparrow D, Israel E, Schwartzstein RM. Quality of dyspnea in bronchoconstriction differs from external resistive loads. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:451–455.
69. Harver A, Schwartzstein RM, Kotses H, Humphries CT, Schmalig KB, Mullin ML. Descriptors of breathlessness in children with persistent asthma. *Chest* 2011;139:832–838.
70. Loughheed MD, Lam M, Forkert L, Webb KA, O'Donnell DE. Breathlessness during acute bronchoconstriction in asthma: pathophysiological mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1452–1459.
71. Petit JM, Delhez L. Some recent experimental data on the origin of dyspnea and ventilatory regulation in asthmatics [in French]. *Acta Tuberc Pneumol Belg* 1970;61:169–186.
72. Marks GB, Yates DH, Sist M, Ceyhan B, De Campos M, Scott DM, Barnes PJ. Respiratory sensation during bronchial challenge testing with methacholine, sodium metabisulphite, and adenosine monophosphate. *Thorax* 1996;51:793–798.
73. Laveneziana P, Lotti P, Coli C, Binazzi B, Chiti L, Stendardi L, Duranti R, Scano G. Mechanisms of dyspnoea and its language in patients with asthma. *Eur Respir J* 2006;27:742–747.
74. Binks AP, Moosavi SH, Banzett RB, Schwartzstein RM. "Tightness" sensation of asthma does not arise from the work of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:78–82.
75. Campbell EJM, Howell JBL. The sensation of breathlessness. *Br Med Bull* 1963;19:36–40.
76. Schwartzstein R, Manning H, Weiss J, Weinberger S. Dyspnea: a sensory experience. *Lung* 1990;168:185–199.
77. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1351–1357.
78. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995;333:1547–1553.
79. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* 2008;105:753–755.
80. O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, Laveneziana P, Jensen D. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;167:116–132.
81. Wright GW, Branscomb BV. The origin of the sensations of dyspnea? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1955;66:116–125.
82. Harty HR, Corfield DR, Schwartzstein RM, Adams L. External thoracic restriction, respiratory sensation, and ventilation during exercise in men. *J Appl Physiol* 1999;86:1142–1150.
83. O'Donnell DE, Hong HH, Webb KA. Respiratory sensation during chest wall restriction and dead space loading in exercising men. *J Appl Physiol* 2000;88:1859–1869.
84. Moosavi SH, Golestanian E, Binks AP, Lansing RW, Brown R, Banzett RB. Hypoxic and hypercapnic drives to breathe generate equivalent levels of air hunger in humans. *J Appl Physiol* 2003;94:141–154.
85. O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol* 2006;101:1025–1035.
86. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1557–1565.
87. O'Donnell DE, Revell SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770–777.

88. Rock LK, Schwartzstein RM. Mechanisms of dyspnea in chronic lung disease. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007;1:102-108.
89. Lane R, Adams L, Guz A. The effects of hypoxia and hypercapnia on perceived breathlessness during exercise in humans. *J Physiol* 1990; 428:579-593.
90. Lane R, Adams L. Metabolic acidosis and breathlessness during exercise and hypercapnia in man. *J Physiol* 1993;461:47-61.
91. Dempsey JA, Forster HV, Ainsworth DM. Regulation of hyperpnea, hyperventilation, and respiratory muscle recruitment during exercise. In: Dempsey J, Pack A, editors. Regulation of breathing, 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1995. pp. 1065-1134.
92. Mitchell GS, Babb TG. Layers of exercise hyperpnea: modulation and plasticity. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;151:251-266.
93. Adams L, Lane R, Shea SA, Cockcroft A, Guz A. Breathlessness during different forms of ventilatory stimulation: a study of mechanisms in normal subjects and respiratory patients. *Clin Sci* 1985;69:663-672.
94. Chen Z, Eldridge FL, Wagner PG. Respiratory-associated thalamic activity is related to level of respiratory drive. *Respir Physiol* 1992; 90:99-113.
95. Ramsay SC, Adams L, Murphy K, Corfield DR, Grootoonk S, Bailey DL, Frackowiak RS, Guz A. Regional cerebral blood flow during volitional expiration in man: a comparison with volitional inspiration. *J Physiol* 1993;461:85-101.
96. Colebatch JG, Adams L, Murphy K, Martin AJ, Lammertsma AA, Tochon-Danguy HJ, Clark JC, Friston KJ, Guz A. Regional cerebral blood flow during volitional breathing in man. *J Physiol* 1991;443:91-103.
97. Banzett RB, Pedersen SH, Schwartzstein RM, Lansing RW. The affective dimension of laboratory dyspnea: air hunger is more unpleasant than work/effort. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1384-1390.
98. Flume PA, Eldridge FL, Edwards LJ. Role of vagal input in the relief of the distress of breathholding: Normals vs. Pts. With double lung transplants. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:A550.
99. Hill L, Flack F. The effect of excess of carbon dioxide and of want of oxygen upon the respiration and the circulation. *J Physiol* 1908;37: 77-111.
100. Manning HL, Shea SA, Schwartzstein RM, Lansing RW, Brown R, Banzett RB. Reduced tidal volume increases 'air hunger' at fixed PCO_2 in ventilated quadriplegics. *Respir Physiol* 1992;90:19-30.
101. Opie L, Smith A, Spalding J. Conscious appreciation of the effects produced by independent changes of ventilation volume and of end-tidal PCO_2 in paralysed patients. *J Physiol* 1959;149:494-499.
102. Flume PA, Eldridge FL, Edwards LJ, Houser LM. Relief of distress of breathholding: separate effects of expiration and inspiration. *Respir Physiol* 1995;101:41-46.
103. Flume PA, Eldridge FL, Edwards LJ, Mattison LE. Relief of the 'air hunger' of breathholding: a role for pulmonary stretch receptors. *Respir Physiol* 1996;103:221-232.
104. Tryfon S, Kontakiotis T, Mavrofridis E, Patakas D. Hering-Breuer reflex in normal adults and in patients with chronic obstructive pulmonary disease and interstitial fibrosis. *Respiration* 2001;68:140-144.
105. Eldridge FL, Chen Z. Respiratory-associated rhythmic firing of midbrain neurons is modulated by vagal input. *Respir Physiol* 1992;90:31-46.
106. Fowler WS. Breaking point of breath-holding. *J Appl Physiol* 1954;6: 539-545.
107. Flume PA, Eldridge FL, Edwards LJ, Houser LM. The Fowler breathholding study revisited: continuous rating of respiratory sensation. *Respir Physiol* 1994;95:53-66.
108. Jensen D, Amjadi K, Harris-McAllister V, Webb KA, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnoea relief and improved exercise endurance after furosemide inhalation in COPD. *Thorax* 2008;63:606-613.
109. Moosavi SH, Binks AP, Lansing RW, Topulos GP, Banzett RB, Schwartzstein RM. Effect of inhaled furosemide on air hunger induced in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;156:1-8.
110. Sudo T, Hayashi F, Nishino T. Responses of tracheobronchial receptors to inhaled furosemide in anesthetized rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:971-975.
111. Harty HR, Mummery CJ, Adams L, Banzett RB, Wright IG, Banner NR, Yacoub MH, Guz A. Ventilatory relief of the sensation of the urge to breathe in humans: are pulmonary receptors important? *J Physiol* 1996;490:805-815.
112. Butler JE, Anand A, Crawford MR, Glanville AR, McKenzie DK, Paintal AS, Taylor JL, Gandevia SC. Changes in respiratory sensations induced by lobeline after human bilateral lung transplantation. *J Physiol* 2001;534:583-593.
113. Smith J, Albert P, Bertella E, Lester J, Jack S, Calverley P. Qualitative aspects of breathlessness in health and disease. *Thorax* 2009;64:713-718.
114. Parshall MB. Psychometric characteristics of dyspnea descriptor ratings in emergency department patients with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Res Nurs Health* 2002;25:331-344.
115. Banzett RB, Lansing RW, Evans KC, Shea SA. Stimulus-response characteristics of CO_2 -induced air hunger in normal subjects. *Respir Physiol* 1996;103:19-31.
116. Parshall MB, Welsh JD, Brockopp DY, Heiser RM, Schooler MP, Cassidy KB. Reliability and validity of dyspnea sensory quality descriptors in heart failure patients treated in an emergency department. *Heart Lung* 2001;30:57-65.
117. Smoller J, Pollack M, Otto M, Rosenbaum J, Kradin R. Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease: theoretical and clinical considerations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:6-17.
118. Nardi AE, Freire RC, Zin WA. Panic disorder and control of breathing. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;167:133-143.
119. Perna G, Caldirola D, Namia C, Cucchi M, Vanni G, Bellodi L. Language of dyspnea in panic disorder. *Depress Anxiety* 2004;20:32-38.
120. Rassovsky Y, Abrams K, Kushner MG. Suffocation and respiratory responses to carbon dioxide and breath holding challenges in individuals with panic disorder. *J Psychosom Res* 2006;60:291-298.
121. Brenes GAP. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment. *Psychosom Med* 2003;65:963-970.
122. Giardino ND, Curtis JL, Abelson JL, King AP, Pamp B, Liberzon I, Martinez FJ. The impact of panic disorder on interoception and dyspnea reports in chronic obstructive pulmonary disease. *Biol Psychol* 2010;84:142-146.
123. Moore MC, Zebb BJ. The catastrophic misinterpretation of physiological distress. *Behav Res Ther* 1999;37:1105-1118.
124. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000;157:493-505.
125. Parshall MB, Carle AC, Ice U, Taylor R, Powers J. Validation of a 3-factor measurement model of dyspnea in hospitalized adults with heart failure. *Heart Lung* 2012;44:44-56.
126. Paintal AS. Sensations from J receptors. *News Physiol Sci* 1995;10:238-243.
127. Dehghani GA, Parvizi MR, Sharif-Kazemi MB, Raj H, Anand A, Paintal AS. Presence of lobeline-like sensations in exercising patients with left ventricular dysfunction. *Respir Physiol Neurobiol* 2004;143:9-20.
128. Raj H, Singh VK, Anand A, Paintal AS. Sensory origin of lobeline-induced sensations: a correlative study in man and cat. *J Physiol* 1995;482:235-246.
129. Nishino T, Isono S, Ishikawa T, Shinozuka N. An additive interaction between different qualities of dyspnea produced in normal human subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;155:14-21.
130. Yorke J, Moosavi SH, Shuldham C, Jones PW. Quantification of dyspnoea using descriptors: Development and initial testing of the Dyspnoea-12. *Thorax* 2010;65:21-26.
131. Swigris JJ, Yorke J, Sprunger DB, Swearingen C, Pincus T, du Bois RM, Brown KK, Fischer A. Assessing dyspnea and its impact on patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Respir Med* 2010;104:1350-1355.
132. Yorke J, Russell A-M, Swigris J, Shuldham C, Haigh C, Rochnia N, Hoyle J, Jones PW. Assessment of dyspnea in asthma: validation of the dyspnea-12. *J Asthma* 2011;48:602-608.
133. Yorke J, Swigris J, Russell A-M, Moosavi SH, Ng Man Kwong G, Longshaw M, Jones PW. Dyspnea-12 is a valid and reliable measure of breathlessness in patients with interstitial lung disease. *Chest* 2011; 139:159-164.
134. Banzett RB, Mulnier HE, Murphy K, Rosen SD, Wise RJ, Adams L. Breathlessness in humans activates insular cortex. *Neuroreport* 2000; 11:2117-2120.
135. Corfield DR, Fink GR, Ramsay SC, Murphy K, Harty HR, Watson JD, Adams L, Frackowiak RS, Guz A. Evidence for limbic system activation during CO_2 -stimulated breathing in man. *J Physiol* 1995;488: 77-84.
136. Corfield DR, Fink GR, Ramsay SC, Murphy K, Harty HR, Watson JD, Adams L, Frackowiak RS, Guz A. Activation of limbic structures

- during CO₂-stimulated breathing in awake man. In: Semple SJG, Adams L, Whipp BJ, editors. *Advances in experimental medicine and biology* (vol 393: Modeling and control of ventilation). New York: Plenum; 1995. pp. 331–334.
137. Evans KC, Banzett RB, Adams L, McKay L, Frackowiak RS, Corfield DR. Bold fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J Neurophysiol* 2002;88:1500–1511.
138. Peiffer C, Poline JB, Thivard L, Aubier M, Samson Y. Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:951–957.
139. von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, Baumann HJ, Klose H, Dahme B, Büchel C. The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1026–1032.
140. von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, Baumann HJ, Klose H, Dahme B, Büchel C. Dyspnea and pain share emotion-related brain network. *Neuroimage* 2009;48:200–206.
141. Evans KC. Cortico-limbic circuitry and the airways: insights from functional neuroimaging of respiratory afferents and efferents. *Biol Psychol* 2010;84:13–25.
142. Evans KC, Dougherty DD, Schmid AM, Scannell E, McCallister A, Benson H, Dusek JA, Lazar SW. Modulation of spontaneous breathing via limbic/paralimbic-bulbar circuitry: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2009;47:961–971.
143. Medford N, Critchley H. Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Struct Funct* 2010;214:535–549.
144. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:655–666.
145. Craig AD. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol* 2003;13:500–505.
146. Craig AD. How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:59–70.
147. Craig AD. The sentient self. *Brain Struct Funct* 2010;214:563–577.
148. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 2004;7:189–195.
149. Liotti M, Brannan S, Egan G, Shade R, Madden L, Abplanalp B, Robillard R, Lancaster J, Zamarrripa FE, Fox PT, et al. Brain responses associated with consciousness of breathlessness (air hunger). *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2035–2040.
150. Parsons LM, Egan G, Liotti M, Brannan S, Denton D, Shade R, Robillard R, Madden L, Abplanalp B, Fox PT. Neuroimaging evidence implicating cerebellum in the experience of hypercapnia and hunger for air. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2041–2046.
151. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000;288:1769–1772.
152. Price DD. Central neural mechanisms that interrelate sensory and affective dimensions of pain. *Mol Interv* 2002;2:392–403.
153. Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 2008;453:869–878.
154. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain: a review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 2000;30:263–288.
155. Bonaz B, Baciú M, Papillon E, Bost R, Gueddah N, Le Bas JF, Fournet J, Segebarth C. Central processing of rectal pain in patients with irritable bowel syndrome: an fMRI study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:654–661.
156. Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, Redmond SM, Nirkko A. Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut* 2004;53:1595–1601.
157. Denton D, Shade R, Zamarrripa F, Egan G, Blair-West J, McKinley M, Fox P. Correlation of regional cerebral blood flow and change of plasma sodium concentration during genesis and satiation of thirst. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:2532–2537.
158. Tataranni PA, Gautier JF, Chen K, Uecker A, Bandy D, Salbe AD, Pratley RE, Lawson M, Reiman EM, Ravussin E. Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:4569–4574.
159. Denton D. The primordial emotions: the dawning of consciousness. New York: Oxford University Press; 2006.
160. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacol* 2009;35:169–191.
161. Jack S, Kemp GJ, Bimson WE, Calverley PMA, Corfield DR. Patterns of brain activity in response to respiratory stimulation in patients with idiopathic hyperventilation (IHV). In: Homma I, Onimaru H, Fukuchi Y, editors. *Advances in experimental medicine and biology* (vol 669: New frontiers in respiratory control: XIth annual Oxford conference on modeling & control of breathing). New York: Springer; 2010. pp. 341–345.
162. Pattinson KTS, Governo RJ, MacIntosh BJ, Russell EC, Corfield DR, Tracey I, Wise RG. Opioids depress cortical centers responsible for the volitional control of respiration. *J Neurosci* 2009;29:8177–8186.
163. Macey KE, Macey PM, Woo MA, Henderson LA, Frysinger RC, Harper RK, Alger JR, Yan-Go F, Harper RM. Inspiratory loading elicits aberrant fMRI signal changes in obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;151:44–60.
164. Harper RM, Macey PM, Woo MA, Macey KE, Keens TG, Gozal D, Alger JR. Hypercapnic exposure in congenital central hypoventilation syndrome reveals CNS respiratory control mechanisms. *J Neurophysiol* 2005;93:1647–1658.
165. Macey PM, Woo MA, Macey KE, Keens TG, Saeed MM, Alger JR, Harper RM. Hypoxia reveals posterior thalamic, cerebellar, midbrain, and limbic deficits in congenital central hypoventilation syndrome. *J Appl Physiol* 2005;98:958–969.
166. Banzett RB, Adams L, O'Donnell CR, Gilman SA, Lansing RW, Schwartzstein RM. Using laboratory models to test treatment: morphine reduces dyspnea and hypercapnic ventilatory response. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:920–927.
167. Supinski G, Dimarco A, Bark H, Chapman K, Clary S, Altose M. Effect of codeine on the sensations elicited by loaded breathing. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1516–1521.
168. Kirsch JL, Muro JR, Stansbury DW, Fischer CE, Monfore R, Light RW. Effect of naloxone on maximal exercise performance and control of ventilation in COPD. *Chest* 1989;96:761–766.
169. Bellofiore S, Di Maria GU, Privitera S, Sapienza S, Milic-Emili J, Mistretta A. Endogenous opioids modulate the increase in ventilatory output and dyspnea during severe acute bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:812–816.
170. Akiyama Y, Nishimura M, Kobayashi S, Yoshioka A, Yamamoto M, Miyamoto K, Kawakami Y. Effects of naloxone on the sensation of dyspnea during acute respiratory stress in normal adults. *J Appl Physiol* 1993;74:590–595.
171. Nishino T, Isono S, Shinozuka N, Ishikawa T. Effects of naloxone on respiratory sensation before and after a removal of severe respiratory stress. *Jpn J Physiol* 2005;55:117–126.
172. Mahler DA, Murray JA, Waterman LA, Ward J, Kraemer WJ, Zhang X, Baird JC. Endogenous opioids modulate dyspnoea during treadmill exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009;33:771–777.
173. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:622–629.
174. De Troyer A, Leeper JB, McKenzie DK, Gandevia SC. Neural drive to the diaphragm in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1335–1340.
175. Otis AB, Fenn WO, Rahn H. Mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol* 1950;2:592–607.
176. Dorman S, Byrne A, Edwards A. Which measurement scales should we use to measure breathlessness in palliative care? A systematic review. *Palliat Med* 2007;21:177–191.
177. Bausewein C, Farquhar M, Booth S, Gysels M, Higginson IJ. Measurement of breathlessness in advanced disease: a systematic review. *Respir Med* 2007;101:399–410.
178. Johnson MJ, Oxberry SG, Cleland JGF, Clark AL. Measurement of breathlessness in clinical trials in patients with chronic heart failure: the need for a standardized approach. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2010;12:137–147.
179. Mularski RA, Campbell ML, Asch SM, Reeve BB, Basch E, Maxwell TL, Hoverman JR, Cuny J, Clauser SB, Snyder C, et al. A review of quality of care evaluation for the palliation of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:534–538.

180. Dorman S, Jolley C, Abernethy A, Currow D, Johnson M, Farquhar M, Griffiths G, Peel T, Moosavi S, Byrne A, *et al.* Researching breathlessness in palliative care: consensus statement of the National Cancer Research Institute Palliative Care Breathlessness Subgroup. *Palliat Med* 2009;23:213–227.
181. Aitken RCB. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med* 1969;62:989–993.
182. Gift AG. Visual analogue scales: measurement of subjective phenomena. *Nurs Res* 1989;38:286–288.
183. Gift AG. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehabil Nurs* 1989;14:323–325.
184. Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med* 1970;2:92–98.
185. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377–381.
186. Guyatt GH, Townsend M, Berman LB, Keller JL. A comparison of Likert and visual analogue scales for measuring change in function. *J Chronic Dis* 1987;40:1129–1133.
187. Gift AG, Narsavage G. Validity of the numeric rating scale as a measure of dyspnea. *Am J Crit Care* 1998;7:200–204.
188. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997;277:968–971.
189. Wan L, Van Diest I, De Peuter S, Bogaerts K, Van den Bergh O. Repeated breathlessness experiences induced by hypercapnia: differential effects on intensity and unpleasantness. *Chest* 2009;135:455–461.
190. Carrieri-Kohlman V, Gormley JM, Eiser S, Demir-Deviren S, Nguyen H, Paul SM, Stulbarg MS. Dyspnea and the affective response during exercise training in obstructive pulmonary disease. *Nurs Res* 2001;50:136–146.
191. Wilson RC, Jones PW. Differentiation between the intensity of breathlessness and the distress it evokes in normal subjects during exercise. *Clin Sci* 1991;80:65–70.
192. Carrieri-Kohlman V, Gormley JM, Douglas MK, Paul SM, Stulbarg MS. Differentiation between dyspnea and its affective components. *West J Nurs Res* 1996;18:626–642.
193. Carrieri-Kohlman V, Donesky-Cuenco D, Park SK, Mackin L, Nguyen HQ, Paul SM. Additional evidence for the affective dimension of dyspnea in patients with COPD. *Res Nurs Health* 2010;33:4–19.
194. Wan L, Van Diest I, De Peuter S, Bogaerts K, Oyen N, Hombroux N, Van de Woestijne K, Gallego J, Van den Bergh O. Repeated experiences of air hunger and ventilatory behavior in response to hypercapnia in the standardized rebreathing test: effects of anxiety. *Biol Psychol* 2008;77:223–232.
195. Clark WC, Yang JC, Tsui S-L, Ng K-F, Bennett Clark S. Unidimensional pain rating scales: a multidimensional affect and pain survey (MAPS) analysis of what they really measure. *Pain* 2002;98:241–247.
196. Schwartzstein RM, Adams L. Dyspnea. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE, Murray JF, Nadel JA, editors. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine [electronic edition], 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.
197. Flaherty KR, Wald J, Weisman IM, Zeballos RJ, Schork MA, Blaivas M, Rubenfire M, Martinez FJ. Unexplained exertional limitation: characterization of patients with a mitochondrial myopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:425–432.
198. Hekier E, Mandel J. A 22-year-old woman with unexplained dyspnea. *Chest* 2009;136:867–876.
199. Martinez FJ, Stanopoulos I, Acero R, Becker FS, Pickering R, Beamis JF. Graded comprehensive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of dyspnea unexplained by routine evaluation. *Chest* 1994;105:168–174.
200. Wilcock A, Crosby V, Hughes A, Fielding K, Corcoran R, Tattersfield AE. Descriptors of breathlessness in patients with cancer and other cardiorespiratory diseases. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:182–189.
201. Han J, Zhu Y, Li S, Chen X, Put C, Van de Woestijne KP, Van den Bergh O. Respiratory complaints in chinese: cultural and diagnostic specificities. *Chest* 2005;127:1942–1951.
202. Hardie GE, Janson S, Gold WM, Carrieri-Kohlman V, Boushey HA. Ethnic differences: word descriptors used by African-American and white asthma patients during induced bronchoconstriction. *Chest* 2000;117:935–943.
203. Phankhithongkum S, Daengsuwan T, Visitsunthorn N, Thamlikitkul V, Udompunthuruk S, Vichyanond P. How do Thai children and adolescents describe asthma symptoms? *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:119–124.
204. Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, Benditt JO, Carrieri-Kohlman V, Curtis JR, Manning HL, Mularski RA, Varkey B, Campbell M, *et al.* American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. *Chest* 2010;137:674–691.
205. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, *et al.* Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, d-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172–179.
206. Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations of d-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med* 2003;114:276–282.
207. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of b-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647–654.
208. Mueller C, Laule-Kilian K, Christ A, Perruchoud A. The use of b-type natriuretic peptide in the management of patients with diabetes and acute dyspnoea. *Diabetologia* 2006;49:629–636.
209. Schneider HG, Lam L, Lokuge A, Krum H, Naughton MT, De Villiers Smit P, Bystrzycki A, Eccleston D, Federman J, Flannery G, *et al.* B-type natriuretic peptide testing, clinical outcomes, and health services use in emergency department patients with dyspnea: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:365–371.
210. Worster A, Balion CM, Hill SA, Santaguida P, Ismaila A, McKelvie R, Reichert SM, McQueen MJ, Booker L, Raina PS. Diagnostic accuracy of BNP and NT-proBNP in patients presenting to acute care settings with dyspnea: a systematic review. *Clin Biochem* 2008;41:250–259.
211. Korenstein D, Wisnivesky J, Wyer P, Adler R, Ponienman D, McGinn T. The utility of b-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review. *BMC Emerg Med* 2007;7:6.
212. Heart Failure Society Of America. Executive summary: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2010;16:475–539.
213. Heart Failure Society Of America. 2010 HFSA comprehensive heart failure practice guideline [Internet]. c2010 [accessed 2011 Dec 30]. Available from: <http://www.heartfailureguideline.org/>
214. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, *et al.*, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: summary article. *Circulation* 2005;112:1825–1852.
215. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, *et al.*, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: summary article. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1116–1143.
216. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, Calverley PMA, Chavannes N, Dillard T, Fahy B, *et al.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932–946.
217. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet; updated 2011]. c2011 [accessed 2012 Jan 7]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011Dec30.pdf
218. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG, *et al.* American

- Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59–99.
219. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, *et al*. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology, developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA), and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail* 2008;10:933–989.
 220. McDonald CF, Blyth CM, Lazarus MD, Marschner I, Barter CE. Exertional oxygen of limited benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1616–1619.
 221. Cranston JM, Crockett A, Currow D. Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD004769.
 222. McKeon JL, Murree-Allen K, Saunders NA. Effects of breathing supplemental oxygen before progressive exercise in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1988;43:53–56.
 223. Uronis HE, Currow DC, McCrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;98:294–299.
 224. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, Pretto JJ, Brazzale DJ, Sharpe K, Jackson B, McDonald CF. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax* 2011;66:32–37.
 225. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose–response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001;18:77–84.
 226. Swinburn CR, Wakefield JM, Jones PW. Relationship between ventilation and breathlessness during exercise in chronic obstructive airways disease is not altered by prevention of hypoxaemia. *Clin Sci* 1984;67:515–519.
 227. Liss HP, Grant BJ. The effect of nasal flow on breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1285–1288.
 228. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, Clark K, Herndon JE II, Marcello J, Young IH, Bull J, Wilcock A, Booth S, *et al*. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:784–793.
 229. Dean NC, Brown JK, Himelman RB, Doherty JJ, Gold WM, Stulberg MS. Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:941–945.
 230. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey DE, Cross JT, Owens DK, for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148:141–146.
 231. Eves ND, Petersen SR, Haykowsky MJ, Wong EY, Jones RL. Helium-hyperoxia, exercise, and respiratory mechanics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:763–771.
 232. Laude EA, Duffy NC, Baveystock C, Dougill B, Campbell MJ, Lawson R, Jones PW, Calverley PM. The effect of helium and oxygen on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:865–870.
 233. Palange P, Valli G, Onorati P, Antonucci R, Paoletti P, Rosato A, Manfredi F, Serra P. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* 2004;97:1637–1642.
 234. Ahmedzai SH, Laude E, Robertson A, Troy G, Vora V. A double-blind, randomised, controlled phase II trial of heliox28 gas mixture in lung cancer patients with dyspnoea on exertion. *Br J Cancer* 2004;90:366–371.
 235. Abernethy AP, Currow DC, Frith P, Fazekas BS, McHugh A, Bui C. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ* 2003;327:523–528.
 236. Johnson MA, Woodcock AA, Geddes DM. Dihydrocodeine for breathlessness in “pink puffers”. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:675–677.
 237. Woodcock AA, Gross ER, Geddes DM. Drug treatment of breathlessness: contrasting effects of diazepam and promethazine in pink puffers. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:343–346.
 238. Allen S, Raut S, Woollard J, Vassallo M. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliat Med* 2005;19:128–130.
 239. Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, Hanson J. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med* 1993;119:906–907.
 240. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure—a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:753–756.
 241. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1877–1880.
 242. Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, Shugarman LR, Wilkinson A, Mularski RA, Morton SC, Hughes RG, Hilton LK, Maglione M, *et al*. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med* 2008;148:147–159.
 243. Currow DC, McDonald C, Oaten S, Kenny B, Allcroft P, Frith P, Briffa M, Johnson MJ, Abernethy AP. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. *J Pain Symptom Manage* 2011;42:388–399.
 244. Bruera E, Macmillan K, Pither J, MacDonald RN. Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:341–344.
 245. Mazzocato C, Buclin T, Rapin C-H. The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Oncol* 1999;10:1511–1514.
 246. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Broadley K. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002066.
 247. Marciniuk D, Goodridge D, Hernandez P, Rocker G, Balter M, Bailey P, Ford G, Bourbeau J, O'Donnell DE, Maltais F, *et al*. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2011;18:69–78.
 248. Lanken PN, Terry PB, DeLisser HM, Fahy BF, Hansen-Flaschen J, Heffner JE, Levy M, Mularski RA, Osborne ML, Prendergast TJ, *et al*; ATS End-of-Life Care Task Force. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:912–927.
 249. Ong KC, Kor AC, Chong WF, Earnest A, Wang YT. Effects of inhaled furosemide on exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1028–1033.
 250. Wilcock A, Walton A, Manderson C, Feathers L, El Khoury B, Lewis M, Chauhan A, Howard P, Bell S, Frisby J, *et al*. Randomised, placebo controlled trial of nebulised furosemide for breathlessness in patients with cancer. *Thorax* 2008;63:872–875.
 251. Singh NP, Despars JA, Stansbury DW, Avalos K, Light RW. Effects of buspirone on anxiety levels and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction and mild anxiety. *Chest* 1993;103:800–804.
 252. Man GC, Hsu K, Sproule BJ. Effect of alprazolam on exercise and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1986;90:832–836.
 253. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010:CD007354 10.1002/14651858.CD007354.pub2.

254. Lacasse Y, Beaudoin L, Rousseau L, Maltais F. Randomized trial of paroxetine in end-stage COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004;61:140–147.
255. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987;81:287–292.
256. Schiffman GL, Stansbury DW, Fischer CE, Sato RI, Light RW, Brown SE. Indomethacin and perception of dyspnea in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1094–1098.
257. O'Neill PA, Stretton TB, Stark RD, Ellis SH. The effect of indomethacin on breathlessness in patients with diffuse parenchymal disease of the lung. *Br J Dis Chest* 1986;80:72–79.
258. Winning AJ, Hamilton RD, Shea SA, Knott C, Guz A. The effect of airway anaesthesia on the control of breathing and the sensation of breathlessness in man. *Clin Sci* 1985;68:215–225.
259. Stark RD, O'Neill PA, Russell NJ, Heapy CG, Stretton TB. Effects of small-particle aerosols of local anaesthetic on dyspnoea in patients with respiratory disease. *Clin Sci* 1985;69:29–36.
260. Nishino T, Isono S, Ide T. A low concentration of nitrous oxide reduces dyspnoea produced by a combination of hypercapnia and severe elastic load. *Br J Anaesth* 1999;82:14–19.
261. Taguchi N, Ishikawa T, Sato J, Nishino T. Effects of induced metabolic alkalosis on perception of dyspnea during flow-resistive loading. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:11–17.
262. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, Make B, Rochester CL, Zuwallack R, Herrerias C. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131:4S–42S.
263. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, Carone M, Celli B, Engelen M, Fahy B, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390–1413.
264. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:19–38.
265. Stulbarg MS, Carrieri-Kohlman V, Demir-Deviren S, Nguyen HQ, Adams L, Tsang AH, Duda J, Gold WM, Paul SM. Exercise training improves outcomes of a dyspnea self-management program. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:109–121.
266. Bianchi R, Gigliotti F, Romagnoli I, Lanini B, Castellani C, Binazzi B, Stendardi L, Bruni GI, Scano G. Impact of a rehabilitation program on dyspnea intensity and quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011;81:186–195.
267. Gigliotti F, Coli C, Bianchi R, Romagnoli I, Lanini B, Binazzi B, Scano G. Exercise training improves exertional dyspnea in patients with COPD. *Chest* 2003;123:1794–1802.
268. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1489–1497.
269. Mahler DA, Ward J, Mejia-Alfaro R. Stability of dyspnea ratings after exercise training in patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1083–1087.
270. Geddes EL, O'Brien K, Reid WD, Brooks D, Crowe J. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: an update of a systematic review. *Respir Med* 2008;102:1715–1729.
271. Reid WD, Geddes EL, O'Brien K, Brooks D, Crowe J. Effects of inspiratory muscle training in cystic fibrosis: a systematic review. *Clin Rehabil* 2008;22:1003–1013.
272. Sibuya M, Yamada M, Kanamaru A, Tanaka K, Suzuki H, Noguchi E, Altose MD, Homma I. Effect of chest wall vibration on dyspnea in patients with chronic respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1235–1240.
273. Cristiano LM, Schwartzstein RM. Effect of chest wall vibration on dyspnea during hypercapnia and exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1552–1559.
274. Nakayama H, Shibuya M, Yamada M, Suzuki H, Arakawa M, Homma I. In-phase chest wall vibration decreases dyspnea during arm elevation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Intern Med* 1998;37:831–835.
275. Fujie T, Tojo N, Inase N, Nara N, Homma I, Yoshizawa Y. Effect of chest wall vibration on dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2002;130:305–316.
276. Schwartzstein RM, Lahive K, Pope A, Weinberger SE, Weiss JW. Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:58–61.
277. Galbraith S, Fagan P, Perkins P, Lynch A, Booth S. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:831–838.
278. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, Santolaria F. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000;118:1582–1590.
279. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, Ambrosino N. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529–538.
280. Borel J-C, Verges S, Pepin J-L, Vivodtzev I, Levy P, Wuyam B. Home exercise training with non-invasive ventilation in thoracic restrictive respiratory disorders: a randomised study. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;167:168–173.
281. Keilty SE, Ponte J, Fleming TA, Moxham J. Effect of inspiratory pressure support on exercise tolerance and breathlessness in patients with severe stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994;49:990–994.
282. Jobst K, Chen JH, McPherson K, Arrowsmith J, Brown V, Efthimiou J, Fletcher HJ, Maciocia G, Mole P, Shifrin K, et al. Controlled trial of acupuncture for disabling breathlessness. *Lancet* 1986;2:1416–1419.
283. Suzuki M, Namura K, Ohno Y, Tanaka H, Egawa M, Yokoyama Y, Akao S, Fujiwara H, Yano T. The effect of acupuncture in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *J Altern Complement Med* 2008;14:1097–1105.
284. Lewith GT, Prescott P, Davis CL. Can a standardized acupuncture technique palliate disabling breathlessness: a single-blind, placebo-controlled crossover study. *Chest* 2004;125:1783–1790.
285. Vickers AJ, Feinstein MB, Deng GE, Cassileth BR. Acupuncture for dyspnea in advanced cancer: a randomized, placebo-controlled pilot trial. *BMC Palliat Care* 2005;4:5.
286. Maa SH, Gauthier D, Turner M. Acupressure as an adjunct to a pulmonary rehabilitation program. *J Cardiopulm Rehabil* 1997;17:268–276.
287. Wu HS, Wu SC, Lin JG, Lin LC. Effectiveness of acupressure in improving dyspnoea in chronic obstructive pulmonary disease. *J Adv Nurs* 2004;45:252–259.
288. Donesky-Cuenca D, Nguyen HQ, Paul S, Carrieri-Kohlman V. Yoga therapy decreases dyspnea-related distress and improves functional performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *J Altern Complement Med* 2009;15:225–234.
289. Mularski RA, Munjas BA, Lorenz KA, Sun S, Robertson SJ, Schmelzer W, Kim AC, Shekelle PG. Randomized controlled trial of mindfulness-based therapy for dyspnea in chronic obstructive lung disease. *J Altern Complement Med* 2009;15:1083–1090.
290. Bailey C, Wagland R, Dabbour R, Caress A, Smith J, Molassiotis A. An integrative review of systematic reviews related to the management of breathlessness in respiratory illnesses. *BMC Pulm Med* 2010;63:1–13.
291. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims [Internet]. c2009 [accessed 2011 Dec 30]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>
292. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151:W-65–W-94.
293. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. Grade: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.

Cancer of Unknown Primary: A Review on Clinical Guidelines in the Development and Targeted Management of Patients with the Unknown Primary Site

Aisha Qaseem¹, Norina Usman¹, Joseph S. Jayaraj¹, Rajesh Naidu Janapala¹, Tooba Kashif¹

1. Internal Medicine, California Institute of Behavioral Neurosciences and Psychology, Fairfield, USA

✉ **Corresponding author:** Aisha Qaseem, ashqaseem@yahoo.com

Disclosures can be found in Additional Information at the end of the article

Abstract

Cancer of unknown primary (CUP) is a malignant widespread metastatic disease without an identifiable primary site after extensive clinical investigation. Recently, a decline is observed in the diagnosis of CUP, mainly due to improvement in detection of the primary tumors, thus decreasing the unknown primaries. Worldwide, CUP is the sixth to eighth most common malignancy, accounting for 2.3% to 5% of a new cancer diagnosis. CUP is third to fourth most common cause of death due to cancer-related mortality. The prognosis of CUP is depressing with the median survival of three to six months in the previous studies, but according to recent studies, median survival is less than one year. High risk for developing CUP is seen in heavy smokers (26 or more cigarettes/day) and individuals with the lowest quartiles of waist circumference. A weak association is observed with the use of alcohol consumption and low level of education. Human papillomavirus DNA plays a role in those with squamous cell carcinoma of unknown primaries in head and neck regions. In the diagnosis of CUP, comprehensive medical history, complete physical examination (including genitourinary, rectal exam, and breast examination in women) and necessary laboratory tests are crucial.

Whole-body positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) is the investigation of choice to assess the entire body for CUP. Multiparametric 3T-MRI (MP-MRI) is used to examine the local soft tissue status, helps in the staging of the tumor, and to determine the extent of involvement of tissue for medical as well as prognostic purposes.

Immunohistochemistry outlines the specific markers, including caudal-related homeobox protein (CDX2), homeobox protein Nkx-3.1 (NKX3-1), paired box gene 8 (PAX8), special AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2), thyroid transcription factor 1 (TTF-1), and splicing factor 1 (SF1) with the focus on the effectiveness of lineage-restricted transcription factors. Patients response to treatment can be evaluated by the gene expression profiling (GEP) test that also predicts tissue of origin (TOO). Tumor identified through gene profiling is sensitive to platinum/taxane therapy, others that are not TOO tumors are resistant to platinum/taxane. The new therapeutic method based on molecular profiling is associated with higher treatment response. In comprehensive genomic profiling, it is observed that there is at least one clinically appropriate genomic alteration in CUP that can influence the targeted therapy. The targeted therapeutic approach will not only improve the disease outcome but will also be cost-effective and save time from finding the primary site.

Categories: Family/General Practice, Internal Medicine, Oncology

Keywords: cancer of unknown primary site, cancer of unknown primary, primary cancer of unknown origin, metastatic cancer of unknown primary site

How to cite this article

Qaseem A, Usman N, Jayaraj J S, et al. (September 02, 2019) Cancer of Unknown Primary: A Review on Clinical Guidelines in the Development and Targeted Management of Patients with the Unknown Primary Site. Cureus 11(9): e5552. DOI 10.7759/cureus.5552

Received 08/27/2019

Review began 08/30/2019

Review ended 08/30/2019

Published 09/02/2019

© Copyright 2019

Qaseem et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 3.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Introduction And Background

Cancer of unknown primary (CUP) is a malignant widespread metastatic disease without an identifiable primary site after extensive clinical investigation [1]. Based on the biological features, clinical presentation, and atypical pattern of metastasis, the CUP can be considered as a separate disease from the other known primary tumors [1-2]. Hypotheses on the pathogenesis of CUP are:

- 1) Stem cell producing cancer without premalignant lesion or primary cancer.
- 2) A very early primary cancer causes a rapid progression of metastasis.
- 3) Recently a possible explanation was proposed on the role of chromosomal instability contributing to aggressive disease presentation and chemoresistance [2].

In the past 50 years, the incidence of CUP has increased probably due to higher diagnostic sensitivity, thus finding more metastatic disease. Later the rate of CUP is decreased by improvement in detecting the primary tumor site, thus reducing the unknown primaries [3]. Worldwide, CUP is the sixth to eighth most common cancer, accounting for 2.3% to 5% of new malignancy diagnosed. CUP is third to fourth most common cause of death due to cancer-related disease ranking CUP among the top 10 cancers in both the genders in terms of incidence and mortality [3-5].

Here, we are trying to know the histopathology and the targeted treatment in depth that can be utilized as a guideline in the future for the diagnosis and management of CUP. More precise treatment can only be started after the specific type of cancer is diagnosed, whereas in CUP drug treatment is less effective because of the lack of specific therapies. In addition to this, the delay in diagnostic evaluation further worsens the patient condition that the therapeutic procedures cannot be implemented [5]. Studying CUP in detail will not only boost the knowledge of the researchers and physicians but also help the patients in the future.

Developing data from the studies showed an increased rate of emergency and hospital admission, psychological distress as well as decrease rate of consultations by the specialist. In patients with CUP, primary care physicians have a vital role in early diagnosis and integrated care [6].

As discussed earlier, not much is known about CUP despite having high mortality and poor prognosis. In this article, we explore the age-specific incidence, possible histopathology in the development of CUP and known risk factors. The focus of the report will be towards the diagnosis and treatment guidelines published in the recent literature up to the year 2019.

Review

CUP represents as the most heterogeneous groups of cancers. It has the most aggressive behavior and is highly resistant to therapy. A better understanding of treatment and prognostic factors is possible by studying patients in homogenous subgroups with CUP [7].

Incidence, prevalence, and prognosis

Based on data from the studies, the prognosis of CUP is depressing with the median survival at three to six months in earlier studies, but according to recent studies, median survival is less than one year [8-9]. Site of metastasis and histology are two essential factors in the prognosis of CUP [10]. The incidence of CUP is highest in patients of age between 60-75 years [2]. In another study, the highest incidence ratio was at age 85-89 years, followed by a significant

decrease by age ninety-plus (7-fold in men and 3-fold in women) [10].

Risk factors

To evaluate the possible risk factors for CUP, proportional hazards models were conducted to explore the associations of risks with the development of the disease. The significant risk for developing CUP was seen in current heavy smokers (26 or more cigarettes/day) compared to those who never smoked. In subjects having the highest vs. lowest quartiles of waist circumference showed a 30% increase risk of CUP [9]. A weak association was seen for alcohol consumption and low level of education [11-12]. In a study of 60 patients on head and neck CUP (squamous cell carcinoma on histology), human papillomavirus (HPV) DNA was found positive in 13 patients making 22% of the study [13]. In another study of 59 patients with a median follow up time of 5.3 years, the role of HPV and incidence of tumor suppressor protein (p16) overexpression in the development of cutaneous head and neck squamous cell carcinoma (SCC) was evaluated. HPV RNA was performed to detect 18 high-risk HPV subtypes. P16 doesn't show any difference in clinical pathology hence high-risk HPV subtypes have no association with p16 positivity and no role in the CUP [14].

Classification of CUP

The Guidelines issued by the United Kingdom National Institute of Clinical Excellence (NICE) for the management of CUP also established the classification of definitions that replicate distinct phases of investigations (Table 1) [1].

Term	Definition
Malignancy of undefined primary origin (MUO)	Limited tests showed Metastatic malignancy without any clear primary site before the comprehensive investigations are performed.
Provisional CUP (pCUP)	Selected initial tests based on cytology and histology showed metastatic epithelial or neuroendocrine malignancy without any primary site of origin, before specialist evaluation and likely after additional specialized investigations.
Confirmed CUP	Final histology showed metastatic epithelial or neuroendocrine malignancy without any primary site of origin even after the initial tests, specialist evaluation, and likely additional specialized investigations.

TABLE 1: Classification of definition by the National Institute of Clinical Excellence (NICE)

CUP- cancer of unknown primary.

Diagnostic workup

The United State National Cancer Institute (NCI), the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), and the European Society of Medical Oncology (ESMO) have published international clinical guidelines on the diagnostic investigations to perform in suspected patients with CUP in order to rule out any cancer presenting with metastasis [2]. In 2010, the National Institute of Clinical Excellence (NICE) endorsed to form a devoted multidisciplinary team of oncologist, palliative physicians, and nurse specialists for the CUP patients [1,15]. The purpose was the

early diagnosis and management of the symptoms, later there was no change observed towards the improvement in the performance status or survival time in patients with CUP [15].

The primary clinical workup includes complete history with particular attention to previous diseases and procedures. Comprehensive physical examination, including genitourinary examination, rectal examination, and breast examination in women is essential. Necessary laboratory tests and computed tomography (CT) scan of the abdomen, chest, and pelvis are the initial investigations [2]. Positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) and multiparametric 3T-MRI (MP-MRI) have equal accuracy in the diagnosis of CUP with metastasis of neck lymph nodes. Whole-body PET/CT is the investigation of choice to assess the whole-body status in a single examination. MP-MRI is used to examine the local soft tissue involvement after the positive PET/CT results. MP-MRI helps in tumor staging and to determine the extent of the tissue involvement for medical as well as prognostic purposes [16]. Immunohistochemistry outlines the specific markers, including caudal-related homeobox protein (CDX2), homeobox protein Nkx-3.1 (NKX3-1), paired box gene 8 (PAX8), special AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2), thyroid transcription factor 1 (TTF-1), and splicing factor 1 (SF1) with the focus on the effectiveness of lineage-restricted transcription factors [17].

Pathophysiology

Cancers are caused by oncogenesis or tumor suppressor genes mutation [2]. Pathological changes that play a role in the development of CUP includes angiogenesis activation (50%-89%), oncogene over-expression (10%-30%), significant hypoxia-related proteins and epithelial-mesenchymal transition markers (16%-25%), and the activation of intracellular signals such as protein kinase B (AKT) or mitogen-activated protein kinase (MAPK) (20%-35%) (Table 2) [2]. The possible explanation for CUP's aggressive behavior, drug resistance, and poor prognosis is chromosomal instability [18].

Pathogenesis	
Angiogenesis activation	50–89%
Oncogene over-expression	10–30%
Hypoxia-related proteins and epithelial-mesenchymal transition markers	16–25%
Activation of intracellular signals such as Akt or MAPK	20-35%

TABLE 2: Pathology in the development of the cancer of unknown primary (CUP)

Akt - protein kinase B (PKB), MAPK- mitogen-activated protein kinase.

Histology

Carcinoma/neuroendocrine tumor includes adenocarcinoma, poorly differentiated carcinoma (including poorly differentiated adenocarcinoma), squamous cell and/or transitional cell carcinoma, neuroendocrine tumor, and undifferentiated carcinoma. Other less common CUP's are lymphoma, extragonadal germ cell tumor, melanoma and sarcoma [2]. Neuroendocrine carcinoma contributes to 2% - 4% and squamous cell carcinoma to 5% - 8%, these two histological subgroups show significantly better prognosis than adenocarcinoma (60%) or undifferentiated carcinomas (30%) (Tables 3-4) (Figure 1) [8,19].

Histopathological Types of CUP	Prevalence
Adenocarcinoma	60%
Undifferentiated carcinoma, poorly differentiated carcinoma, including poorly differentiated adenocarcinoma	30%
Squamous cell and/or transitional cell carcinoma	5%-8%
Neuroendocrine tumor	2%-4%

TABLE 3: Initial classifications of cancer of unknown primary (CUP) include carcinoma/neuroendocrine tumor

Others
Lymphoma
Extragenital germ cell tumor
Melanoma
Sarcoma

TABLE 4: Other histopathological types of cancer of unknown primary (CUP)

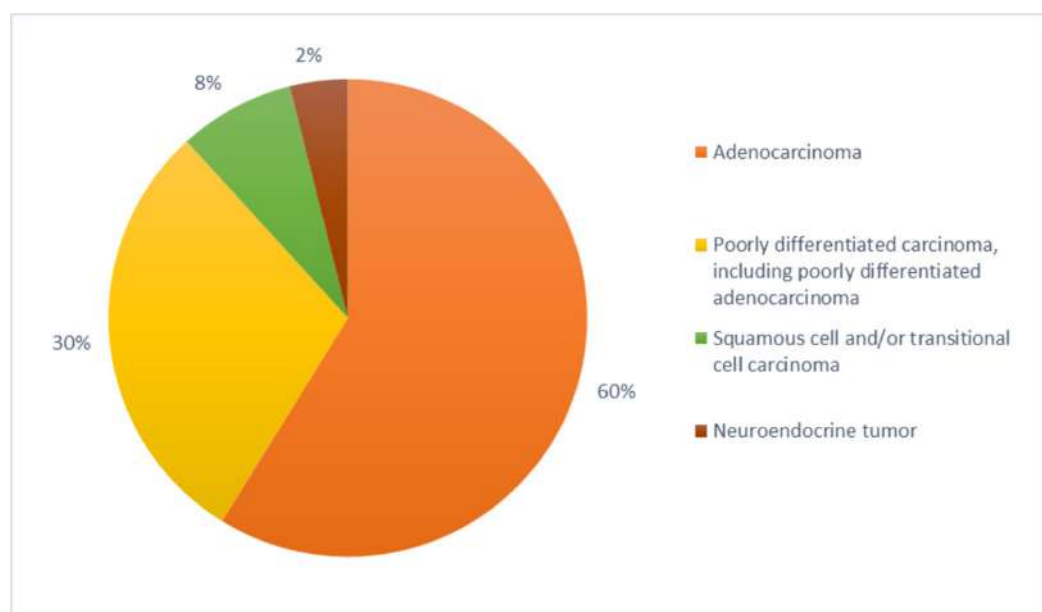


FIGURE 1: Different types of histopathological prevalence in cancer of unknown primary (CUP)

Metastasis

Multiple metastases at presentation are common involving liver, abdomen, brain, thorax, bones, and lungs [10]. Peak incidence in abdomen and liver metastasis is seen in age 80-89-year-old individual. Thoracic metastasis peak at age 90-95, CUP with bone and brain metastasis peak in slightly younger age groups. Bone metastasis is the most common initial presentation accounts about 7.8%-21.7% of patients with CUP with the median survival time of 11 months [20]. In these patients, delay in the diagnosis increases their risk of skeletal-related events (SRE), such as fractures and spinal cord compressions [20]. After the age of 95+ incidence of all metastasis declines sharply [10]

Treatment

Treatment of neuroendocrine tumors is specific to the protocol, whereas squamous cell CUPS are treated as head and neck tumors of primary origin. Adenocarcinoma and undifferentiated CUPs are managed by the combination of two drugs, a platinum-based and a more specific protocol for special cases - which account for very few cases. [8]

Empirical treatment of CUP with platinum/taxane or platinum/gemcitabine have response rates (RR) of 15%-20% and nine months of survival [21]. The Standard treatment of CUP is carboplatin (C) and paclitaxel (P). In a phase 2 trial Everolimus, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor is added with carboplatin and paclitaxel standard treatment of CUP. Gene expression profiling (GEP) test that predicts tissue of origin (TOO) was also evaluated in the study to find the patient response [21]. Tumor identified through gene profiling is sensitive to platinum/taxane therapy, others that are not TOO tumors are resistant to platinum/taxane. It was observed that the vulnerable group showed higher tumor response rate (53% versus 26%), more prolonged progression-free survival (6.4 versus 3.5 months) and overall survival (17.8 versus 8.3 months) (Figure 2) [21].

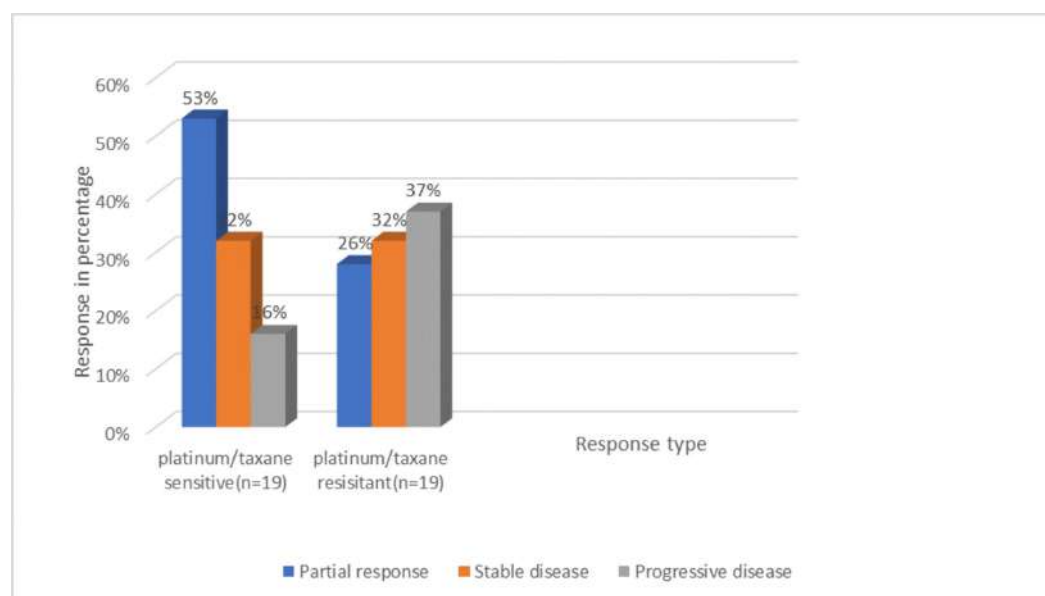


FIGURE 2: Tumor identified through gene profiling showing drug sensitivity and resistant response

In another randomized phase 2 trial, patients previously untreated were given belinostat with

paclitaxel/ carboplatin every 21 days for six cycles. Later continued belinostat alone to the end of progression-free survival (PFS) based on reevaluation every two weeks. The results showed an improvement of PFS from five months on paclitaxel/carboplatin to eight months (Figure 3) [22].

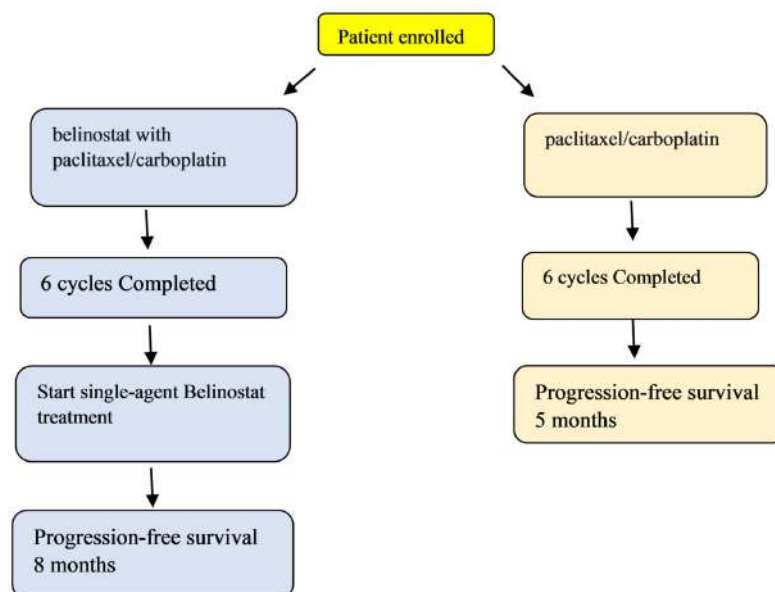


FIGURE 3: Flow chart showing progression-free survival on treatment with and without belinostat

A new therapeutic method based on molecular profiling associated with treatment benefit in 96% of the cases is proposed. Hence, expressing the wide-range of biomarker profiling using gene sequencing, immunohistochemistry, and in situ hybridization method identifies biomarkers [23]. In comprehensive genomic profiling, it is observed that there is at least one clinically appropriate genomic alteration in CUP that can influence the targeted therapy [24]. This help in choosing the specific drug and expected drug response, subsequently improving the survival [23-24]. The diagnosis and treatment of CUP are challenging due to its late presentation, difficulty in diagnosis, and therapeutic resistance as compared to other malignancies [25].

Markers for prognosis

As the prognosis of CUP is poor, clinical and laboratory tests are considered to predict the mortality. In one study it is recommended that the lactate dehydrogenase (LDH), performance studies, albumin, and a number of metastatic sites are a useful tool to assess the prognosis. Recently, clinicopathologic subgroup and leukocytosis are also considered as independent indicators of negative prognosis [25]. The modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) is a combination of C-reactive protein (CRP) and serum albumin used in confirming the prediction of multiple cancers, including pulmonary, gastrointestinal, and renal tumors. It is observed that mGPS and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) correlate with the survival and prognostic accuracy in CUP [26].

Conclusions

The diagnosis and treatment of CUP are challenging due to its late presentation, difficulty in

diagnosis, and therapeutic resistance as compared to other malignancies. Precisely, the prognosis of CUP is poor and treatment choices offered are limited and non-selective. Extensive investigations have developed to identify the origin of the tissue and possible primary site by using gene expression arrays and immunohistochemistry from the biopsy site. Lately, pathway-specific therapies independent of the lineage of the membrane have been offered by identification of shared, alteration in tumor pathway from various primary sites. The targeted therapeutic approach will not only improve the disease outcome but will be cost-effective and save time from the search of the primary site. Additional studies on CUP are necessary in the future to understand the disease more clearly and to answer the following questions regarding CUP. Why CUP patients do not present early in the course of the disease?, what are the risk factors in the development of CUP?, why CUP patients remain asymptomatic for a longer duration? and how effective can targeted molecular therapy be in decreasing the mortality and improving the survival period?

Additional Information

Disclosures

Conflicts of interest: In compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: **Payment/services info:** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. **Financial relationships:** All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. **Other relationships:** All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

References

1. Wagland R, Bracher M, Drosowsky A, Richardson A, Symons J, Mileskin L, Schofield P: Differences in experiences of care between patients diagnosed with metastatic cancer of known and unknown primaries: mixed-method findings from the 2013 cancer patient experience survey in England. *BMJ*. 2017, 7:e017881. [10.1136/bmjopen-2017-017881](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017881)
2. Losa F, Iglesias L, Pané M, et al.: 2018 consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. *Clin Transl Oncol*. 2018, 20:1361-1372. [10.1007/s12094-018-1899-z](https://doi.org/10.1007/s12094-018-1899-z)
3. Jones W, Allardice G, Scott I, Oien K, Brewster D, Morrison SD: Cancers of unknown primary diagnosed during hospitalization: a population-based study. *BMC Cancer*. 2017, 17:85. [10.1186/s12885-017-3083-1](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3083-1)
4. Wagland R, Bracher M, Drosowsky A, Richardson A, Symons J, Mileskin L, Schofield P: Differences in experiences of care between patients diagnosed with metastatic cancer of known and unknown primaries: mixed-method findings from the 2013 cancer patient experience survey in England. *BMJ Open*. 2017, 7:[10.1136/bmjopen-2017-017881](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017881)
5. Dyrvig AK, Yderstræde K, Gerke O, Jensen P, Hess S, Carlsen PH, Green A: Cancer of unknown primary: registered procedures compared with national integrated cancer pathway for illuminating external validity. *Medicine*. 2017, 96:e6693. [10.1097/MD.00000000000006693](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006693)
6. Vajdic CM, Goldstein D: Cancer of unknown primary site. *Aust Fam Physician*. 2015, 44:640-643.
7. Uzunoglu S, Erdogan B, Kodaz H, et al.: Unknown primary adenocarcinomas: a single-center experience. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016, 16:292-297. [10.17305/bjbm.2016.1495](https://doi.org/10.17305/bjbm.2016.1495)
8. Löffler H, Puthenparambil J, Hielscher T, Neben K, Krämer A: Patients with cancer of unknown primary: a retrospective analysis of 223 patients with adenocarcinoma or undifferentiated carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2014, 111:481-87. [10.3238/arztebl.2014.0481](https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0481)
9. Varghese AM, Arora A, Capanu M, et al.: Clinical and molecular characterization of patients with cancer of unknown primary in the modern era. *Ann Oncol*. 2017, 28:3015-3021. [10.1093/annonc/mdx545](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx545)
10. Hemminki K, Pavlidis N, Tsilidis KK, Sundquist K, Ji J.: Age-dependent metastatic spread and

- survival: cancer of unknown primary as a model. *Sci Rep*. 2016, 6: [10.1038/srep23725](https://doi.org/10.1038/srep23725)
11. Kaaks R, Sookthai D, Hemminki K, et al.: Risk factors for cancers of unknown primary site: results from the prospective EPIC cohort. *IJC*. 2014, 135:2475-2481. [10.1002/ijc.28874](https://doi.org/10.1002/ijc.28874)
 12. Vajdica CM, Perez-Concha O, Dobbins T, et al.: Demographic, social and lifestyle risk factors for cancer registry-notified cancer of unknown primary site. *Cancer Epidemiol*. 2019, 60:156-161. [10.1016/j.canep.2019.04.004](https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.04.004)
 13. Jensen DH, Hedback N, Specht L, et al.: Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary is a common event and a strong predictor of survival. *PLoS One*. 2014, 9:11. [10.1371/journal.pone.0110456](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110456)
 14. McDowell LJ, Young RJ, Johnston ML, et al.: p16-positive lymph node metastases from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma: No association with high-risk human papillomavirus or prognosis and implications for the workup of the unknown primary. *Cancer*. 2016, 122:1201-1208. [10.1002/cncr.29901](https://doi.org/10.1002/cncr.29901)
 15. Brooks D, Hughes P, Farrington C, Bath PA, McGregor M, Ahmed W, Noble B: Implementation of a metastatic malignancy of unknown primary origin service led by a palliative physician. *Hosp Pract*. 2018, 46:37-42. [10.1080/21548331.2018.1418140](https://doi.org/10.1080/21548331.2018.1418140)
 16. Gódnéy M, Lengyel Z, Polony G, et al.: Impact of 3T multiparametric MRI and FDG-PET-CT in the evaluation of occult primary cancer with cervical node metastasis. *Cancer Imaging*. 2016, 16:[10.1186/s40644-016-0097-x](https://doi.org/10.1186/s40644-016-0097-x)
 17. Conne JR, Hornick JL: Metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol*. 2015, 22:149-167. [10.1097/PAP.0000000000000069](https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000069)
 18. Losa F, Soler G, Casado A, et al.: SEOM clinical guideline on unknown primary cancer (2017) . *Clin Transl Oncol*. 2018, 20:89-96. [10.1007/s12094-017-1807-y](https://doi.org/10.1007/s12094-017-1807-y)
 19. Kato S, Krishnamurthy N, Banks KC, et al.: Utility of genomic analysis in circulating tumor DNA from patients with carcinoma of unknown primary. *Cancer Res*. 2017, 77:4238-4246. [10.1158/0008-5472.CAN-17-0628](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0628)
 20. Takagi T, Katagiri H, Kim Y, et al.: Skeletal metastasis of unknown primary origin at the initial visit a retrospective analysis of 286 cases. *PLoS One*. 2015, 10:[10.1371/journal.pone.0129428](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129428)
 21. Yoon HH, Foster NR, Meyers JP, et al.: Gene expression profiling identifies responsive patients with cancer of unknown primary treated with carboplatin, paclitaxel, and everolimus NCCTG N0871 (alliance). *Ann Oncol*. 2016, 27:339-344. [10.1093/annonc/mdv543](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv543)
 22. Hainsworth JD, Daugaard G, Lesimple T, et al.: Paclitaxel/carboplatin with or without belinostat as empiric first-line treatment for patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized, phase 2 trial. *Cancer*. 2015, 121:1654-1661. [10.1002/cncr.29229](https://doi.org/10.1002/cncr.29229)
 23. Uzunoglu S, Erdogan B, Kodaz H, et al.: Unknown primary adenocarcinomas: a single-center experience. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016, 16:292-297. [10.17305/bjbms.2016.1495](https://doi.org/10.17305/bjbms.2016.1495)
 24. Ross JS, Wang K, Gay L, et al.: Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site new routes to targeted therapies. *JAMA Oncol*. 2015, 1:40-49. [10.1001/jamaoncol.2014.216](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2014.216)
 25. Tomuleasa C, Zaharie F, Muresan MS, et al.: How to diagnose and treat a cancer of unknown primary site. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017, 26:69-79. [10.15403/jgld.2014.1121.261.haz](https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.261.haz)
 26. Mohamed Z, Pinato DJ, Mauri FA, Chen KW, Chang PMH, Sharma R: Inflammation as a validated prognostic determinant in carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer*. 2014, 110:208-213. [10.1038/bjc.2013.683](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.683)

SPECIAL ARTICLE

Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[☆]

A. Krämer^{1,2}, T. Bochtler^{1,2,3}, C. Pauli^{4,5}, G. Baciarello⁶, S. Delorme⁷, K. Hemminki^{8,9}, L. Mileschkin¹⁰, H. Moch^{4,5}, K. Oien¹¹, T. Olivier^{12,13}, A. Patrikidou¹⁴, H. Wasan¹⁵, G. Zarkavelis¹⁶, G. Pentheroudakis¹⁷ & K. Fizazi¹⁴, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}

¹Clinical Cooperation Unit Molecular Haematology/Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ) Heidelberg; ²Department of Internal Medicine V, University of Heidelberg, Heidelberg; ³Department of Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases (NCT), University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ⁴Department of Pathology and Molecular Pathology, University Hospital Zurich (USZ), Zurich; ⁵Medical Faculty, University of Zurich (UZH), Zurich, Switzerland; ⁶Medical Oncology Department, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Rome, Italy; ⁷Division of Radiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg; ⁸Division of Cancer Epidemiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany; ⁹Faculty of Medicine and Biomedical Center, Charles University, Pilsen, Czech Republic; ¹⁰Department of Medical Oncology, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia; ¹¹Institute of Cancer Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; ¹²Department of Oncology, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland; ¹³Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California San Francisco, San Francisco, USA; ¹⁴Department of Cancer Medicine, Institute Gustave Roussy, University of Paris Saclay, Villejuif, France; ¹⁵Department of Cancer Medicine, Hammersmith Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; ¹⁶Department of Medical Oncology, University of Ioannina, Ioannina, Greece; ¹⁷European Society for Medical Oncology, Lugano, Switzerland



Available online 20 December 2022

Key words: Classification, ESMO Clinical Practice Guideline, diagnosis, risk assessment, treatment, unknown primary neoplasm

INCIDENCE AND EPIDEMIOLOGY

Definition

Cancer of unknown primary (CUP) is defined as a carcinoma or undifferentiated neoplasm for which a standardised diagnostic work-up fails to identify the primary tumour responsible for metastatic seeding.

Incidence

CUP accounts for <5% of cancers but, because of its high mortality rate, its relative contribution to cancer deaths is higher.¹ The incidence of CUP has been declining, probably due to improving success in localising primary tumours.² The incidence increases with age and is higher in men compared with women. Adenocarcinoma is the most common histology. Approximately 50% of CUP cases can be categorised as well-differentiated to moderately differentiated adenocarcinomas, ~30% as poorly differentiated adenocarcinomas or undifferentiated carcinomas, ~15% as squamous-cell carcinomas and ~5% as undifferentiated neoplasms.^{2,3} Sarcomas, melanomas,

germ cell tumours, neuroendocrine tumours and haematological malignancies whose exact site of origin is not established are not included in the CUP definition. Many patients present with metastases in multiple organs, such as the liver (most common), respiratory system, lymph nodes, abdominal cavity, bone and brain.¹ The decrease in CUP incidence has been noted for most metastatic locations and histologies.¹

Subsequent primary cancers after CUP

CUP diagnostics include a meticulous search for the hidden primary cancer, which explains why no new primaries are diagnosed soon after a CUP diagnosis.⁴ The majority of patients with CUP will not have a primary lesion identified during the course of the disease. However, some survivors of CUP may develop (i) initially hidden primary tumours responsible for their metastatic disease or (ii) second primary cancers. Elevated risks for the development of several types of second primaries have been reported,⁵ with the highest risks observed for cancers of the small intestine, male genital organs and aerodigestive tract. Significant risks have also been observed for the development of non-Hodgkin's lymphoma and squamous-cell skin cancer, which are known hallmarks of dysregulated immunity, suggesting a contribution of suppressed immune function as a feature of CUP.

Risk factors

Smokers are at risk of developing CUP and this risk correlates with the level of tobacco exposure: from 1.8-fold for smokers

^{*}Correspondence to: ESMO Guidelines Committee, ESMO Head Office, Via Ginevra 4, 6900 Lugano, Switzerland
E-mail: clinicalguidelines@esmo.org (ESMO Guidelines Committee).

[☆]Note: Approved by the ESMO Guidelines Committee: April 2002, last update November 2022. This publication supersedes the previously published version—*Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v133-v138.

0923-7534/© 2022 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

of 1-15 cigarettes/day up to 3.5-fold for 16-25 cigarettes/day and 4.1-fold for >25 cigarettes/day.⁶ The likelihood of being a smoker was higher in patients with CUP and respiratory system metastases (4.9-fold) than in those with CUP and liver metastases (2.0-fold).⁷ Type 2 diabetes (1.8-fold)⁸ and autoimmune disorders are also associated with an increased risk of CUP; the relative risks were 3.5 for polymyositis/dermatomyositis, 1.8 for primary biliary cirrhosis and 1.7 for Addison disease.⁹ Familial predisposition to CUP is another established risk factor.¹⁰ High body mass index, waist circumference, low socioeconomic status and black ethnic background may be additional risk factors.^{6,11}

Survival

The probability of survival after a diagnosis of CUP has remained at ~20% at 1 year and has not improved much over time.^{1,2} Around half of the observed deaths occur within the first 3 months following diagnosis, i.e. median survival is ~3 months. Survival is worse for adenocarcinoma and undifferentiated carcinoma compared with squamous-cell carcinoma (1-year survival of <20% and 36%, respectively).¹² Increasing age is associated with a survival disadvantage. Patients with CUP manifestations restricted to lymph nodes have a better prognosis than those with extranodal disease.^{1,12}

In a comparison of survival outcomes for patients with CUP versus those with metastatic cancer of known primary and matched location of metastases, in general, patients with CUP had a poorer survival, with the exception of those with brain and respiratory system metastases.¹³

CUP DIAGNOSIS

Histology and immunohistochemistry

Histology and immunohistochemistry (IHC) on good quality tissue specimens are required. A morphological pattern-based approach is first applied to differentiate between epithelial, round, spindle-shaped and anaplastic cancers to identify the pattern of tissue organisation regarding entity and tissue of origin.

For undifferentiated neoplasms or cells of unclear lineage, an initial IHC screening is carried out,¹⁴ typically comprising a broad-spectrum keratin to identify an epithelial phenotype (e.g. AE1/AE3, OSCAR), cluster of differentiation 45 (CD45) for haematolymphoid origin (be aware of downregulation of CD45 expression in immature B-cell neoplasms) and SOX10 and/or S100 for melanoma. In case of a triple-negative screen, a mesenchymal origin must be considered. There is no single screening marker for sarcoma (see [Supplementary Table S1](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>).

After lineage classification, a stepwise approach, using additional marker assessments navigated by the clinical work-up results, must be undertaken (see [Supplementary Table S2](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>). For carcinomas, cytokeratin (CK)7 and CK20 staining patterns may provide an indication of primary localisation (see [Supplementary Table S3](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>).

<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>). For male patients, metastatic prostate cancer must be ruled out using prostate-specific membrane antigen (PSMA) and/or NKX3.1 as markers. For female patients, GATA3 should be used to screen for breast cancer and SOX10 for triple-negative breast cancer.

Lung cancer. Only ~60% of poorly differentiated and metastatic lung adenocarcinomas stain positive for thyroid transcription factor 1 (TTF1).¹⁵ In the setting of CK7 positivity and TTF1 negativity but suspicion of a lung primary, SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily A, member 4 (SMARCA4) staining should be considered as many TTF1-negative lung adenocarcinomas show loss of SMARCA4 nuclear staining.¹⁶ Napsin A can be useful in a panel together with TTF1 in the diagnostic work-up of lung adenocarcinoma but it has limited value when TTF1 is negative (see [Supplementary Table S3](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>).

Gastrointestinal carcinomas. For analysis of biopsies including an adenocarcinoma in the liver, the initial IHC panel should include CK7, CK20, caudal type homeobox 2 (CDX2) and TTF1 (plus GATA3 and/or SOX10 in women) to screen for metastatic tumours of breast, lung, gastrointestinal (GI) and/or pancreaticobiliary origin (see [Supplementary Table S3](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>). At least 80% of colorectal cancers (CRCs) show the classic CK7-negative, CK20-positive, CDX2-positive immunophenotype, with CK20 and CDX2 staining usually being diffuse and strong. Occasional upper GI and rare pancreaticobiliary adenocarcinomas also demonstrate a colorectal immunophenotype. In this setting, special AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2) positivity is fairly specific for tumours of lower GI origin.¹⁷ The differential diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinomas (CCAs) by IHC remains difficult due to the lack of specific markers. Immunohistochemical loss of BRCA1-associated protein 1 (BAP1) or AT-rich interactive domain-containing protein 1A (ARID1A) can support the diagnosis but the final decision can only be made in conjunction with clinical and radiological findings.¹⁸

Neuroendocrine tumours. In order to identify neuroendocrine tumours, a synaptophysin and/or INSM1 staining must be carried out in tumours with a solid, trabecular, gyriform or regular glandular growth pattern, uniform nuclei and coarsely stippled ('salt and pepper') chromatin. Likewise, synaptophysin and/or INSM1 staining should also be carried out in high-grade tumours that resemble small-cell carcinomas or large-cell neuroendocrine tumours of the lung. Positivity for CDX2 and ISLET 1 may hint towards primary locations of neuroendocrine tumours in the GI tract and pancreas, respectively (see [Supplementary Table S3](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>).

Mesothelioma. Specific caveats in the CUP work-up exist for mesotheliomas, which are typically positive for keratins and

therefore might be misclassified as carcinomas. Mesothelioma should be considered in biopsies originating from the pleura, pericardium and peritoneum. Immunostaining with calretinin should be carried out in these cases and, upon positivity, should be complemented with Wilms tumour 1 (WT1), CK5/6, D2-40 and BAP1 (loss) (see [Supplementary Table S1](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>).

Sarcoma. Expression of broad-spectrum epithelial markers by mesenchymal tumours is focal in most cases. However, in cases with an epithelioid morphology, expression of these markers can be diffuse, and strong keratin positivity (e.g. synovial sarcoma, epithelioid sarcoma) often leads to erroneous classification as carcinoma. Keratin positivity might also be seen in small round blue cell sarcomas (e.g. desmoplastic round cell tumour, Ewing's sarcoma).¹⁹ Regardless of broad-spectrum epithelial marker positivity, sarcoma should always be considered in the mediastinum, retroperitoneum and soft tissue, particularly in cases with spindle cell morphology (see [Supplementary Table S1](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>).

Haematopoietic malignancies. Broad-spectrum keratins can be expressed by haematolymphoid tumours such as plasma cell neoplasms, anaplastic large-cell and mantle-cell lymphomas.²⁰ Useful immunohistochemical markers for screening are listed in [Supplementary Table S1](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>.

Clinical work-up

The minimal mandatory work-up for all patients should comprise the following tests:

- Thorough patient history and physical examination.
- Blood draw with basic blood and biochemical analyses.
- Either computed tomography (CT) with intravenous (i.v.) contrast agent infusion or magnetic resonance imaging (MRI) scans of the neck, thorax, abdomen and pelvis.
- Mammography in females.

Beyond this minimal diagnostic work-up, further tests are indicated according to the clinical and pathological results. This includes the tumour markers α -fetoprotein (AFP) and β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) in males with a suspected germ cell tumour; prostate-specific antigen (PSA) in males with a possible prostate cancer; cancer antigen (CA)15-3 and CA125 in females with a suspected gynaecological primary and carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) and CA72-4 when a GI primary is suspected and chromogranin A in patients with a possible neuroendocrine malignancy. Despite frequent non-tumour type-specific elevations of CEA, CA19-9, CA15-3 and CA125, these markers may be used to determine the disease course and monitor treatment response. Gastroscopy and colonoscopy are generally recommended whenever a putative GI primary is deemed possible. In contrast, bronchoscopy may be withheld unless IHC or the clinical picture for lung lesions and/or mediastinal lymph nodes implies a

lung primary. Diagnostic and staging guidelines for patients with an anticipated CUP diagnosis are summarised in [Supplementary Table S4](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>, and include both the minimal mandatory and additional results-driven tests.

MRI is recommended for suspected head and neck tumours, brain metastases and for suspected pelvic neoplasms. Dedicated protocols are needed for some primary tumours, such as breast or prostate cancers, or for differentiating adenoma from metastasis in case of enlarged adrenal glands.

Whole-body [¹⁸F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)—positron emission tomography (PET)—CT is optional in the routine CUP diagnostic work-up. Although it is excellent for depicting the true extent of disease and identifying lesions that are otherwise difficult to detect, it is only able to identify a primary in around a third of cases.²¹ However, it is generally recommended in the following situations that warrant radical locoregional treatment:

- For patients with single-site/oligometastatic CUP, FDG—PET—CT should be carried out to rule out additional manifestations.²²
- For patients with cervical lymph node metastases suspicious for head and neck cancer.^{23,24}

In these cases, FDG—PET—CT may be carried out early during the diagnostic work-up, ahead of panendoscopy with biopsies and tonsillectomy, to avoid false-positive findings.²³ Furthermore, when clinically suspected, specific tumour entities can be diagnosed if special tracers are used, such as DOTATOC for neuroendocrine tumours or PSMA ligands for prostate cancer.

Differential diagnosis of CUP

With pathological and clinical diagnostic tests complete, the diagnosis of CUP relies on the multidisciplinary team's interpretation of the clinical, pathological and radiographic findings in order to decide whether the tumour manifestations represent a primary cancer or metastases compatible with CUP. The most important diagnostic tool for this purpose is sound clinical reasoning. In the absence of a clearly identifiable primary tumour or an entity-specific genomic alteration (see [Supplementary Table S5](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>), it must be decided whether one of the visible lesions is likely to represent a primary tumour. Radiological clues in the diagnosis are (i) size and location of lesions and their imaging features, (ii) associated phenomena (see [Supplementary Tables S6 and S7](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>), (iii) invasion patterns into adjacent structures and (iv) the distribution of haematogenous and lymphogenous metastases. Specifically, tumours that metastasise along the preformed lymphatic pathways may be surrounded by lymphatic metastases in typical locations, with the closest adjacent lymph node groups usually being the most heavily involved. In the presence of widespread disease, the absence of lymph node

metastases in typical sites may refute the presence of a primary tumour in a suspected location.

In order to standardise the interpretation of findings in ambiguous cases, following established diagnostic algorithms to delineate CUP from cancer entities with a known primary is generally recommended.¹⁸ The respective decision algorithms are based on histology and IHC, metastatic pattern and radiographic criteria, and may be applied, particularly in clinical trials, to ensure the integrity of the study cohorts and to harmonise the eligibility process among different trials for the sake of comparability.

Lung cancer. The differential diagnosis between CUP and non-small-cell lung cancer (NSCLC) poses a recurrent diagnostic dilemma. Since 40% of lung cancers are negative for TTF1, patients presenting with neoplastic pulmonary lesions

may either have metastases from an unknown primary tumour to the lung, or one of the lung lesions may be the primary itself, usually an NSCLC, with extrapulmonary as well as pulmonary metastases. The respective decision algorithms are based on pathological and radiographic features of the lung mass, hilar and mediastinal lymph node involvement and the pattern of distant metastases (see [Figures 1 and 2](#)). Radiographic features to support the discrimination are shown in [Supplementary Table S6](#), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>.

CCA. The presence of intrahepatic lesions and histological proof of adenocarcinoma constitute a recurrent problem in discriminating between primary CCA (with or without additional intrahepatic metastases) and hepatic metastases due to an unknown extrahepatic primary tumour (with or

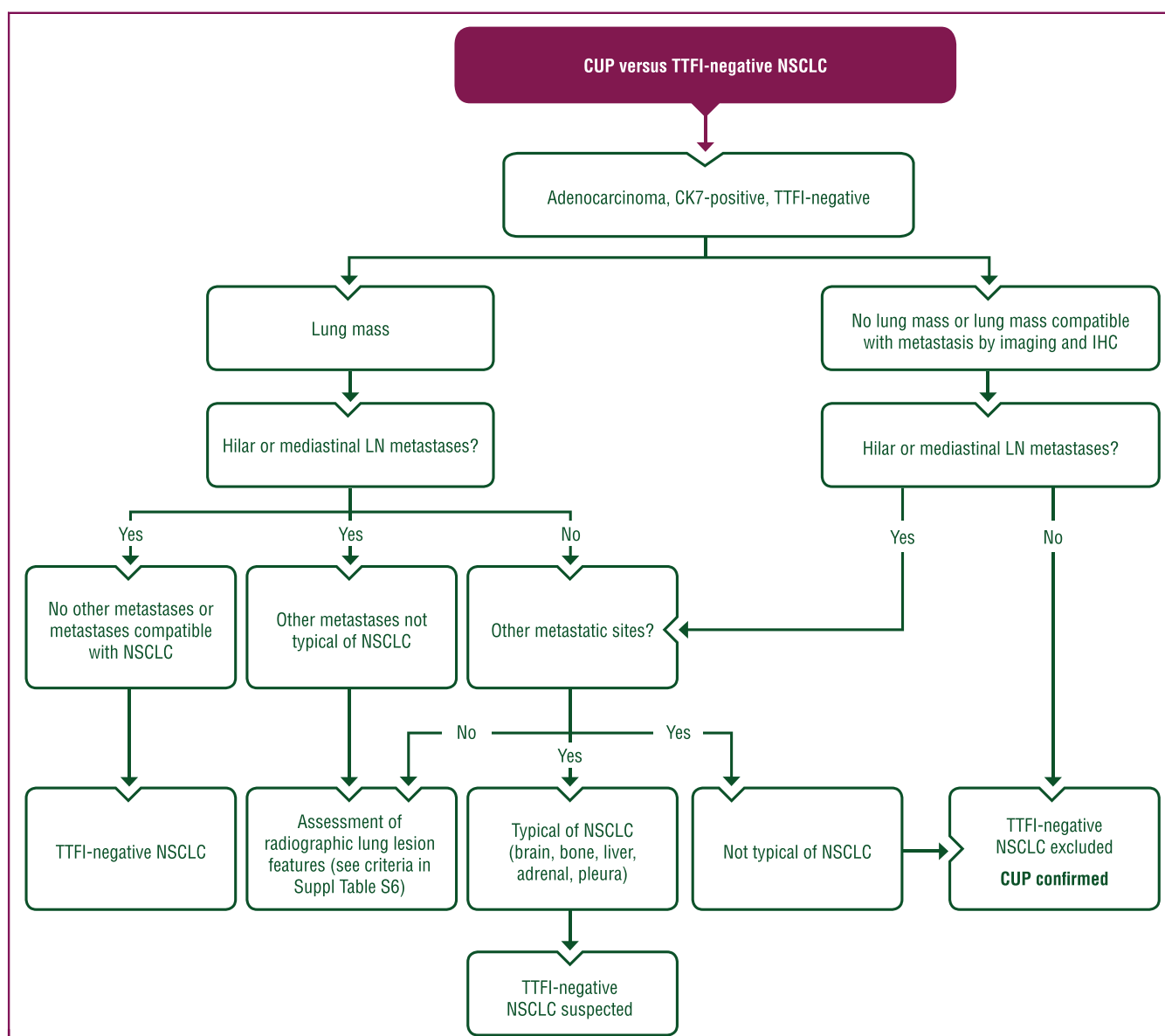


Figure 1. Differential diagnostic algorithm to discriminate between CUP and TTF1-negative NSCLC.

Brain, bone, liver, adrenal glands and pleura are the most common sites of metastatic disease in NSCLC.

Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management.

CK, cytokeratin; CUP, cancer of unknown primary; IHC, immunohistochemistry; LN, lymph node; NSCLC, non-small-cell lung cancer; TTF1, thyroid transcription factor 1.

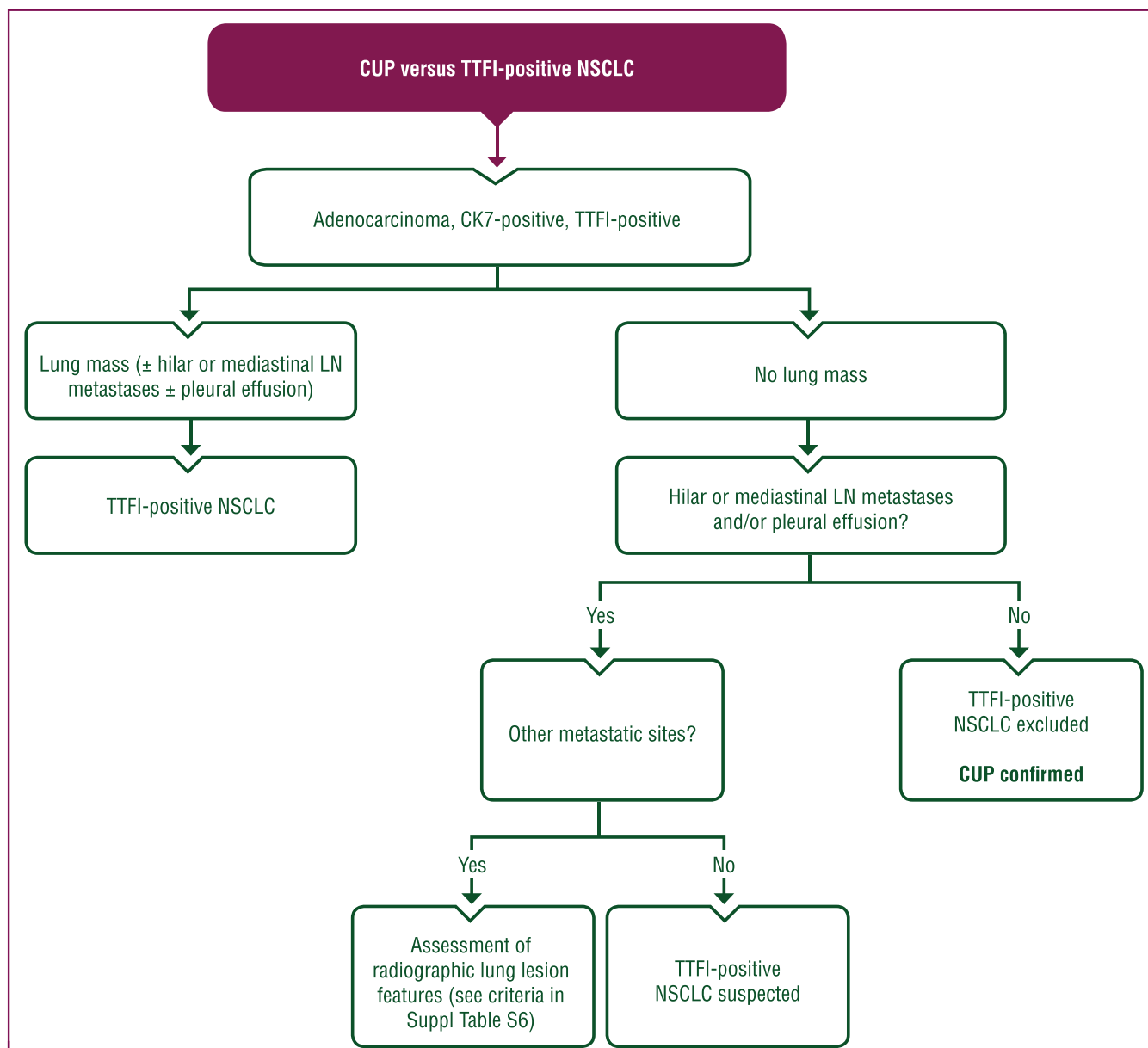


Figure 2. Differential diagnostic algorithm to discriminate between CUP and TTF1-positive NSCLC.

Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management.

CK, cytokeratin; CUP, cancer of unknown primary; LN, lymph node; NSCLC, non-small-cell lung cancer; TTF1, thyroid transcription factor 1.

without additional extrahepatic metastases).^{25,26} The decision algorithm to differentiate CUP with liver metastases from intrahepatic CCA relies on (I)HC, radiological morphology, size and number of hepatic lesions and the overall metastatic pattern (see Figure 3). Radiologically, the criteria shown in Supplementary Table S7, available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>, suggest intrahepatic CCA.

Other cancer types. Further algorithms have been established for the differential diagnosis between CUP and ovarian, renal, salivary gland and breast primaries (see Figures 4-7).

For the detection of salivary gland carcinoma, additional studies may be needed. Ultrasound may be sufficient, with contrast-enhanced MRI of the neck as a reliable alternative

method. CT is less suitable due to its lower soft-tissue contrast. Although a negative imaging result is sufficient to rule out a primary salivary gland tumour, a positive finding may be more difficult to interpret due to the possibility of lymph nodes located inside the gland that may be involved by metastatic spread. In unclear cases, targeted biopsies of the lesion may be carried out.

Differential diagnosis to relapse of prior malignancy

About 25% of patients with presumed CUP have had a prior malignancy.²⁷ In these cases, a relapse of the prior malignancy should always be considered. In dubious cases, comparative sequencing of tissue from the prior malignancy and presumed CUP is recommended to identify any clonal

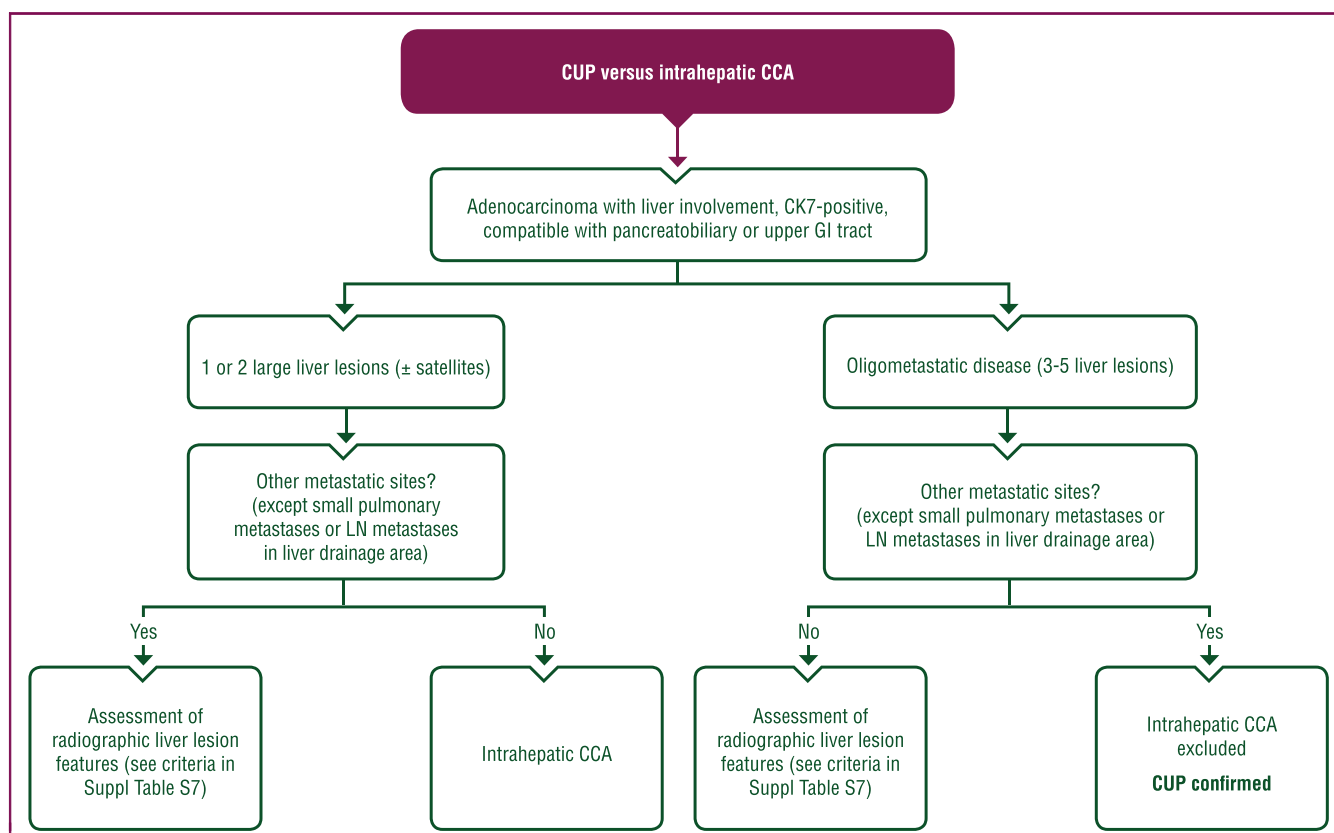


Figure 3. Differential diagnostic algorithm to discriminate between CUP and intrahepatic CCA.

Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management.

CCA, cholangiocarcinoma; CK, cytokeratin; CUP, cancer of unknown primary; GI, gastrointestinal; LN, lymph node.

relationships and therefore corroborate or refute a new CUP diagnosis.²⁷

Next-generation sequencing

Given the potential treatment options with targeted therapies or immune checkpoint inhibitors (ICIs), panel next-generation sequencing (NGS) may be carried out routinely in CUP using a pan-cancer panel covering relevant molecular targets across different entities. However, randomised trial data to assess the clinical utility of NGS-based approaches in CUP are pending.²⁸ In individual cases, the molecular profile might also clarify or provide clues regarding the putative primary, e.g. when anaplastic lymphoma kinase (*ALK*), ROS proto-oncogene 1 (*ROS1*; in NSCLC), transmembrane serine protease 2 (*TMPRSS2*; in prostate cancer) or nuclear protein in testis (*NUT*) midline carcinoma family member 1 (*NUTM1*; in NUT carcinoma) rearrangements are detected or when genomic signatures point towards ultraviolet light or tobacco exposure. A list of genomic aberrations supporting the diagnosis of specific primary tumour entities that can be used in conjunction with the differential diagnostic algorithms depicted in Figures 1–7 is provided in Supplementary Table S5, available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>. In addition, analysis of the microsatellite instability (MSI) status may be routinely carried out. Testing for tumour mutational burden (TMB) and programmed death-ligand 1

(PD-L1) expression should be considered at least at progression.

Recommendations

Histology, IHC and molecular biology

- Histology and IHC on good quality tissue specimens are required [III, A].
- After lineage classification, a stepwise approach using further IHC markers, navigated by the clinical work-up results, is recommended [III, A].
- NGS may be carried out routinely in CUP [IV, B].
- The clinical utility of gene expression profiling to help elucidate the likely primary is not currently supported by high-level evidence. Consequently, it is not generally recommended outside of clinical research [II, D].

Clinical work-up

- The minimal clinical work-up should consist of a thorough patient history, physical examination, basic blood analyses, CT or MRI imaging of neck, thorax, abdomen and pelvis for all patients, with additional mammography in females [IV, A].
- Further tests may be indicated according to the clinical and pathological picture [V, B].
- FDG–PET–CT imaging is generally recommended for single-site/oligometastatic cases that warrant ablative locoregional treatment as well as for patients with head and neck CUP [IV, B].

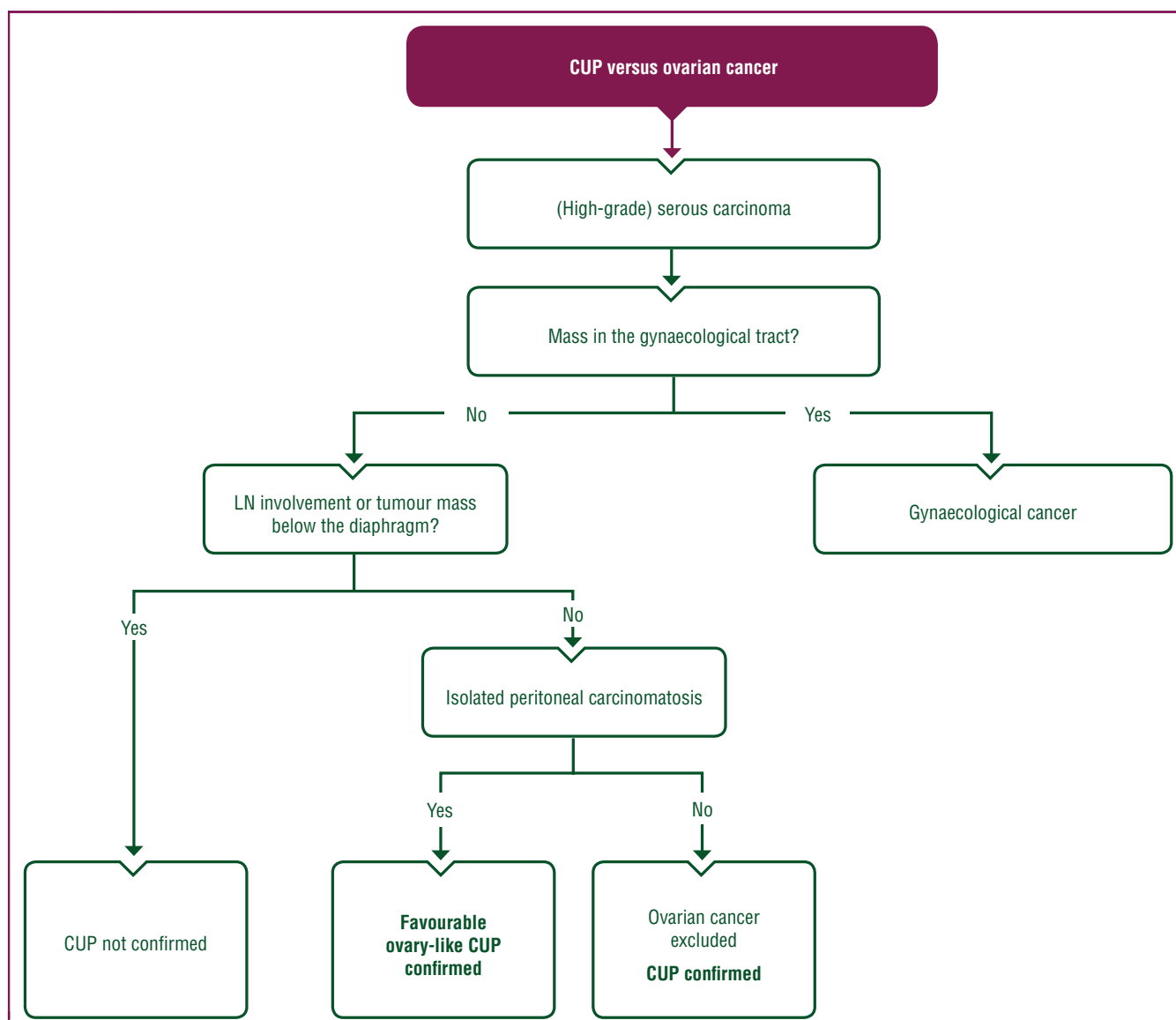


Figure 4. Differential diagnostic algorithm to discriminate between CUP and ovarian cancer.

Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management.
CUP, cancer of unknown primary; LN, lymph node.

- FDG–PET–CT imaging is optional in all other cases [III, C].

Differential diagnosis

- Diagnostic algorithms to delineate CUP from specific cancer entities with known primaries can be used [V, B].
- In patients with a prior malignancy, a relapse of this cancer should always be considered [IV, A].
- In individual cases, mutational profiles can provide clues regarding the putative primary [IV, B].

RISK ASSESSMENT

Clinical parameters

Several independent clinical risk factors in CUP have been identified consistently across different studies; first and foremost among them is poor Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS), which reached the highest statistical significance in multivariate

risk factor analyses.^{29–33} Other independent adverse prognostic factors include male sex,^{32,33} unfavourable CUP subtype,^{32,34} a higher number of metastatically involved organs,^{32,33} the presence of liver metastases^{30,35} or visceral metastases³¹ and adenocarcinoma histology.³³ Significant independent adverse laboratory parameters comprise elevated alkaline phosphatase (ALP), elevated lactate dehydrogenase (LDH),^{30,35} low serum albumin and lymphopenia³⁰ or elevated neutrophil versus lymphocyte ratio (NLR) as a reflection of the inflammatory state.^{31,33} Based on these adverse prognostic factors, numerous clinical risk scores have been proposed.^{30,31,33,35} For risk assessment of unfavourable CUP, the authors recommend an easy-to-use two-factor score that combines ECOG PS, as the most robust clinical risk factor, with LDH at first diagnosis (good prognostic group: ECOG PS 0 or 1 and normal LDH; poor prognostic group: ECOG PS >1 or elevated LDH).³⁵

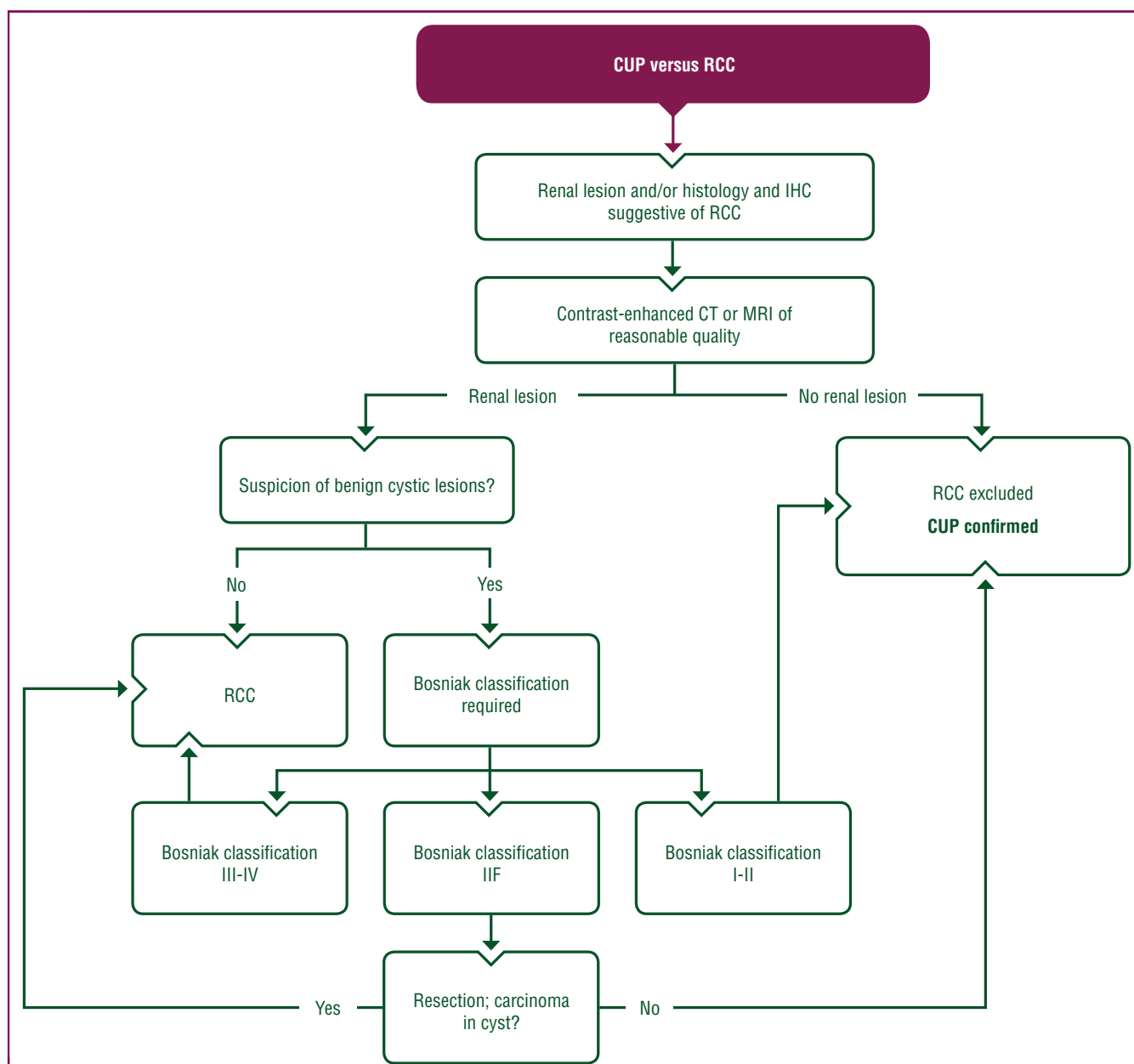


Figure 5. Differential diagnostic algorithm to discriminate between CUP and RCC.

Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management.

CT, computed tomography; CUP, cancer of unknown primary; IHC, immunohistochemistry; MRI, magnetic resonance imaging; RCC, renal-cell carcinoma.

Molecular prognostic and predictive markers

Kirsten rat sarcoma virus (*KRAS*) or neuroblastoma RAS viral oncogene homologue (*NRAS*) activation and cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (*CDKN2A*) deletion have been shown to confer an independent adverse prognosis by multivariate analysis.³² Chromosomal copy number losses and deleterious tumour suppressor protein p53 (*TP53*) mutations or deletions of chromosome 17p are associated with poor prognosis in single-site/oligometastatic CUP amenable to localised therapy.^{36,37} Neurotrophic tyrosine receptor kinase (*NTRK*) rearrangements predict response to *NTRK* inhibitors irrespective of the tissue of origin, therefore including CUP.^{38,39} Similarly, high TMB and MSI have been established as predictive markers for response to ICI

treatment in a tissue-agnostic manner.^{40–43} In CUP, higher levels of PD-L1 expression and higher TMB are also associated with better response rates and longer survival in previously treated patients who received nivolumab monotherapy.⁴⁴ Therefore, beyond panel NGS and MSI status at initial diagnosis, PD-L1 and TMB may be determined when ICI treatment is considered.

Recommendations

- In patients with unfavourable CUP, prognosis should be assessed by a risk score combining ECOG PS and serum LDH levels [IV, A].
- Determination of MSI, PD-L1 and TMB status is generally recommended when ICI treatment is considered [III, B].

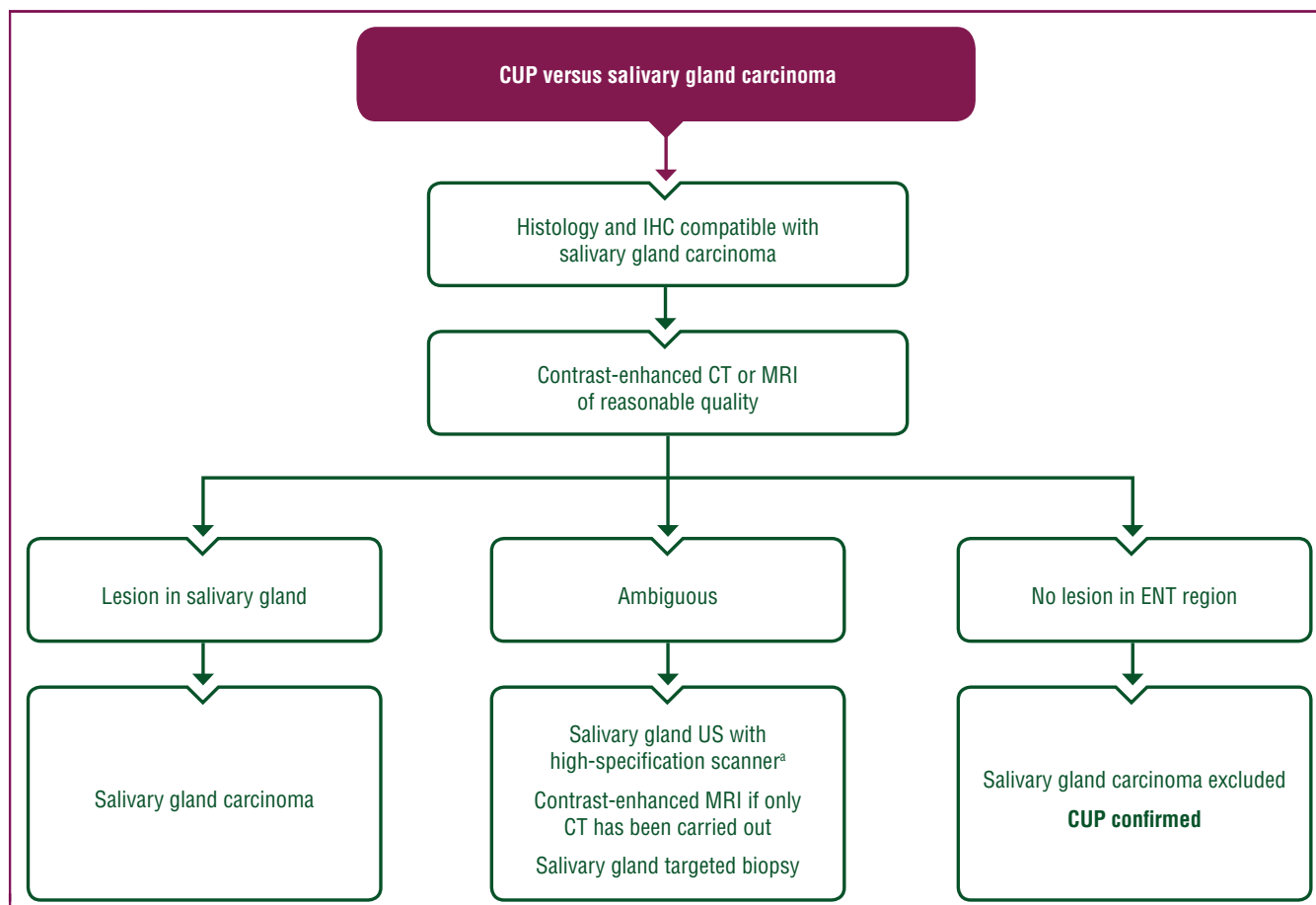


Figure 6. Differential diagnostic algorithm to discriminate between CUP and salivary gland carcinoma.

Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management.

2D, two dimensional; CT, computed tomography; CUP, cancer of unknown primary; ENT, ear nose and throat; FPS, frames per second; IHC, immunohistochemistry; MRI, magnetic resonance imaging; US, ultrasound.

^aHigh specification includes: broad band linear array transducer with a frequency range of 5-20 MHz suitable for vascular superficial, superficial small parts and elastography applications; electronic phased array colour Doppler system with minimum 50 000 digital processing channels and ≥ 256 grey shades for sharp contrast resolution; frame rate of ≥ 500 FPS; gain control for an additional level of flexibility to image quality control; real-time high-frequency 2D imaging for higher resolution and low-frequency Doppler for higher sensitivity; tissue harmonic imaging in power Doppler imaging mode for improved sensitivity and specificity in differentiating blood from tissue.

CLASSIFICATION AND MANAGEMENT OF CUP

Classification and management of favourable CUP

Besides single-site and oligometastatic CUP, favourable CUP is defined by obvious analogies to certain cancers with a known primary. It is generally recommended that these patients receive site-specific treatment tailored to the presumed primary site as this is associated with a more favourable prognosis compared with the vast majority of patients with CUP who are collectively grouped as 'unfavourable'.⁴⁵ Around 20% of patients belong to one of the favourable CUP subtypes. The following favourable subtypes should be recognised (see also [Supplementary Table S8](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>):

- Single metastatic deposit or oligometastatic disease amenable to local ablative treatment (single-site or oligometastatic CUP)
- Women with isolated axillary lymph node metastases (breast-like CUP)

- Women with peritoneal carcinomatosis of a serous papillary adenocarcinoma (ovary-like CUP)
- Squamous-cell carcinoma involving non-supraclavicular cervical lymph nodes (head and neck-like CUP)
- Men with blastic bone metastases and/or IHC or serum PSA expression (prostate-like CUP)
- Adenocarcinoma with colorectal IHC (CK7-negative, CK20-positive, CDX2-positive) or molecular profile (colon-like CUP)
- Carcinoma with renal-cell histological and immunohistochemical profile (renal-like CUP)

The formerly recognised favourable neuroendocrine carcinoma subtypes⁴⁵ are not considered in the current guideline. This is because in neuroendocrine malignancies, an elusive primary is a common finding. Neuroendocrine carcinomas should therefore be classified according to the increasingly sophisticated and therapy-relevant subclassification of neuroendocrine malignancies, irrespective of the presence of an obvious primary tumour.

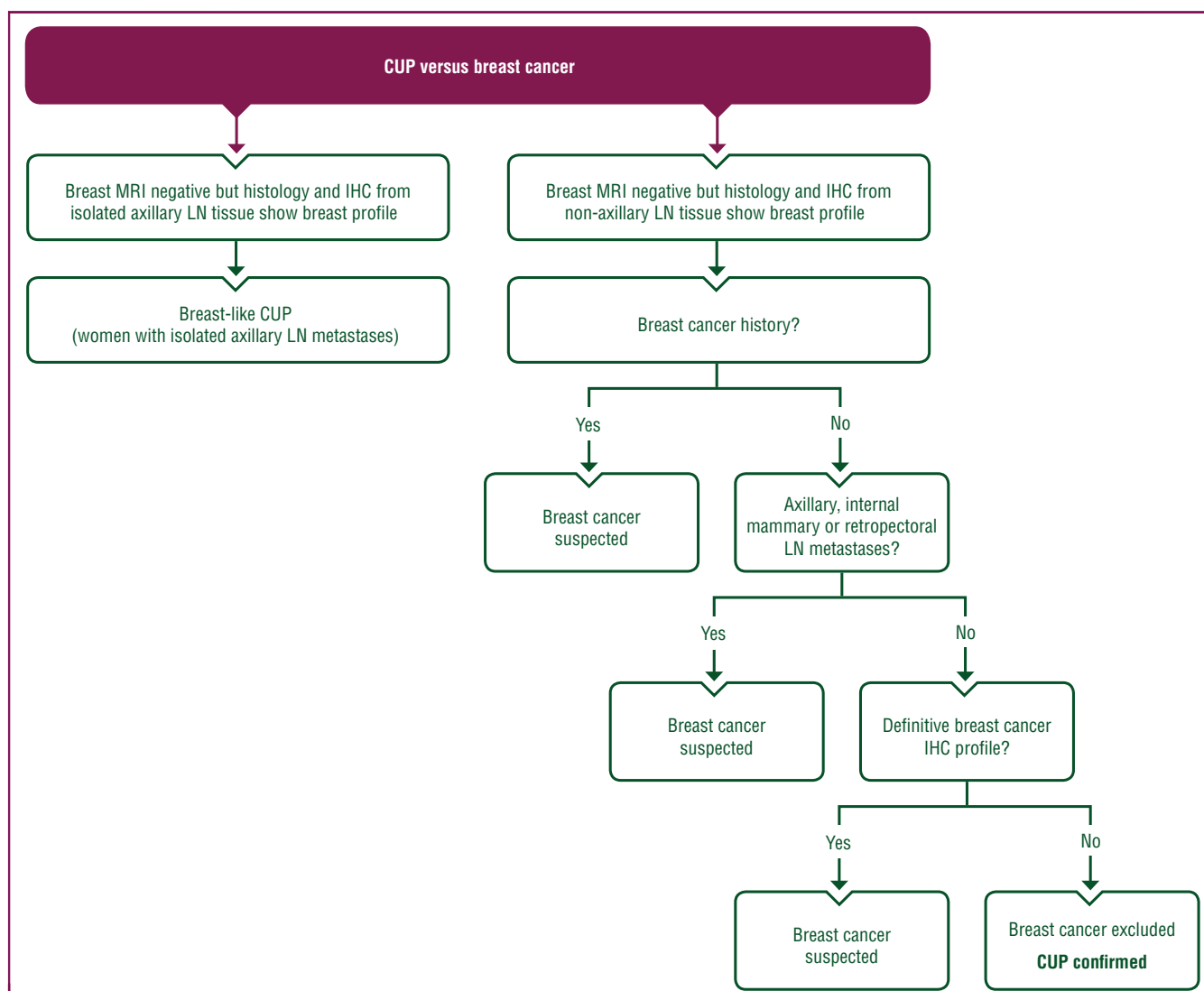


Figure 7. Differential diagnostic algorithm to discriminate between CUP and breast cancer.

Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management.

CUP, cancer of unknown primary; IHC, immunohistochemistry; LN, lymph node; MRI, magnetic resonance imaging.

The former favourable subtype known as ‘poorly differentiated carcinoma with midline distribution’, which was already absent from the 2015 European Society for Medical Oncology (ESMO) CUP guideline, should not be used anymore. Historically, many of these patients actually had extragonadal germ cell tumours. Also, some of these young patients may have an underdiagnosed and aggressive NUT midline carcinoma. Thus, full consideration should be given to these differential diagnoses in male patients with young age and midline metastatic distribution with or without elevated β -hCG and/or AFP.

Likewise, ‘squamous-cell carcinoma with inguinal lymph nodes’ has not been acknowledged as a distinct favourable subtype since it belongs to the subgroup of single-site and/or oligometastatic CUP, whose therapeutic principles equally apply.

Single metastatic deposit or oligometastatic disease amenable to local ablative treatment (single-site and/or oligometastatic CUP). In the 2015 ESMO guideline, ‘CUP with a single metastatic deposit’ was already recognised as a distinct favourable CUP subtype.⁴⁵ However, patients with oligometastatic disease exceeding the ‘single metastatic deposit’ definition, who are still potentially amenable to ablative surgery and/or radiotherapy (RT), also seem to benefit from this treatment strategy.³⁶ The authors have therefore redefined localised CUP by substitution of ‘single metastatic deposit’ with ‘single metastatic deposit or oligometastatic disease amenable to local ablative treatment’ as a distinct favourable CUP subtype. In view of the need for standardisation and despite the scarcity of data in CUP, the authors suggest the following oligometastasis definition analogous to other cancer entities.^{22,46}

- Local ablative treatment of all lesions by surgery and/or radiotherapy is deemed feasible.
- Oligometastatic state has been confirmed by imaging including PET–CT and brain MRI.
- Number of metastases does not exceed five.
- No involvement of a diffuse organ such as malignant pleural, pericardial, peritoneal or leptomeningeal carcinomatosis.

Local treatment strategies have proven beneficial, with long-term survival observed in a few distinct clinical scenarios.³⁴ Accordingly, localised treatment is generally recommended as the standard of care in the following situations: single brain metastases,^{47,48} squamous-cell carcinoma involving cervical lymph nodes (excluding supraclavicular nodes)⁴⁹ as well as inguinal and iliac lymph nodes.⁵⁰

Furthermore, beyond these well-defined scenarios, the use of local surgery and/or RT has opened up the prospect of long-term remission or even cure.³⁶ Therefore, in single-site or oligometastatic disease, localised treatment is generally recommended when technically feasible and after a careful benefit–risk assessment, irrespective of histology and organs involved by metastases. Limited data suggest that patients with two or more metastases might also benefit from local ablative treatment.³⁶ The acceptable upper limit regarding the number of metastases, metastatically involved organs and metastasis size is elusive but should not exceed the definition of oligometastatic disease described previously. In order to comply with this definition, it is suggested that local ablative treatment is preceded by a search for additional metastatic sites, which should include the use of PET–CT and brain MRI.²² There is insufficient evidence to provide recommendations regarding the treatment modality (surgery versus RT) or the administration of (neo)adjuvant chemotherapy (ChT) or immunotherapy. Local recurrences and newly arising metastases at other sites are observed at a similar frequency following local ablative treatment. Local recurrences are frequently amenable to further local ablative treatment.³⁶

Women with isolated axillary lymph node metastases (breast-like CUP). This favourable subtype is defined as isolated axillary lymph node metastases in females, an (immuno)histology pattern compatible with breast cancer and the absence of an ipsilateral mammary carcinoma. In several retrospective analyses, breast MRI has been shown to identify the primary in around two-thirds of patients with negative clinical examination and negative mammography,⁵¹ and is therefore mandatory before reaching the diagnosis of breast-like CUP. The lymph node metastasis specimen should be tested for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status.⁵²

Patients with breast-like CUP should be managed under the presumption of an occult breast primary and thus receive treatment according to primary breast cancer protocols.⁵³ There is broad consensus regarding axillary lymph

node dissection. Additional ipsilateral breast-targeting treatment with either mastectomy or RT has been shown to reduce the risk of recurrence and improve survival and is therefore recommended. However, there is no definitive consensus regarding whether surgery or RT should be the preferred local treatment. Breast RT after axillary lymph node dissection appears to be at least equivalent to mastectomy with respect to locoregional recurrence and recurrence-free survival, implying that patients could be spared surgery.^{54–57} When RT is chosen, there is also no consensus as to whether the supraclavicular or internal mammary regional lymph nodes should be included in the radiation field.^{55,57} Systemic therapy should be given analogous to the equivalent nodal-positive breast cancer. Given the rapid evolution of systemic therapy in breast cancer, the authors recommend that systemic therapy use in patients with breast-like CUP should be aligned with the current treatment standards for breast cancer.

Women with peritoneal carcinomatosis of a serous papillary adenocarcinoma (ovary-like CUP). This favourable subtype is defined as (isolated) peritoneal carcinomatosis in females with serous or undifferentiated adenocarcinoma histology; the absence of an ovary, fallopian tube or uterine primary cancer⁵⁸ and possibly identical to primary peritoneal serous carcinoma.⁵⁹ IHC serum and genetic analysis frequently reveals elevated CA125 and *BRCA1/2* mutations consistent with the profile of ovarian cancer.⁶⁰ Thus, analogous to ovarian cancer, germline and somatic *BRCA1/2* mutation testing should be carried out.⁶¹ Treatment may be similar to that for stage III/IV ovarian cancer, including surgical debulking for cytoreduction⁶² followed by carboplatin–paclitaxel ChT (the addition of bevacizumab is optional)⁶¹ and poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor maintenance therapy in responding patients.⁶³

Squamous-cell carcinoma involving non-supraclavicular cervical lymph nodes (head and neck-like CUP). This favourable subtype is defined as squamous-cell carcinoma in non-supraclavicular cervical lymph nodes without a detectable mucosal primary. Attempts to identify the primary tumour should include flexible endoscopy, contrast-enhanced CT and/or—preferably—MRI of the head and neck as well as FDG–PET. In cases where the primary has remained elusive after these examinations, panendoscopy with biopsies of the naso-, hypo- and oropharynx, as well as bilateral tonsillectomy, should be carried out. Carcinoma tissue should be tested for p16 expression and, in case of positivity, for human papillomavirus (HPV) status.⁶⁴ The Epstein–Barr virus (EBV) status should also be determined, and PD-L1 expression may be analysed in patients with relapsed disease or distant metastases.⁶⁴ Based on expert consensus, treatment recommendations for head and neck-like CUP have already been described and should be considered as the therapeutic standard.^{24,64} Broadly, primary surgery by neck dissection and/or RT ± ChT are recommended as first-line treatment in non-distant metastatic

disease. Patients with small-volume neck disease should receive either surgery or RT $\pm$ ChT, whereas both options should be combined in large-volume disease.

Men with blastic bone metastases and/or IHC or serum PSA expression (prostate-like CUP). Blastic bone metastases in the pelvis and lower spine and/or high serum concentrations or IHC expression levels of PSA in males are quite similar to findings in metastatic prostate cancer. It is therefore suggested to align the diagnostic procedures and therapy for prostate-like CUP to metastatic prostate cancer guidelines.⁶⁵

Adenocarcinoma with colorectal IHC (CK7-negative, CK20-positive, CDX2-positive) or molecular profile (colon-like CUP). Colon-like CUP is defined as adenocarcinoma histology compatible with a GI primary, predominant intra-abdominal metastases, a CK7-negative, CK20-positive, CDX2-positive IHC signature characteristic of CRC and negative colonoscopy.^{66,67} Gene expression-based colon-like prediction appears to be less strict than IHC criteria.⁶⁷ Retrospective data suggest that patients with colon-like CUP treated with site-specific CRC ChT regimens [i.e. 5-fluorouracil–leucovorin–oxaliplatin (FOLFOX) or 5-fluorouracil–leucovorin–irinotecan (FOLFIRI)] achieve response and survival rates similar to those observed in patients with metastatic CRC.^{66,67} However, these data are from small patient numbers and additional prospective validation is necessary to substantiate these findings. Nevertheless, treatment analogous to metastatic CRC is generally recommended in colon-like CUP. Accordingly, in patients with microsatellite-stable (MSS) tumours, 5-fluorouracil (5-FU)-based regimens (i.e. FOLFOX or FOLFIRI) may be administered, which can be combined with bevacizumab or, alternatively, an anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody in patients with unmutated *KRAS* or *NRAS*. Patients receiving 5-FU should be tested for the lack of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) before starting treatment.⁶⁸ In patients with MSI-high (MSI-H) tumours, ICIs should be used.⁶⁹ As CK20 expression is reduced or absent in MSI-H CRCs,⁷⁰ the diagnosis of colon-like CUP may also be considered in patients with CK20-negative, MSI-H CUP otherwise fitting colon-like criteria.

Carcinoma with renal-cell histological and immunohistochemical profile (renal-like CUP). The diagnostic algorithm shown in Figure 5 outlines the differential diagnosis between kidney cancer and CUP in patients with renal lesions. However, a small subset of patients appear to display a histological and immunohistochemical profile truly compatible with renal-cell carcinoma in the absence of any renal lesion, with documented responses to renal-specific treatment supporting the accuracy of the presumption of a renal primary.^{71,72} In view of the far-reaching therapeutic consequences of applying only tyrosine kinase inhibitor (TKI)- and ICI-based treatments, this subgroup may constitute a novel and distinct favourable CUP subset. Its definition relies on a histology and IHC profile strictly aligned with kidney cancer, such as clear cell or papillary histology

(which appears overrepresented) with comprehensive immunostaining for the renal markers PAX8, PAX2, racemase and CD10. Optionally, treatment according to the rapidly evolving kidney cancer protocols may be justifiable,^{71,72} with ICIs offering a broader coverage across the malignancy spectrum in particularly ambiguous cases.

Management of unfavourable CUP

ChT. Patients with unfavourable CUP are defined as those who do not belong to any of the aforementioned favourable subgroups and constitute $\sim$ 80% of all patients with CUP. According to data from small clinical studies, they have a dismal prognosis despite treatment with a variety of combination ChTs.²⁹ Platinum-based doublet ChT is generally recommended as the standard of care, although no randomised trials have been conducted to demonstrate superiority over best supportive care.⁷³ Modest survival benefit and symptom palliation with preservation of quality of life are currently the only realistic aims of therapy for these patients, although rare cases of cure have been reported.⁷⁴ Consequently, low-toxicity patient-convenient ChT regimens should be administered to reasonably fit, poor-risk patients (see Supplementary Table S9, available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>).

Clinical trials conducted to-date (mostly randomised phase II trials) have evaluated regimens comprising platinum salts, taxanes, gemcitabine, vinca alkaloids or irinotecan, with no evidence of statistically significant superior efficacy demonstrated for any of the protocols.^{73,75–79} Generally, platinum-based doublets combined with either a taxane or gemcitabine are widely accepted as the gold standard. Better outcomes were reported with cisplatin–gemcitabine compared with cisplatin alone, although this was not assessed in a large and adequately powered randomised phase III trial.⁷⁶ Cisplatin–gemcitabine has also shown a superior efficacy–toxicity ratio compared with cisplatin–irinotecan in a randomised phase II trial.⁷⁷ Carboplatin–paclitaxel has demonstrated meaningful activity in CUP as well,⁷⁹ although superiority over gemcitabine–vinorelbine did not reach statistical significance with respect to survival or remission in a randomised phase II trial.⁷⁸ A prospective, randomised phase III trial of 198 patients comparing gemcitabine–irinotecan with paclitaxel–carboplatin–etoposide reported significantly less toxicity and equal survival rates with the two-drug regimen.⁷³ As such, doublet ChT regimens are generally recommended as the standard of care, whereas triplet ChT regimens are considered to confer excessive toxicity and are not recommended.

There are no available data regarding the efficacy of different ChT regimes for unfavourable squamous-cell versus adeno-CUP. When extrapolating from other common squamous-cell carcinoma entities, including cervical, head and neck, non-small-cell lung and oesophageal cancer, platinum-based doublet ChT is generally recommended for unfavourable CUP independent of histology.

Although only a few non-ChT drugs have been tested in patients with unfavourable CUP, neither belinostat nor cetuximab have improved on the results demonstrated with carboplatin–paclitaxel in randomised trials and are therefore not recommended.^{80,81}

No clinical trial data are available for second-line ChT. Switching between established CUP ChT protocols in progressing patients appears reasonable. Molecular targeted therapy and ICIs may be considered as alternatives. The combination of bevacizumab–erlotinib has shown activity in CUP, with a substantial rate of disease stabilisation also seen in ChT-pre-treated patients, but only 10% of patients reached a partial response.⁸²

Site-directed therapy by molecular tissue of origin prediction. Several clinical studies in CUP have used RNA expression- or DNA methylation-based molecular techniques to predict the putative primary, a strategy termed ‘tissue of origin’ prediction, with subsequent administration of ‘site-specific’ therapy according to the predicted primary. Despite a promising pilot study,⁸³ two randomised trials failed to demonstrate superiority of gene expression profiling-based ‘site-specific’ therapy over standard empiric ChT with either carboplatin–paclitaxel or cisplatin–gemcitabine, respectively.^{84,85} Consequentially, no recommendation for the use of gene expression profiling-based ‘site-directed’ therapy can currently be provided.

Molecular targeted therapy. The mutational profile of unfavourable CUP has been assessed in numerous panel NGS studies to identify targets for molecular therapies.^{32,86–90} Beyond *TP53* as the most abundant mutation present in around half of patients, these studies have consistently shown a very heterogeneous mutational landscape with a diverse set of potentially actionable genetic alterations. Discussion of NGS findings in a molecular tumour board is therefore advised. The use of molecular targeted therapies is strongly recommended when the respective compound has received cancer type-agnostic approval, as is currently the case for larotrectinib and entrectinib in *NTRK* fusion-positive cancers.^{38,39} Likewise, *BRAF V600E* and *RET* proto-oncogene (*RET*) can be considered as cancer type-agnostic targets in patients with relapsed or refractory CUP.^{91–93} Targeted therapies are also strongly recommended in patients with tumours harbouring a genetic alteration suggestive of a putative primary in which molecular guided therapies are licensed and are the standard of care (Supplementary Table S5, available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>). For example, this currently applies to *EGFR*-mutant as well as *ALK* and *ROS1* fusion-positive tumours, which strongly imply NSCLC as the primary and for which TKIs represent the treatment of choice.⁴⁶

Beyond these recommendations, molecular targeted therapy may be considered in patients harbouring molecular alterations for which approved compounds are available in other cancer entities. Here, ranking of molecular guided therapy depends on the evidence from known primary cancer entities and the respective putative primary. Accordingly, first-line targeted therapy with a *BRAF* inhibitor

appears justified for *BRAF V600E* mutations when lung is the putative primary. Further compounds licensed in non-CUP entities are available for various genetic targets, although evidence in CUP is limited to anecdotal cases.^{32,88} Examples include fibroblast growth factor receptor (*FGFR*) fusions, actionable v-erb-b2 avian erythroblastic leukaemia viral oncogene homologue 2 (*ERBB2*) alterations (activating mutations or amplifications), deleterious mutations of *BRCA1/2* or DNA damage repair genes including *RAD51* recombinase (*RAD51*) and partner and localiser of *BRCA2* (*PALB2*), activating *KRAS G12C* and phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (*PIK3CA*) mutations as well as *MET* proto-oncogene, receptor tyrosine kinase (*MET*) amplification. The spectrum of molecular targets is likely to grow in the future.

ICIs. ICI treatment has not yet been established in the general CUP population, although an overall response rate of 22% has been reported in patients with unfavourable CUP who have relapsed or are refractory to first-line ChT.⁴⁴ ICIs may be considered for the indications described below.

MSI-H or mismatch repair-deficient CUP. The responsiveness of MSI-H or mismatch repair-deficient (dMMR) tumours to ICIs has been shown across different cancer entities.^{41,94–96} Accordingly, pembrolizumab has been granted tumour-agnostic approval from the Food and Drug Administration (FDA) for the second-line treatment of MSI-H or dMMR cancers,⁹⁷ which also includes CUP. Accordingly, ICI treatment might be considered as the second-line therapy at the latest for this group.

Based on the superior progression-free survival (PFS) of pembrolizumab over standard-of-care ChT in MSI-H or dMMR CRC,⁹⁸ pembrolizumab has been approved by the European Medicines Agency (EMA) and FDA as the first-line treatment in this setting.⁶⁷ As it is suggested that treatment of colon-like CUP follows CRC treatment guidelines, pembrolizumab may be used as the first-line treatment in MSI-H or dMMR colon-like CUP.

TMB-high CUP. High TMB represents an established predictor for response to ICI treatment across different cancer entities.^{96,99} Accordingly, pembrolizumab is FDA approved for the second-line treatment of TMB-high (TMB-H) cancers [defined as ≥ 10 mutations per megabase (mut/Mb)]. Likewise, nivolumab was more effective in CUP with a high TMB (defined as ≥ 7.75 mut/Mb).⁴⁴ Thus, ICI treatment may be considered as the second-line therapy at the latest in TMB-H CUP.

PD-L1-high CUP. High PD-L1 expression has been associated with improved outcomes following ICI treatment across some, but not all, cancer entities.^{96,100,101} Similar to other tumour entities, patients with PD-L1-positive CUP tended to achieve a better PFS and overall survival, although this did not reach statistical significance.⁴⁴ Accordingly, ICI treatment may be considered as an option in relapsed or refractory unfavourable CUP with high-level PD-L1 expression and no alternative treatment options. It is, however, still unclear

whether the cancer cell-based tumour proportion score (TPS) or the cancer plus cancer environment-based combined positive score (CPS) should be used, and whether cut-offs used should be at 1%, 10% or 50%.

Additional scenarios highly suggestive of a primary cancer in which ICI treatment is established. ICIs may be considered as an option when clinicopathological features imply analogy to a known primary cancer where immunotherapy is an established treatment option, as is the case with NSCLC, head and neck squamous-cell, urothelial or gastroesophageal carcinomas, among others. So far, no data are available to evaluate the benefit–risk profile for the addition of an anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) antibody, such as ipilimumab, to anti-PD-(L)1 antibodies.

Peritonectomy

Isolated peritoneal carcinomatosis is, in principle, amenable to cytoreductive surgery ± hyperthermic intraperitoneal ChT (HIPEC) as local therapy. Recommendations in CUP mostly rely on cross-entity analogies¹⁰² and are hampered by the uncertainty of a potentially undetected primary persisting after local peritoneal treatment.

A randomised study conducted in patients with colon cancer and peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery showed a lack of therapeutic benefit and excessive toxicity with the addition of HIPEC.¹⁰³ However, outcomes with cytoreductive surgery alone were considered encouraging. Likewise, cytoreductive surgery is standard in ovarian cancer, with some data pointing to a possible beneficial effect for the addition of HIPEC in this entity both in the first-line¹⁰⁴ and relapsed settings.¹⁰⁵ In patients with (i) ovary-like CUP and (ii) mucin-producing or signet ring adenocarcinoma suggesting colon-like CUP and isolated peritoneal carcinomatosis, small retrospective analyses on a total of 40 patients and a few additional case reports suggest prolonged survival times after cytoreductive surgery with peritonectomy.^{106–108} Accordingly, for patients with ovary- or colon-like CUP and isolated peritoneal carcinomatosis, assessment for peritonectomy might be an option, whereas additional HIPEC is not recommended as there are no data available for this procedure in CUP. Also, peritonectomy is not recommended in unfavourable CUP.

In view of the associated morbidity and mortality risks, candidates for cytoreductive surgery should be carefully and strictly selected in experienced referral centres based on a good PS, a low burden of peritoneal involvement [as assessed by the peritoneal cancer index (PCI)] and the exclusion of any additional, extraperitoneal metastases.^{102,105} The principles of completeness of cytoreduction as the decisive step should be meticulously adhered to, as done in other cancer entities.

Recommendations

Classification and management of favourable CUP

- The formerly recognised favourable CUP subtypes with neuroendocrine differentiation are no longer viewed as

CUP subtypes and should be treated according to guidelines for neuroendocrine malignancies [IV, B].

- The formerly recognised favourable CUP subtype termed ‘poorly differentiated carcinoma with midline distribution’ is no longer viewed as a CUP subtype. Historically, many of these patients actually had extragonadal germ cell tumours [IV, B]. Also, some of these young patients may have an underdiagnosed and aggressive NUT midline carcinoma [IV, B].
- The former favourable subtype of ‘localised CUP’ has been redefined to also include oligometastatic disease amenable to local ablative treatment [IV, B].
- In patients with single-site or oligometastatic CUP, localised treatment with ablative surgery and/or RT is suggested [IV, B].
- Before localised treatment, patients with single-site or oligometastatic CUP should receive PET–CT and brain MRI [IV, B].
- In general, patients with one of the six favourable CUP subtypes defined by analogy to cancers with a known primary should be treated with site-specific therapy [III, B].
- Breast MRI should be carried out and demonstrate negative results before reaching the diagnosis of breast-like CUP [IV, A].
- In addition to systemic therapy, breast treatment with RT (or alternatively surgery) is recommended in breast-like CUP [IV, A].
- Renal-like CUP may constitute a novel favourable CUP subset that benefits from TKI and ICI treatments [V, C].

Management of unfavourable CUP

- For patients with newly diagnosed unfavourable CUP and adequate PS, platinum-based doublet ChT is generally recommended as the standard of care [III, B].
- There is currently no high-level evidence that gene expression profiling-directed therapy leads to an improvement in patient outcomes. Consequently, such strategies are not recommended outside of clinical trials [II, D].
- For patients with ovary-like and colon-like CUP and isolated peritoneal carcinomatosis, assessment for peritonectomy without HIPEC might be an option [IV, C].
- In view of the ongoing poor prognosis and lack of high-level clinical evidence in patients with CUP, inclusion in clinical trials is encouraged [V, A].

Molecular targeted treatment

- In patients with *NTRK* fusion-positive CUP, treatment with an *NTRK* inhibitor is recommended [III, A].
- In *EGFR*-mutant as well as *ALK* and *ROS1* fusion-positive CUP, treatment with the respective TKI is recommended [II, A].
- For patients with *BRAF V600E* mutations, treatment with a *BRAF* inhibitor from second-line onwards may be an option; *BRAF* inhibitors may be considered for first-line treatment when lung is the putative primary [III, C].
- Limited evidence suggests that compounds targeting additional genetic alterations licensed in non-CUP

entities may be an option for patients with CUP harbouring these genetic alterations [III, C].

- If no clinical trials are available in the second-line setting, molecular targeted treatments and ICIs may be considered as alternative options [V, C].

Immunotherapy

- Patients with MSI-H or dMMR unfavourable CUP may receive ICI treatment in the second-line setting [III, B].
- Patients with MSI-H or dMMR colon-like CUP may receive ICI treatment in the first-line setting [III, B].
- Patients with TMB-H unfavourable CUP may be considered for ICI treatment in the second-line setting [III, B].
- For patients with PD-L1-high unfavourable CUP, second-line ICI treatment may be an option [III, C].

FOLLOW-UP AND LONG-TERM SURVIVORSHIP

In patients with unfavourable CUP who are receiving treatment, and after treatment discontinuation, restaging and follow-up by CT or MRI should be carried out at 3-month intervals provided that the patient is deemed fit for further therapy.

Long-term survivors exist among patients with single-site or oligometastatic CUP who have received ablative surgery/RT and those with other favourable CUP subtypes such as women with isolated axillary nodal metastases.³⁴ Long-term survival for up to 50 months has also been documented among patients with unfavourable CUP, although this is rare.³⁴

For patients with single-site or oligometastatic CUP who have received local ablative treatment, no consensus guidelines for routine follow-up have been established. Since early diagnosis of local relapse might enable additional local ablative treatment,³⁵ follow-up with CT or MRI should be carried out at 3-6 month intervals during the first 2 years, followed by 6-12 month intervals in years 3-5.

In view of the elevated risk for secondary malignancies, long-term CUP survivors may adhere to cancer screening guidelines recommended for the general population, which includes screening for colon, breast, prostate and skin cancer. If family history and/or molecular work-up have raised the suspicion of a germline cancer-predisposing mutation, genetic counselling and testing should be offered. If confirmed, a germline cancer-predisposing mutation should warrant additional screening.

Recommendation

- Follow-up by CT or MRI may be carried out at 3-month intervals, provided that the patient is deemed fit for further therapy [IV, B].

METHODOLOGY

This Clinical Practice Guideline (CPG) was developed in accordance with the ESMO standard operating procedures for CPG development (<https://www.esmo.org/Guidelines/>

[ESMO-Guidelines-Methodology](#)). The relevant literature has been selected by the expert authors. The FDA/EMA or other regulatory body approval status of new therapies/indications is reported at the time of writing this CPG. Levels of evidence and grades of recommendation have been applied using the system shown in [Supplementary Table S10](#), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>.^{109,110} Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the authors. Future updates to this CPG will be published on [esmo.org](https://www.esmo.org) as a Living GL version or an eUpdate, to be made available at: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/cancers-of-unknown-primary-site>.

ACKNOWLEDGEMENTS

Kari Hemminki was supported by the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme, No 856620. Manuscript editing support was provided by Claire Bramley (ESMO Guidelines staff) and Angela Corstorphine of Kstorfin Medical Communications Ltd (KMC); this support was funded by ESMO.

FUNDING

No external funding has been received for the preparation of this guideline. Production costs have been covered by ESMO from central funds.

DISCLOSURE

AK reports personal fees as an invited speaker from Roche; fees paid to his institution for advisory board membership from Roche; institutional funding from Bristol Myers Squibb (BMS); non-remunerated role as a principal investigator for Roche. TB reports fees paid to his institution as a study oncologist, for expert testimony and study-related travel expenses from Roche. CP reports fees paid to her institution as an invited speaker from Roche; institutional funding as a coordinating principal investigator from Roche. GB reports personal fees for advisory board membership from Gensentia; institutional funding as a Steering Committee member from Bayer; non-remunerated roles as a principal investigator for Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD) and Roche; member of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). SD reports personal fees as an invited speaker from Bracco Germany; non-remunerated leadership role as President (2010-2012) and Vice-President (2012-2014) of DEGUM (German Ultrasound Society); non-remunerated role as member and chairman of the 'Radiation Protection in Medicine' (2017-2020) working group for the Radiation Protection Commission (SSK) at the German Federal Ministry of Environmental Protection. KH has reported no potential conflicts of interest. LM reports a non-remunerated role as co-chair of the Steering Committee for the CUPISCO trial from Roche. HM reports personal fees as an invited speaker from Amgen and Roche; personal fees for advisory board membership from AstraZeneca, Janssen and Merck; institutional funding from Roche. KO

reports institutional funding from BioClavis, BioTheranostics and Leica; non-remunerated advisory role as member of Steering Group for Early Detection and Diagnosis of Cancer Roadmap for Cancer Research UK and as member of Innovation Expert Advisory Group (EAG) for NHS England Cancer Innovation Programme; co-author of the RCPATH dataset on CUP and malignancy of unknown origin for the Royal College of Pathologists; Cancer Research UK affiliate at the Beatson Institute; member of the National Cancer Research Institute (UK). AP reports personal fees for a congress subscription from Amgen; personal fees for advisory board membership in urothelial cancer from Basilea; personal fees for congress expenses from Janssen. HW reports personal fees as an invited speaker and for advisory board membership from Array BioPharma, Bayer, BMS, Celgene, Erytech, Incyte, Merck KGaA, Pierre Fabre, Servier Sirtex Medical and Roche/Genentech; personal fees for consultancy from OnoSil; personal fees for an advisory role and as a Trial Steering Committee member from Zymeworks; personal fees and institutional funding for an advisory role, as a coordinating principal investigator and member of Trial Steering Committee from Sirtex Medical; non-remunerated advisory roles with Bayer, Pfizer and Pierre Fabre. GZ reports personal fees as an invited speaker from Amgen, Ipsen, Leo Pharma and Merck. GP is the Chief Medical Officer for ESMO and member of ASCO and the Hellenic Cooperative Oncology Group and the Hellenic Society of Medical Oncology (HeCOG). KF reports personal fees for advisory board membership from Curevac and Orion; fees paid to his institution as an invited speaker from Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer and Sanofi; fees paid to his institution for advisory board membership from AAA, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, MSD, Novartis/AAA and Pfizer; institutional funding as trial chair from AstraZeneca, Bayer, BMS, Janssen, MSD, Orion and Pfizer; non-remunerated role as principal investigator and trial chair for Bayer, BMS, Merck, Novartis/AAA and Orion. TO has declared no conflicts of interest.

REFERENCES

- Brewster DH, Lang J, Bhatti LA, et al. Descriptive epidemiology of cancer of unknown primary site in Scotland, 1961-2010. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(3):227-234.
- Binder C, Matthes KL, Korol D, et al. Cancer of unknown primary: Epidemiological trends and relevance of comprehensive genomic profiling. *Cancer Med.* 2018;7(9):4814-4824.
- Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer.* 2003;39(14):1990-2005.
- Hemminki K, Liu H, Heminki A, et al. Power and limits of modern cancer diagnostics: cancer of unknown primary. *Ann Oncol.* 2012;23(3):760-764.
- Shu X, Liu H, Ji J, et al. Subsequent cancers in patients diagnosed with cancer of unknown primary (CUP): etiological insights? *Ann Oncol.* 2012;23(1):269-275.
- Kaaks R, Sookthai D, Hemminki K, et al. Risk factors for cancers of unknown primary site: results from the prospective EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2014;135(10):2475-2481.
- Hemminki K, Chen B, Melander O, et al. Smoking and body mass index as risk factors for subtypes of cancer of unknown primary. *Int J Cancer.* 2015;136(1):246-247.
- Hemminki K, Försti A, Sundquist K, et al. Cancer of unknown primary is associated with diabetes. *Eur J Cancer Prev.* 2016;25(3):246-251.
- Hemminki K, Sundquist K, Sundquist J, et al. Risk of cancer of unknown primary after hospitalization for autoimmune diseases. *Int J Cancer.* 2015;137(12):2885-2895.
- Hemminki K, Ji J, Sundquist J, et al. Familial risks in cancer of unknown primary: tracking the primary sites. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):435-440.
- Urban D, Rao A, Bressel M, et al. Cancer of unknown primary: a population-based analysis of temporal change and socioeconomic disparities. *Br J Cancer.* 2013;109(5):1318-1324.
- Hemminki K, Bevier M, Hemminki A, et al. Survival in cancer of unknown primary site: population-based analysis by site and histology. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1854-1863.
- Riihimäki M, Thomsen H, Hemminki A, et al. Comparison of survival of patients with metastases from known versus unknown primaries: survival in metastatic cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:36.
- Selves J, Long-Mira E, Mathieu MC, et al. Immunohistochemistry for diagnosis of metastatic carcinomas of unknown primary site. *Cancers (Basel).* 2018;10(4):108.
- Noh S, Shim H. Optimal combination of immunohistochemical markers for subclassification of non-small cell lung carcinomas: a tissue microarray study of poorly differentiated areas. *Lung Cancer.* 2012;76(1):51-55.
- Herpel E, Rieker RJ, Dienemann H, et al. SMARCA4 and SMARCA2 deficiency in non-small cell lung cancer: immunohistochemical survey of 316 consecutive specimens. *Ann Diagn Pathol.* 2017;26:47-51.
- Lugli A, Tzankov A, Zlobec I, et al. Differential diagnostic and functional role of the multi-marker phenotype CDX2/CK20/CK7 in colorectal cancer stratified by mismatch repair status. *Mod Pathol.* 2008;21(11):1403-1412.
- Pauli C, Bochtler T, Mileschkin L, et al. A challenging task: identifying patients with cancer of unknown primary (CUP) according to ESMO guidelines: the CUPISCO trial experience. *Oncologist.* 2021;26(5):e769-e779.
- Bahrami A, Gown AM, Baird GS, et al. Aberrant expression of epithelial and neuroendocrine markers in alveolar rhabdomyosarcoma: a potentially serious diagnostic pitfall. *Mod Pathol.* 2008;21(7):795-806.
- Adams H, Schmid P, Dirnhofer S, et al. Cytokeratin expression in hematological neoplasms: a tissue microarray study on 866 lymphoma and leukemia cases. *Pathol Res Pract.* 2008;204(8):569-573.
- Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2009;19(3):731-744.
- Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: an ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol.* 2020;148:157-166.
- Albertson M, Chandra S, Sayed Z, et al. PET/CT evaluation of head and neck cancer of unknown primary. *Semin Ultrasound CT MR.* 2019;40(5):414-423.
- Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, et al. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(22):2570-2596.
- Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2014;60(6):1268-1289.
- Conway AM, Morris GC, Smith S, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma hidden within cancer of unknown primary. *Br J Cancer.* 2022;127(3):531-540.
- Bochtler T, Endris V, Leichsenring J, et al. Comparative genetic profiling aids diagnosis and clinical decision making in challenging cases of CUP syndrome. *Int J Cancer.* 2019;145(11):2963-2973.
- Ross JS, Sokol ES, Moch H, et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary origin: retrospective molecular

- classification considering the CUPISCO study design. *Oncologist*. 2021;26(3):e394-e402.
29. Bugat R, Bataillard A, Lesimple T, et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site (2002). *Br J Cancer*. 2003;89(suppl 1):S59-S66.
 30. Seve P, Ray-Coquard I, Trillet-Lenoir V, et al. Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. *Cancer*. 2006;107(11):2698-2705.
 31. Huang CY, Lu CH, Yang CK, et al. A simple risk model to predict survival in patients with carcinoma of unknown primary origin. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e2135.
 32. Bochtler T, Reiling A, Endris V, et al. Integrated clinicomolecular characterization identifies RAS activation and CDKN2A deletion as independent adverse prognostic factors in cancer of unknown primary. *Int J Cancer*. 2020;146(11):3053-3064.
 33. Raghav K, Hwang H, Jácome AA, et al. Development and validation of a novel nomogram for individualized prediction of survival in cancer of unknown primary. *Clin Cancer Res*. 2021;27(12):3414-3421.
 34. Pavlidis N, Petrakis D, Gollinopoulos V, et al. Long-term survivors among patients with cancer of unknown primary. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;84(1):85-92.
 35. Culine S, Kramar A, Saghachian M, et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4679-4683.
 36. Pouyiourou M, Wohlfromm T, Kraft B, et al. Local ablative treatment with surgery and/or radiotherapy in single-site and oligometastatic carcinoma of unknown primary. *Eur J Cancer*. 2021;157:179-189.
 37. Bochtler T, Wohlfromm T, Hielscher T, et al. Prognostic impact of copy number alterations and tumor mutational burden in carcinoma of unknown primary. *Genes Chromosomes Cancer*. 2022;61(9):551-560.
 38. Ardini E, Siena S. Entrectinib approval by EMA reinforces options for ROS1 and tumour agnostic NTRK targeted cancer therapies. *ESMO Open*. 2020;5(5):e000867.
 39. Farago AF, Demetri GD. Larotrectinib, a selective tropomyosin receptor kinase inhibitor for adult and pediatric tropomyosin receptor kinase fusion cancers. *Future Oncol*. 2020;16(9):417-425.
 40. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1353-1365.
 41. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10.
 42. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet*. 2019;51(2):202-206.
 43. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-413.
 44. Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, et al. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. *Ann Oncol*. 2022;33(2):216-226.
 45. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v133-v138.
 46. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl 4):iv192-iv237.
 47. Rudà R, Borgognone M, Benec F, et al. Brain metastases from unknown primary tumour: a prospective study. *J Neurol*. 2001;248(5):394-398.
 48. Bartelt S, Lutterbach J. Brain metastases in patients with cancer of unknown primary. *J Neurooncol*. 2003;64(3):249-253.
 49. Galloway TJ, Ridge JA. Management of squamous cancer metastatic to cervical nodes with an unknown primary site. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3328-3337.
 50. Matsuyama S, Nakafusa Y, Tanaka M, et al. Iliac lymph node metastasis of an unknown primary tumor: report of a case. *Surg Today*. 2006;36(7):655-658.
 51. de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, et al. Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(2):114-119.
 52. Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(1):1-11.
 53. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475-1495.
 54. Walker GV, Smith GL, Perkins GH, et al. Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer*. 2010;116(17):4000-4006.
 55. Rueth NM, Black DM, Limmer AR, et al. Breast conservation in the setting of contemporary multimodality treatment provides excellent outcomes for patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):90-95.
 56. Macedo FI, Eid JJ, Flynn J, et al. Optimal surgical management for occult breast carcinoma: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):1838-1844.
 57. Kim H, Park W, Kim SS, et al. Prognosis of patients with axillary lymph node metastases from occult breast cancer: analysis of multicenter data. *Radiat Oncol J*. 2021;39(2):107-112.
 58. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;75(1):27-42.
 59. Kim J, Park EY, Kim O, et al. Cell origins of high-grade serous ovarian cancer. *Cancers (Basel)*. 2018;10(11):433.
 60. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA*. 2006;296(2):185-192.
 61. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672-705.
 62. Ben-Baruch G, Sivan E, Moran O, et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a study of 25 cases and comparison with stage III-IV ovarian papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1996;60(3):393-396.
 63. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416-2428.
 64. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1462-1475.
 65. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1119-1134.
 66. Varadhachary GR, Raber MN, Matamoros A, et al. Carcinoma of unknown primary with a colon-cancer profile-changing paradigm and emerging definitions. *Lancet Oncol*. 2008;9(6):596-599.
 67. Hainsworth JD, Schnabel CA, Erlander MG, et al. A retrospective study of treatment outcomes in patients with carcinoma of unknown primary site and a colorectal cancer molecular profile. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(2):112-118.
 68. Hodroj K, Barthelemy D, Lega JC, et al. Issues and limitations of available biomarkers for fluoropyrimidine-based chemotherapy toxicity, a narrative review of the literature. *ESMO Open*. 2021;6(3):100125.

69. Trullas A, Delgado J, Genazzani A, et al. The EMA assessment of pembrolizumab as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with metastatic microsatellite instability-high or mismatch repair deficient colorectal cancer. *ESMO Open*. 2021;6(3):100145.
70. McGregor DK, Wu TT, Rashid A, et al. Reduced expression of cytokeratin 20 in colorectal carcinomas with high levels of microsatellite instability. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(6):712-718.
71. Greco FA, Hainsworth JD. Renal cell carcinoma presenting as carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable patient subset. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(4):e893-e898.
72. Overby A, Duval L, Ladekarl M, et al. Carcinoma of unknown primary site (CUP) With metastatic renal-cell carcinoma (mRCC) histologic and immunohistochemical characteristics (CUP-mRCC): results from consecutive patients treated with targeted therapy and review of literature. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(1):e32-e37.
73. Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized, phase III Sarah Cannon Oncology Research Consortium Trial. *Cancer J*. 2010;16(1):70-75.
74. Levy A, Massard C, Gross-Goupil M, et al. Carcinomas of an unknown primary site: a curable disease? *Ann Oncol*. 2008;19(9):1657-1658.
75. Golfopoulou V, Pentheroudakis G, Salanti G, et al. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(7):570-573.
76. Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: results of the randomised GEFCAP1 02 trial. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):721-727.
77. Culine S, Lortholary A, Voigt JJ, et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study-trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAP1 01). *J Clin Oncol*. 2003;21(18):3479-3482.
78. Huebner G, Link H, Kohne CH, et al. Paclitaxel and carboplatin vs gemcitabine and vinorelbine in patients with adeno- or undifferentiated carcinoma of unknown primary: a randomised prospective phase II trial. *Br J Cancer*. 2009;100(1):44-49.
79. Lee J, Hahn S, Kim DW, et al. Evaluation of survival benefits by platinum and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2013;108(1):39-48.
80. Hainsworth JD, Daugaard G, Lesimple T, et al. Paclitaxel/carboplatin with or without belinostat as empiric first-line treatment for patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized, phase 2 trial. *Cancer*. 2015;121(10):1654-1661.
81. Folprecht G, Trautmann K, Stein A, et al. Adding cetuximab to paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of carcinoma of unknown primary (CUP): results of the Phase 2 AIO trial PACET-CUP. *Br J Cancer*. 2021;124(4):721-727.
82. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1747-1752.
83. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):217-223.
84. Fizazi K, Maillard A, Penel N, et al. 3562 - A phase 3 trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAP1 04). *Ann Oncol*. 2019;30(suppl 5):v851-v934.
85. Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, et al. Randomized phase II trial comparing site-specific treatment based on gene expression profiling with carboplatin and paclitaxel for patients with cancer of unknown primary site. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):570-579.
86. Tothill RW, Li J, Mileskin L, et al. Massively-parallel sequencing assists the diagnosis and guided treatment of cancers of unknown primary. *J Pathol*. 2013;231(4):413-423.
87. Gatalica Z, Millis SZ, Vranic S, et al. Comprehensive tumor profiling identifies numerous biomarkers of drug response in cancers of unknown primary site: analysis of 1806 cases. *Oncotarget*. 2014;5(23):12440-12447.
88. Ross JS, Wang K, Gay L, et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site: new routes to targeted therapies. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):40-49.
89. Löffler H, Pfarr N, Kriegsmann M, et al. Molecular driver alterations and their clinical relevance in cancer of unknown primary site. *Oncotarget*. 2016;7(28):44322-44329.
90. Clynick B, Dessauvage B, Sterrett G, et al. Genetic characterisation of molecular targets in carcinoma of unknown primary. *J Transl Med*. 2018;16(1):185.
91. Adashek JJ, Menta AK, Reddy NK, et al. Tissue-agnostic activity of BRAF plus MEK inhibitor in BRAF V600-mutant tumors. *Mol Cancer Ther*. 2022;21(6):871-878.
92. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selipratinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1261-1273.
93. Subbiah V, Cassier PA, Siena S, et al. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med*. 2022;28(8):1640-1645.
94. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-2520.
95. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-1191.
96. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232-1243.
97. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(13):3753-3758.
98. Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):659-670.
99. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2093-2104.
100. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833.
101. Sati N, Boyne DJ, Cheung WY, et al. Factors modifying the associations of single or combination programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 inhibitor therapies with survival outcomes in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2034201.
102. Granieri S, Bonomi A, Frassini S, et al. Prognostic impact of cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in gastric cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(11):2757-2767.
103. Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):256-266.
104. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230-240.
105. Huo YR, Richards A, Liauw W, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(12):1578-1589.
106. Delhorme JB, Ohayon J, Gouy S, et al. Ovarian and peritoneal psammocarcinoma: results of a multicenter study on 25 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(5):862-867.

107. Sebbag G, Shmookler BM, Chang D, et al. Peritoneal carcinomatosis from an unknown primary site. Management of 15 patients. *Tumori*. 2001;87(2):67-73.
108. Mugerwa S, Lekharaju V, Kiire CF. Management of peritoneal carcinomatosis secondary to metastatic cancer of unknown primary in men. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18(1):22-27.
109. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(2):139-144.
110. Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1994;18(3):421.

El paciente con tos crónica: un reto para el médico

CAROLINA ARENAS, M.D.¹, JULIÁN A. HERRERA, M.D.²

RESUMEN

Para el médico de familia significa un reto diario el manejo de enfermedades crónicas o procesos patológicos mal definidos. Se presenta el caso clínico de una paciente de 47 años con tos permanente de dos años de evolución. Su vida se comprometió por deserción laboral y disfunción psicosocial, no obstante su valoración por diversos especialistas con múltiples ayudas diagnósticas y variados tratamientos. El médico (familiar) basado en su entrenamiento y experiencia, con un enfoque sistémico que es uno de los principios de su especialidad, diseña un plan de trabajo óptimo para encontrar la causa de la tos crónica de la paciente y proporcionar el manejo para el control permanente del síntoma.

Palabras clave: *Tos crónica; Asma; Riesgo psicosocial; Pensamiento sistémico.*

The patient with chronic cough: a challenge for the physician

SUMMARY

For the family physician the handling of chronic illnesses or not well defined pathological processes, mean a daily challenge. The clinical case of a 47 year-old patient is presented with permanent cough two years old. Their life committed for labor desertion and dysfunction psicosocial, nevertheless its valuation for diverse specialists with multiple helps diagnoses and varied treatments. The family physicians based on their training and experience, with a systemic focus, designed a plan of good work to discern the cause of the patient's chronic cough and to provide the handling for the permanent control of the symptom.

Words key: *Chronic cough; Asthma; Psychosocial risk; Systemic thought.*

En la práctica médica hay grandes dificultades en la clasificación de las quejas de los pacientes, porque no todos los problemas se pueden expresar mediante sencillas etiquetas nosológicas. Existe además la posibilidad que cada médico clasifique la misma enfermedad de distinto modo, dificultando la nomenclatura y estandarización, y generando la incertidumbre de que tomar sólo el síntoma principal del paciente podría dar una visión parcial de la enfermedad.

A pesar de estas consideraciones, la tos como síntoma es una de las primeras quejas en orden de frecuencia en estudios multicéntricos en países occidentales¹. Al ocupar el primer lugar como causa de consulta general y de 10% a 38% de la consulta neumológica, tiene un impacto notable en costos anuales de salud y gastos generados por ausentismo laboral.

CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años, que trabajó en un taller de fabricación de productos de cartón durante 29 años, separada del esposo hace 4 años, en la actualidad vive con su única hija de 17 años; consulta por un cuadro de dos años de evolución de tos nocturna en ocasiones matinal con expectoración escasa blanquecina sin un desencadenante específico, además de cefalea frontal en ocasiones. La valoraron varias especialidades (neumología, otorrinolaringología, cirugía general, salud ocupacional) y el manejo crónico sin mejoría ha sido con diversos medicamentos.

Entre los antecedentes personales hay hipertensión esencial tratada con IECAS hasta el inicio de la tos, cuando se cambió el manejo a calcio-antagonistas; en controles posteriores a pesar de no seguir el tratamiento farmacológico se

1. Residente III año, Medicina Familiar, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.
e-mail: carogaleno@gmail.com

2. Profesor Titular y Emérito, Departamento de Medicina Familiar, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: herreja@univalle.edu.co

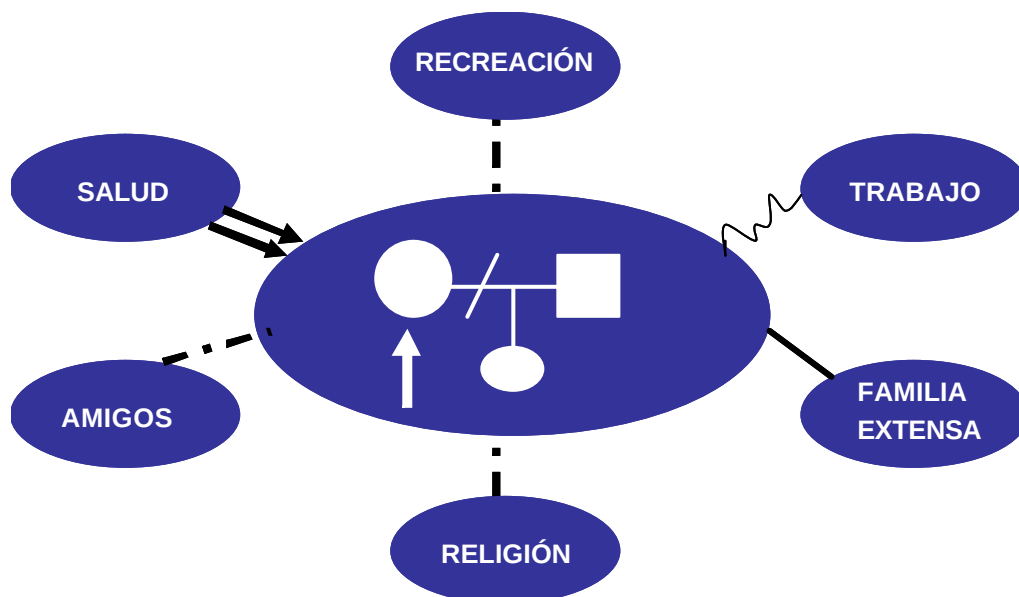
Recibido para publicación febrero 21, 2005 Aceptado para publicación marzo 31, 2006

Como síntomas asociados presentaba disfonía y disfagia ocasional a sólidos durante estos dos años; además, en los 8

meses previos se quejó de dificultad en la noche para tolerar el decúbito por disnea, y edema vespertino en los miembros inferiores con osteomalgias el último año. En el análisis de sus aspectos psicosociales en la fase diagnóstica con instrumentos de la práctica de la medicina familiar se evaluó la funcionalidad familiar (APGAR familiar según Smilkstein, rango 0-20 puntos) y se obtuvo una cifra de 10 puntos que hizo el diagnóstico de una disfunción familiar moderada con un inadecuado soporte de amigos (Cuadro 1). En el ecomapa en la fase diagnóstica se observó la presencia de recursos extrafamiliares, pero sin una adecuada interrelación ni uso como soporte que permitiera intervenir el riesgo psicosocial (Gráfica 1). La paciente tuvo muchas dificultades laborales por las múltiples incapacidades y por las reubicaciones

Cuadro 1

	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
¿Me satisface la ayuda que recibo de mi familia cuando tengo algún problema y/o necesidad?		X			
¿Me satisface la participación que mi familia brinda?			X		
¿Me satisface cómo mi familia acepta y apoya mis deseos de emprender nuevas actividades?			X		
¿Me satisface cómo mi familia expresa afecto y responde a mis emociones como rabia, tristeza, amor?			X		
Me satisface cómo compartimos en mi familia:					
a. el tiempo para estar juntos					
b. los espacios en la casa					
c. el dinero				X	
¿Tiene usted algun amigo cercano a quien pueda buscar cuando necesita ayuda?			X		
¿Estoy satisfecho con el soporte que recibo de mis amigos?			X		



Gráfica 1. Ecomapa en la evaluación diagnóstica

repetidas que le hacían para evitar la exposición dentro del área de trabajo, lo que implicaba horarios por lo general nocturnos u oficios más exhaustivos. Debido a esto la recreación y la relación con sus amigos, su familia extensa y su hija adolescente se distanciaron, lo que generó gran cantidad de estrés, además de la tos que persistía. Aunque el sistema de salud le brindaba la mayoría de los recursos médicos necesarios para aclarar el diagnóstico y los tratamientos, no existía una interrelación recíproca con el personal de salud, sino más bien de exigencias por parte de la paciente (Gráfica 1).

Las pruebas diagnósticas fueron las siguientes:

1. Radiografías de tórax (# 3) en las que se observó una leve cardiomegalia a expensas de las cavidades izquierdas, cambios de enfermedad bronquial crónica, sin masas ni derrames.
2. Pruebas de función pulmonar: cambios de patrón restrictivo moderado, sin buena respuesta al broncodilatador, curva flujo-volumen normal, y saturación de oxígeno, 97%.
3. Baciloscopias seriadas de esputo (# 3): negativas.
4. Endoscopia de vías digestivas altas: gastritis antral no erosiva, sin esofagitis, la biopsia informó gastritis crónica superficial inactiva, sin *Helicobacter pylori*.
5. Ecocardiograma: normal, con 65% en la fracción de eyección.
6. Hemograma: leucocitos, 6610; neutrófilos, 57.7%; linfocitos, 35.6%; monolitos, 5%; eosinófilos, 1.2%; Hb, 14.1; hematócrito, 43.6%; plaquetas, 281,000.
7. Niveles séricos de IgE: 55.66 UI/ml (normal hasta 100 UI/ml).
8. Glicemia en ayunas: 103 mg/ml.

Al examen físico se encontró una paciente en aceptable estado general, sin dificultad respiratoria, hidratada, obesa con un índice de masa corporal, 34.1; FC, 60 x min; FR, 18 x min; T/A, 125/80; y afebril. En la cabeza, leve dolor a la palpación del seno paranasal frontal; sin evidencia en orofaringe de secreciones; la mucosa nasal era eritematosa con hipertrofia de los cornetes inferiores y obstrucción nasal parcial. La glándula tiroides se encuentra aumentada de tamaño, móvil, sin nódulos, no dolorosa; no hay hallazgos anormales a la auscultación cardiopulmonar ni a la valoración de abdomen. Insuficiencia venosa grado I-II en miembros inferiores y una respuesta aquiliana levemente disminuida.

Al principio se analizaron las enfermedades más frecuentes como posible etiología de la tos y se encontró que era necesario descartar una sinusopatía crónica, además un sín-

drome obstructivo de la vía aérea secundario al bocio el cual no era claro si era eutiroides en el momento, o si existía un hipotiroidismo asociado. Se decide solicitar entonces niveles de hormona tiroide-estimulante sérica (TSH), radiografía de senos paranasales y radiografía lateral de cuello. En el control con los resultados de los exámenes paraclínicos se encuentra una TSH de 2.56 UI/ml (N: 0.4-4 UI/ml), la radiografía de cuello fue normal sin signos de obstrucción de la vía aérea por el bocio, y la radiografía de senos paranasales mostró los senos neumatizados sin opacificaciones y una hipertrofia de cornetes inferiores. Se decide entonces iniciar cromoglicato de sodio en spray nasal para el manejo de la hipertrofia de cornetes y bromuro de ipratropio inhalado en la noche para contrarrestar la tos nocturna con movilización de secreciones.

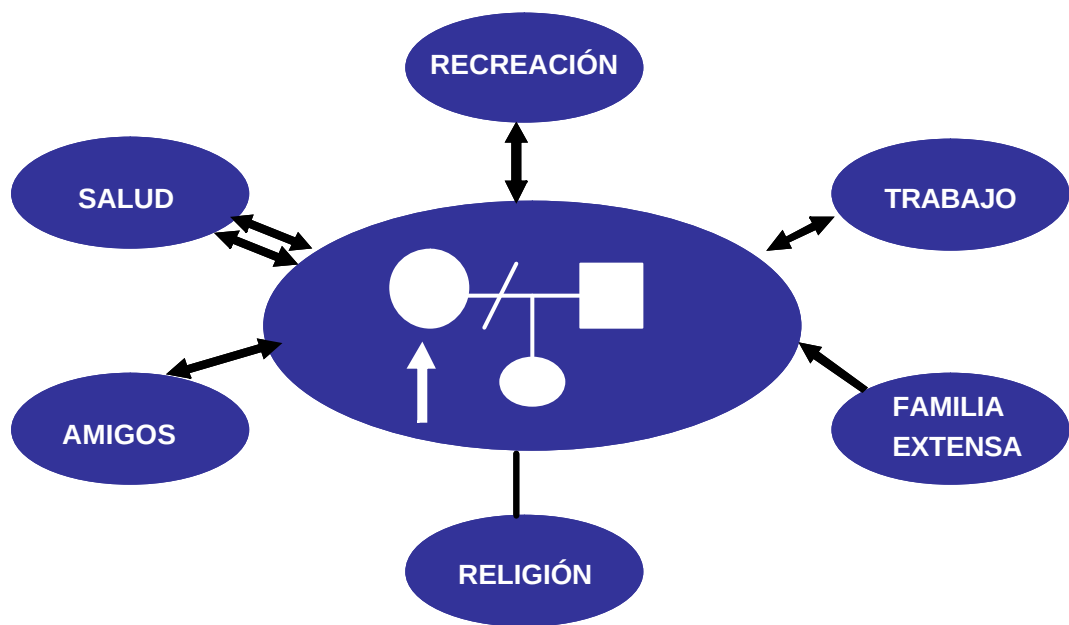
El manejo sistémico del problema logró establecer una relación médico-paciente muy buena, donde se generaron una serie de compromisos de cumplimiento de las terapias establecidas, así como el trabajo conjunto con salud ocupacional para establecer la mejor forma de mantener su empleo. Sin embargo, como las condiciones laborales impuestas para solucionar el problema de la exposición no eran satisfactorias para la paciente, decidió renunciar a su trabajo. La tos a partir de este momento mejoró mucho más rápido, y con el incentivo de continuar con el manejo médico, se establecieron metas a corto y mediano plazo con respecto a la situación laboral. La paciente decidió tomarse un tiempo de descanso y utilizar para su sostenimiento un dinero ahorrado, así como el apoyo económico de su ex-esposo con quien mejoró su relación. Igualmente reconoció el apoyo de su familia extensa a la que no frecuentaba y fortaleció su grupo de amigos que le brindaron también apoyo y la animaron a formar una fuente propia de ingresos. Con la intervención psicosocial y familiar mejoró significativamente el APGAR familiar (18 puntos: función familiar normal) (Cuadro 2), el soporte por parte de sus amigos y las interrelaciones sociales (Gráfica 2).

En el primer control, a las dos semanas de iniciado el tratamiento, la paciente refirió 60% en mejoría de la tos; al tener en cuenta la historia clínica y la anamnesis previa se tiene la impresión diagnóstica de una tos variante asma como causa de los síntomas, por lo cual se reforzó la educación en cuanto a la exposición de alérgenos en el área laboral; también se solicita una nueva valoración por salud ocupacional, y se inician inhalaciones de beclometasona dos veces al día; en el control a las tres semanas desaparece 95% de la tos.

En una visita de seguimiento a los seis meses de iniciar

Cuadro 2
APGAR familiar después de la intervención

	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Casi siempre	Siempre
¿Me satisface la ayuda que recibo de mi familia cuando tengo algún problema y/o necesidad?				X	
¿Me satisface la participación que mi familia brinda?					X
¿Me satisface cómo mi familia acepta y apoya mis deseos de emprender nuevas actividades?				X	
¿Me satisface cómo mi familia expresa afecto y responde a mis emociones como rabia, tristeza, amor?					X
Me satisface como compartimos en mi familia:					
a. el tiempo para estar juntos					
b. los espacios en la casa					
c. el dinero				X	
¿Tiene usted algún amigo cercano a quien pueda buscar cuando necesita ayuda?				X	
¿Estoy satisfecho con el soporte que recibo de mis amigos?				X	



Gráfica 2. Ecomapa después de la intervención

el manejo terapéutico no se re-agudizaron los síntomas, sólo hubo un episodio de resfriado común que se resolvió con rapidez, sin reaparecer la tos persistente inicial; entonces, se decidió suspender los esteroides y se continúan los otros medicamentos con evolución satisfactoria.

TOS CRÓNICA

En el marco de la fisiopatología la tos es un mecanismo protector de la vía aérea, cuya finalidad es limpiar el árbol traqueo-bronquial de las partículas extrañas, y facilitar la

eliminación de las secreciones. Se considera crónica cuando persiste o es recurrente por más de tres semanas, aunque algunos autores ponen el límite en más de ocho semanas, pues la tos post-infecciosa puede durar hasta seis semanas luego del cuadro inicial. En 80% de los casos se puede determinar la causa y aplicar un tratamiento etiológico y en el resto de los enfermos se hace un enfoque sintomático porque la tos se produce sobre todo por la hiperactividad de la vía aérea superior. Casi todos los pacientes tienen una etiología única (38% a 62%), aunque alrededor de 18% a 60% pueden presentar dos o más causas.

DIAGNÓSTICO

El médico familiar al atender a un enfermo con un problema de salud, sea cual sea su etiología o duración, aplica un modelo sistémico de método clínico. En este modelo se responde al principio a todos los datos que aporta el paciente (interrogatorio, historia clínica pasada, observaciones varias) pero se reconocen los indicios o aspectos significativos, que pueden ser clínicos, conductuales o contextuales y que tienen importancia de acuerdo con la particularidad de cada individuo.

Entre todos los indicios que se ofrecen a los médicos familiares, los síntomas son los más comunes, y de éstos como la tos es uno de los más representativos, permite generar hipótesis dentro de un proceso de investigación clínica cíclica de revisión constante que justifique adecuadamente las decisiones terapéuticas.

Las hipótesis se colocan en orden de prioridad de acuerdo con su probabilidad y rentabilidad, es decir el valor predictivo de un síntoma para una enfermedad y las consecuencias de un diagnóstico temprano, así se determinará la mejor estrategia de evaluación. Sin embargo, una estrategia basada en un orden de prioridad equivocado puede dar lugar a un mal empleo de los recursos, y si las pruebas tienen un riesgo, llevar al daño del paciente.

Aquí el médico familiar debe elegir las pruebas que permitan exponer la enfermedad teniendo en cuenta los riesgos o beneficios de realizarlas. Su objetivo principal es disminuir la incertidumbre, pero equilibrar el deseo de una mayor precisión diagnóstica frente al riesgo de nuevas pruebas innecesarias, donde un enfoque equivocado acarrea un alto riesgo de tratamiento incorrecto. La finalidad es disponer de la suficiente información que implique el mínimo riesgo para el paciente, y centrar la investigación clínica en el individuo y no en la enfermedad.

Para todas las especialidades de referencia médica, el objetivo final puede no ser el mismo del médico familiar. El consultor espera hacer un diagnóstico definitivo antes de devolver el paciente al colega; sin embargo el médico de familia no necesita resolver todos los problemas de forma inmediata, pues su relación continua le permite seguir la evolución de la enfermedad, poner a prueba las hipótesis, evitar investigaciones innecesarias, y determinar el momento oportuno para derivar con tiempo suficiente al enfermo a fin de que reciba un tratamiento eficaz.

Si el médico utiliza un método clínico centrado en el paciente, al final de la investigación debería tener un buen

conocimiento del individuo y sus expectativas, así como una interpretación de la dolencia en términos de su propio contexto, y esto en medicina familiar como especialidad, lleva a adquirir la mayoría de las veces un alto grado de certeza.

Para una aproximación diagnóstica etiológica de la tos crónica hay propuestas de consensos internacionales como la del American College of Chest Physicians³ basada en las investigaciones de Irwin *et al.*^{4,5} que orienta al estudio de las tres enfermedades más frecuentes: Goteo nasal posterior, asma y reflujo gastroesofágico, y determina un diagnóstico definitivo al suprimir la tos con un tratamiento específico. Al seguir con efectividad un método clínico sistémico, se puede estratificar el algoritmo diagnóstico de la tos crónica en tres fases, como refieren en la literatura otros autores, y de estas etapas la primera se hace en atención primaria².

ETAPA I. DIAGNÓSTICO DE CAUSAS FRECUENTES CON EXÁMENES BÁSICOS

Anamnesis. Se debe interrogar al enfermo sobre los siguientes aspectos para definir indicios que orienten en el estudio de la tos:

1. *Historia familiar y personal.* Interrogar por atopia, asma, infección bronquial previa, problemas cardiovasculares, bronquitis obstructiva y condiciones ambientales. Exposición activa o pasiva al tabaco.
2. *Ingesta de fármacos.* Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) pueden producir tos seca que persiste (sensación de sequedad de la garganta), independiente de la dosis y que suele comenzar en la primera semana del tratamiento, aunque puede aparecer hasta seis meses después del comienzo. Los beta-bloqueadores pueden originar tos sobre todo en pacientes con hiper-reactividad bronquial.
3. Si la tos se desencadena por ejercicio, sueño, aire frío, llanto, risa, exposición al humo, infección aguda reciente, o después de la comida.
4. *Momento de aparición.* De predominio nocturno. Pensar en sinusopatía, asma, reflujo gastroesofágico (RGE) o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), hiper-reactividad de la vía aérea. Si tiende a desaparecer por la noche, pensar en tos psicógena o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Si al levantarse se presenta goteo post-nasal en bronquitis crónica. Si es diurna y nocturna considerar IECA. Si tiene compo-

nente estacional, asma y alergia respiratoria. Si es posterior a las comidas, RGE o fístulas.

5. *Características de la tos* (forma de presentación), súbita (cuerpo extraño), productiva (proceso inflamatorio, infeccioso o carcinoma broncogénico, RGE, asma), seca (faringo-traqueítis viral, IECAs), persistente (asma, bronquitis), recurrente (infección tracto respiratorio superior recurrente), paroxística (tos ferina, cuerpo extraño), hemoptoica, (bronquitis crónica, tuberculosis, carcinoma broncogénico, fibrosis quística, bronquiectasias).
6. *Síntomas acompañantes*. En el síndrome de goteo post-nasal el paciente refiere sensación de molestia en la garganta que se acompaña de tos, secreciones mucopurulentas, necesidad de limpiarse la nariz, rinorrea, congestión nasal. En el asma aparecen episodios nocturnos o desencadenados por el ejercicio con tos, disnea y sibilancias. En el RGE puede haber dolor retroesternal, pirosis, regurgitación, molestias abdominales, aunque puede aparecer sólo la tos. En la tos post-infecciosa hay historia reciente de infección respiratoria en los últimos dos meses previos y tos transitoria y autolimitada. En la insuficiencia cardíaca congestiva, si presenta disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas. En la bronquitis crónica hay tos y expectoración tres meses al año durante por lo menos dos años consecutivos. En las bronquiectasias hay tos y expectoración mucopurulenta abundante. En la aspiración si coincide el inicio de los síntomas con la toma de alimentos. La tos psicógena es diagnóstico de exclusión, es más común en los adolescentes y en individuos que presentan problemas emocionales o de estrés.

Examen físico. En la exploración física se debe realizar la valoración otorrinolaringológica completa (otoscopia, rinoscopia y faringoscopia). También en la exploración general se deben buscar edemas y visceromegalias (hepatomegalia) que orienten a una insuficiencia cardíaca congestiva, valoración completa del tórax que incluya auscultación pulmonar y cardíaca, y buscar signos de RGE como puede ser el engrosamiento de pared laríngea o paquidermia laríngea.

Pruebas complementarias. Los exámenes paraclínicos tienen un valor predictivo para el médico que serán de una mayor importancia si el resultado es negativo (descartar una enfermedad), en caso contrario se debe confirmar la sospecha diagnóstica con la respuesta al tratamiento espe-

cífico⁶. Las indicaciones para las pruebas diagnósticas son:

1. No hay respuesta al tratamiento médico inicial.
2. Existe sintomatología atípica como dolor torácico, faringitis.
3. Existen síntomas de alarma como disfagia, pérdida de peso, inicio de síntomas antes de los 45 años, hemorragia digestiva alta.
4. Se va a considerar un manejo quirúrgico de la enfermedad de base.

Los principales exámenes paraclínicos solicitados son:

1. *Radiografía de tórax*. Puede descartar enfermedades del diagnóstico diferencial de tos persistente (carcinoma broncogénico o enfermedades intersticiales).
2. *Imágenes de senos paranasales*. Cuando se sospecha síndrome de goteo post-nasal, sinusitis crónica (existen niveles, opacificación o engrosamiento de la mucosa superior a 6 mm).
3. *Pruebas de función pulmonar y prueba broncodilatadora*. Se ordenarán cuando hay sospecha de asma bronquial. Un criterio de asma es la presencia de obstrucción reversible al flujo aéreo. Es criterio de EPOC la obstrucción irreversible del flujo aéreo (espirometría patológica con prueba broncodilatadora negativa)^{10,13}.
4. *Variabilidad diaria del flujo espiratorio máximo*.

Si no es posible llegar a un diagnóstico y persiste la tos a pesar del tratamiento, se debe derivar al individuo a un centro especializado y pasar a la etapa II.

ETAPA II. DIAGNÓSTICO DE CAUSAS POCO FRECUENTES CON EXÁMENES ESPECIALES

En esta fase se deben apoyar las ayudas diagnósticas en las especialidades que manejan con mayor frecuencia enfermedades poco comunes en la atención primaria.

Se solicitará nueva valoración por otorrinolaringología. Se ordenará la prueba de broncoprovocación y/o recuento de eosinófilos en esputo (si está disponible). La prueba de broncoprovocación se realiza con metacolina o histamina, que se inhalan en concentraciones crecientes y se hacen espirometrías repetidas. La prueba es positiva si disminuye el FEV1 > 20% con respecto al basal (es una prueba de hiper-reatividad bronquial). Debe reservarse para la sospecha de asma con espirometría normal y sin sibilancias.

Se solicitará la evaluación del pH esofágico de 24 horas. Es un método sencillo, sensible y específico para el diagnós-

tico de RGE. Se puede efectuar de forma ambulatoria, con dos o tres catéteres por vía nasal que miden el pH de la cavidad gástrica y del esófago distal. Hay que recordar que si la sospecha es alta se puede hacer el diagnóstico por la clínica y la respuesta al tratamiento. Lo importante es determinar si la tos es simultánea con el reflujo o sigue al descenso del pH.

Si al finalizar estas pruebas no se obtiene un diagnóstico, se deberá considerar una etiología post-infecciosa. Para definir un tratamiento como fracasado deben transcurrir entre 1 y 3 meses. Finalmente si la tos no presenta mejoría alguna con las dos primeras fases y no se aclara el diagnóstico se pasará a la última fase.

ETAPA III. DIAGNÓSTICO DE CAUSAS INFRECIENTES

La fase III de este algoritmo incluye el diagnóstico de las enfermedades más raras y de manejo clínico difícil, que requieren un seguimiento estrecho para su resolución, e incluye la toma de los exámenes paraclínicos que se mencionan a continuación:

1. *Tomografía axial computadorizada (TAC)* de tórax y fibrobroncoscopia. Para descartar otras neumopatías, mediastinopatías, cuerpos extraños, carcinoma broncogénico y otras obstrucciones de vías respiratorias superiores.
2. *Ecocardiograma y videofluoroscopia* para descartar cardiopatías o trastornos de la deglución silentes asociados con enfermedades neuromusculares.

Si después de estas pruebas no se dispone de un diagnóstico se debe considerar la tos como psicógena. En estos casos, sobre todo si se trata de adolescentes y jóvenes, se debe hacer una valoración psicológica y/o psiquiátrica. Últimamente se han comenzado a utilizar nuevas técnicas en aire espirado y el estudio de los componentes celulares y solubles del esputo⁷.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe establecer al final de la consulta un plan de manejo que incluya visitas de seguimiento, mayor evaluación con nuevas pruebas diagnósticas, aunque no exista un plan terapéutico específico. La terapia requiere participación y atención a todas las necesidades del enfermo, aunque éstas sean vistas por varias disciplinas de la salud; y aquí el médico familiar no puede actuar desarticulado del contexto sino que debe crear una armonía como

administrador idóneo de recursos para solucionar las dificultades del paciente¹. La comprensión inadecuada del contexto de un problema, define la limitación en la toma de decisiones correctas.

El manejo de la tos crónica se debe dirigir a la causa si se la conoce o ser sintomático en caso contrario. Inicialmente se describirá el tratamiento sintomático de manera general y luego se hará una breve revisión de la tos variante asma que es la enfermedad de revisión del caso clínico^{2,11,12}.

Entre los antitusígenos más eficaces se encuentran los opiáceos, que actúan sobre los receptores m y k supra-espinales. Los neurotransmisores relacionados con la tos son la serotonina, noradrenalina y dopamina. Estos antitusígenos se pueden clasificar según su lugar de acción en:

1. Fármacos que actúan sobre factores mucociliares irritantes (bromuro de ipratropio), desclorfeniramina más pseudoefedrina.
2. Fármacos que aumentan el umbral de la vía aferente como los anestésicos locales (lidocaína), la levodropropicina, el benzonatato.
3. Fármacos que aumentan el umbral de la vía eferente (bromuro de ipratropio).
4. Fármacos que aumentan el umbral de tos refleja como los narcóticos (codeína, morfina, metadona, meperidina) y los no narcóticos (dextrometorfano, difenhidramina, cloperastina).

Tos variante asma. Este término describe la tos como único síntoma de asma en pacientes con hiper-reactividad demostrable de la vía aérea. No se conoce con exactitud la prevalencia de esta condición; sin embargo, en algunos estudios se describe que la observación de la tos aislada es menos común que otras manifestaciones clínicas del asma³. El diagnóstico diferencial debe hacerse en todos los pacientes con tos crónica. Por lo general no existe una obstrucción variable del flujo durante toda la presentación, sin embargo, si existe es reversible con los medicamentos y confirma el diagnóstico. El diagnóstico definitivo se hace cuando la tos mejora con medicamentos específicos para el asma y sugiere una hiper-reactividad de la vía aérea^{10,13}.

Aunque existen pocos estudios que establezcan un tratamiento específico, éste debe realizarse como si el asma se presentara con otros síntomas⁸. Los beta-agonistas para el manejo de los síntomas transitorios han sido efectivos así como el nedocromil sódico. Sin embargo, diversos estudios prospectivos^{14,15} mostraron mayor beneficio con los corticoesteroides inicialmente orales y luego

inhalados si los síntomas son muy severos, o sólo con esteroides inhalados desde el principio de los síntomas. El máximo beneficio con frecuencia se ve después de seis a ocho semanas^{3,9,10}. Una vez que los síntomas desaparecen, los esteroides se pueden suspender, teniendo en cuenta que la recurrencia de la tos es variable según la exposición al estímulo precipitante, y algunas veces no reaparece.

DISCUSIÓN

El especialista en medicina familiar en su formación y práctica realiza su atención centrado en los problemas con un enfoque de riesgo biopsicosocial, pues maneja los problemas descubiertos de manera integral porque es un coordinador de recursos sanitarios donde el trabajo en equipo es básico. En contraste, la atención fragmentada y sin coordinación puede conducir al mal empleo de los recursos, porque no hay buena comunicación entre los médicos tratantes; ésta es una habilidad esencial en la medicina familiar, que evitará retrasos o errores en el diagnóstico o tratamiento de los problemas¹.

En el caso descrito, la aplicación de un método clínico sistémico para un síntoma que persistía a pesar del manejo y sin claridad etiológica, después de múltiples pruebas diagnósticas, permitió reconocer todos los indicios especialmente clínicos y contextuales para categorizar la tos como un equivalente asmático. Entre estos indicios se encuentra inicialmente la ausencia tanto de obstrucción de la vía aérea superior por el bocio eutiroideo, así como de goteo post-nasal secundario a una sinusitis crónica. Se reconoce el componente atópico (hipertrofia de cornetes secundaria a rinitis crónica) y de hiper-reactividad bronquial (cambios restrictivos en pruebas de función pulmonar) que permitió iniciar una prueba terapéutica con cromoglicato de sodio nasal por la hipertrofia de cornetes y bromuro de ipratropio inhalado para el manejo de expectoración ocasional matutina. Con este tratamiento inicial se obtuvo una mejoría de casi 60% de los síntomas por lo cual se decide prescribir esteroides inhalados (beclometasona) además del manejo del ambiente laboral y la protección a alérgenos respiratorios, con desaparición de 95% de la tos en sólo tres semanas^{8,9,10,13}. Luego, por ausencia de la tos por más de tres meses se suspenden los esteroides como se recomienda en el consenso antes expuesto³ sin reaparición de los síntomas. Es importante tener en cuenta que la situación de salud repercutía en la situación familiar y social (Cuadro 1, Gráfica 1). El enfoque no sólo del síntoma sino de su entorno familiar, laboral y social, de una manera

integral y sistemática, ayudó a mejorar de modo significativo su bienestar y nivel de salud (Cuadro 2, Gráfica 2). Si bien la causa de la tos no era por componente alérgico (niveles de IgE normales) se conoce la influencia del estrés sobre los estados alérgicos y se sabe cómo la disminución de los niveles de estrés con un mejoramiento del soporte social (amigos) interactúa para tener un efecto antagónico a los efectos negativos del estrés¹⁶.

La continuidad en el manejo de los pacientes (principio de la medicina familiar) no es sólo cuestión de tiempo, cualquier médico puede ser una pieza sustituible, pero la responsabilidad sin interrupciones, de estar disponible para solucionar cualquier problema sanitario hasta el final de la evolución, según sea su curso, o en ciertos casos el asegurar un sustituto competente, valora a un médico familiar como especialista, y suministra un adecuado equilibrio a la excelencia de manera integral.

CONCLUSIONES

Este caso es de interés porque permite observar lo que sucede cuando se hace un análisis fragmentado y reduccionista con atención episódica como sucedió con el caso durante dos años sin mejoría y permite observar el contraste cuando el enfoque de atención se hace por problemas al aplicar los principios de la medicina familiar como es la excelencia clínica en los problemas epidemiológicamente comunes, la integralidad y la continuidad en la atención, principios que son útiles para la práctica por el médico general o por el especialista.

El caso deja algunas reflexiones y enseñanzas para la práctica clínica:

1. Llegar al diagnóstico no es un sustituto de la comprensión de las características individuales del paciente y su dolencia.
2. La historia clínica debe aproximar al diagnóstico en un proceso de síntesis e individualización, pues el manejo terapéutico y la evolución también son importantes.
3. El método clínico centrado en el enfermo y no en la enfermedad es una buena opción para resolver los problemas de los pacientes en forma coordinada y eficaz.
4. El trabajo en equipo es necesario para un buen cuidado de los pacientes, porque se necesita un médico responsable de la continuidad en la atención.
5. La tos crónica es la quinta causa más frecuente de la consulta médica donde en 80% de los casos se hace un

diagnóstico etiológico debiendo pensar inicialmente en las condiciones más comunes como el goteo post-nasal, el asma y el RGE.

6. El algoritmo diagnóstico de la tos crónica incluye tres fases; de ellas la primera se lleva a cabo en atención primaria y define el manejo específico para las principales causas de este síntoma.
7. El tratamiento de la tos depende del manejo del origen subyacente o en algunos casos sólo del síntoma hasta hallar la etiología. En relación con la tos como equivalente asmático, el tratamiento de primera línea son los esteroides y los beta-agonistas inhalados, que se pueden suspender al desaparecer los síntomas.

En la práctica, la complejidad de los problemas, la frecuente dificultad para conseguir la precisión diagnóstica y el conocimiento personal y familiar de los pacientes, se combinan para hacer del manejo la parte más difícil y recompensadora del ejercicio de la medicina familiar.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen su colaboración en la tutoría clínica de la paciente a la doctora Maria Edith Giraldo, Profesora Auxiliar del Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.

REFERENCIAS

1. McWhinney IR. *A textbook of family medicine*. New York: Oxford University Press; 1989. p. 16-20, 36-43, 134-153, 341-345.
2. López MA, Vega M. Tos crónica en adultos. Guías clínicas 2002; 2 (31). URL disponible en <http://www.fisterra.com>
3. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114 (2 suppl managing): 133-181.
4. Irwin RS, Corrao WM, Prtter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 413-417.
5. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-647.
6. Holmes RL, Fadden CT. Evaluation of the patient with chronic cough. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2159-2166.
7. Bartter PM, Akers S, DuBois J. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993; 119: 977-983.
8. D'Urzo A, Jugovic P. Chronic cough: three most common causes. *Can Fam Physician* 2002; 48: 1311-1316.
9. D'Urzo A, Jugovic P. Case report: cough variant asthma. *Can Fam Physician* 2002; 48: 1323-1325.
10. Thiadens HA, de Bock GH, Dekker FW, Huysman JA, van Houwelingen JC, Springer MP. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998; 316: 1286-1290.
11. Welschen I, Kuyvenhoven MM, Hoes AW, Verheij TJ. Effectiveness of a multiple intervention to reduce antibiotic prescribing for respiratory tract symptoms in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 329: 431-435.
12. Coenen S, Michiels B, Van Royen P, Van der Auwera JC, Denekens J. Antibiotics for coughing in general practice: a questionnaire study to quantify and condense the reasons for prescribing. *BMC Fam Pract* 2002; 3: 16-21.
13. Hoffjan S, Nicolae D, Ober C. Association studies for asthma and atopic diseases: a comprehensive review of the literature. *Respir Res* 2003; 4: 14-19.
14. Johnson D, Osborne LM. Cough variant asthma: a review of the clinical literature. *J Asthma* 1991; 28: 85-90.
15. Bucca Q, Rolla G. Are asthma like symptoms due to bronchial or extra thoracic airway dysfunction? *Lancet* 1995; 346: 791-795.
16. Herrera JA, Herrera S, Arévalo M. Stress and lamblasis in patients with respiratory allergic disease. *Stress Med* 1992; 8: 105-110.

Glomerulonefritis Rápidamente progresivas

Borja Quiroga^a, Jose Luño^b

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

^b Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Enlaces de Interés

- [Glomerulonefritis Rápidamente Progresivas. Tema Nefrología al Día](#)
- [ATLAS DE HISTOPATOLOGÍA RENAL. Glomerulonefritis Rápidamente Progresivas](#)

Fecha actualización: 14/03/2021

TEXTO COMPLETO

INTRODUCCIÓN

El término glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) hace referencia a un evento clínico caracterizado por deterioro de la función renal que cursa en días o semanas y que, dejado a su natural evolución, produce insuficiencia renal terminal en la mayoría de los pacientes.

Anatomopatológicamente, el concepto de GNRP se asocia a la presencia de proliferación extracapilar como consecuencia de la ruptura de la membrana basal glomerular que permite el paso de fibrina y monocitos al espacio de Bowman [1]. Tras un primer estadio en el que predomina la presencia de células y mediadores inflamatorios, entre los que destacan interleuquina-1 y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), se produce la formación de semilunas epiteliales [2]. Dejadadas a su evolución, la consecuencia es la formación de semilunas fibrosas lo que se traduce en la irreversibilidad del cuadro. El porcentaje de semilunas fibrosas es un marcador pronóstico fundamental en esta entidad clínica [3].

TIPOS DE GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVAS Y PATOGENIA

En la GNRP existen cuatro mecanismos de daño glomerular:

Tipo 1. Mediado por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (MBG)

Se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes, normalmente IgG (1 y 3), aunque en ocasiones IgA o IgM, que principalmente actúan frente a la cadena alfa3 de colágeno IV presente en la membrana basal glomerular (MBG) (antígeno de Goodpasture) [4] e incluso frente a la membrana basal tubular [5]. Estas cadenas se encuentran en otros órganos como en los alveolos, la cóclea, el ojo, el plexo coroideo y algunos órganos endocrinos. Además, algunos estudios experimentales recientes sugieren la presencia de linfocitos T autorreactivos como parte de la patogenia en esta entidad [6]. Clásicamente, se ha denominado síndrome de Goodpasture a la asociación entre hemorragia pulmonar y fracaso renal. No obstante, la entidad mediada por anticuerpos frente a MBG (enfermedad de Goodpasture) sólo es responsable de una proporción de pacientes con dicha clínica [7]. Entre los factores de riesgo de esta enfermedad, se encuentran la predisposición genética (HLA DRB1*1501 y DR4 como factores de riesgo y DR1 y DR7 como protectores) y determinados factores ambientales (exposición a hidrocarburos y tabaco) [8].

Tipo 2. Mediado por inmunocomplejos

Este tipo no es propio de ninguna patología específica, y puede desarrollarse como parte de numerosas enfermedades renales mediadas por complejos inmunes como las glomerulonefritis primarias (nefropatía IgA, glomerulonefritis post-infecciosa o membranoproliferativa) o enfermedades sistémicas (nefropatía lúpica, artritis reumatoide, crioglobulinemia, tumores sólidos, hipertensión maligna).

Tipo 3. Sin depósitos de inmunoglobulinas o pauci-inmune

Consiste en una glomerulonefritis necrotizante sin evidencia de depósitos de inmunoglobulinas en el glomérulo y que presenta en el suero anticuerpos frente al citoplasma de neutrófilo (ANCA) en más de un 80% de los casos. Este tipo de glomerulonefritis forma parte de una vasculitis necrotizante, muchas veces autolimitada al riñón, que se caracteriza por infiltración leucocitaria en las paredes vasculares, necrosis fibrinoide y daño vascular. La vía patogénica más aceptada hasta la fecha consiste en la estimulación de los neutrófilos por unión de ANCA a la superficie celular.

Posteriormente se produce el daño lítico y citotóxico sobre el vaso sanguíneo generando apoptosis y necrosis de los neutrófilos y de las células endoteliales [9]. Además, es necesaria la presencia de linfocitos B autorreactivos que desarrollen autoanticuerpos y linfocitos T autorreactivos para la presentación antigénica, coestimulación y producción de citoquinas proinflamatorias [10]. Esta disregulación inmunológica se ha puesto en relación con cierta susceptibilidad genética y con factores medioambientales como la falta de exposición a la radiación ultravioleta y el déficit de

vitamina D (factores de riesgo para el desarrollo de vasculitis granulomatosas), el contacto con metales pesados, ciertas infecciones virales y bacterianas o vacunaciones [11]. Recientemente, se ha publicado una nueva y revisada clasificación International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides actualizando la ya conocida de 1994 como se resume en la (Tabla 1) [12].

Únicamente las vasculitis con afectación de pequeño vaso producen afectación renal en forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva. En ellas, los ANCA demostrados con mayor frecuencia son los dirigidos frente a proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO). La determinación de laboratorio de los anticuerpos puede realizarse utilizando inmunofluorescencia indirecta (IFA) que es más sensible o por inmunoensayo enzimático (ELISA) que es más específica. Existen dos patrones mayoritarios que incluyen la positividad citoplasmática (c-ANCA) o perinuclear (p-ANCA) demostrados con IFA; éstos suelen tener especificidad para PR3 y MPO respectivamente [13]. En modelos animales, se ha demostrado la capacidad de los ANCAs para inducir glomerulonefritis pauci-inmune, a pesar de que la asociación entre los títulos de anticuerpos y la severidad de la enfermedad presentan un nivel de correlación débil [7] [14]. En el curso de la enfermedad los ANCA se pueden modificar con el tratamiento y negativizarse, lo que en general se ha relacionado con un mejor pronóstico [15]. Sin embargo, en algunos casos de vasculitis necrotizante, los ANCA pueden no detectarse, lo cual no excluye el diagnóstico (Tabla 2). Por otra parte, a pesar de la especificidad y sensibilidad de los ANCA, éstos pueden aparecer en patologías inflamatorias o inmunológicas diferentes a las vasculitis, además de las vasculitis asociadas a drogas y fármacos (propiltiouracilo, hidralazina, penicilamina, cocaína, levamisol). Recientemente, se han descrito dentro de los ANCA, los anticuerpos dirigidos contra lisosomas asociados a la proteína de membrana 2 (LAMP-2) que aparecen hasta en el 90% de las glomerulonefritis pauci-inmunes, sugiriendo un papel relevante en la patogenia de la enfermedad [16]. Aunque el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad no pueden basarse únicamente en la positividad de los anticuerpos, el valor predictivo positivo de los ANCA en presencia de un cuadro clínico de GNRP alcanza el 99% [17]. Además, en los pacientes en remisión con ANCA negativos, su positivización puede preceder a una recidiva por lo que el seguimiento clínico debe ser exhaustivo.

La presencia de vasculitis-ANCA puede presentarse de manera conjunta con otros tipos de afectación glomerular como la nefropatía membranosa, la nefropatía lúpica, la enfermedad de Goodpasture, la nefropatía IgA o la glomerulonefritis post-infecciosa.

Tipo 4. Combinación de los tipos 1 y 3

Presenta características de ambos tipos de GNRP. Normalmente estos pacientes con dobles anticuerpos tienen un curso clínico similar a las GNRP tipo 3 y, secundariamente al daño glomerular, desarrollan anticuerpos frente a la MBG (AMBG). Además, los títulos de AMBG suelen ser inferiores a los de ANCA.

EPIDEMIOLOGÍA

Las GNRP suponen el 7% de las biopsias renales registradas en el Registro de Glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología hasta el año 2010, siendo el tipo 3 el más frecuente, seguido del tipo 2 y finalmente del 1 [11]. Sin embargo, en pacientes mayores de 65 años, la GNRP tipo 3 y más concretamente la PAM son en España la primera causa de biopsia renal [18]. Las tipo 1 presentan una incidencia muy baja que se sitúa en 1 caso por millón de habitantes y año, con predominio de varones de raza blanca. Las tipo 3 normalmente debutan entre la quinta y la séptima década de la vida y presentan un predominio masculino. Además, en la raza caucásica alcanzan una incidencia mayor que en el resto [7].

CLÍNICA

La presentación de las GNRP se caracteriza por un daño progresivo, entre días y semanas, que afecta a diferentes órganos interindividualmente. La sintomatología típica cursa con un cuadro pseudogripal, que incluye artralgias y mialgias, febrícula, astenia, pérdida de peso y sobrecarga de volumen [1]. Al tratarse de enfermedades sistémicas pueden afectar prácticamente a cualquier órgano.

- En el momento de la presentación, la insuficiencia renal es constante. El sedimento urinario suele demostrar hematuria glomerular con hematíes dismórficos, cilindros granulosos y leucocituria y en la analítica de orina se evidencia proteinuria que con poca frecuencia supera los 3 gramos al día (éste hecho ocurre cuando el deterioro de la función renal es menor). En la mayor parte de los casos la presentación es en forma de síndrome nefrítico y cursan con oliguria, hematuria e hipertensión, así como otros datos de sobrecarga hídrica como insuficiencia cardíaca o edema agudo de pulmón [19]. Cabe destacar la existencia de vasculitis limitadas al riñón que, aunque se consideran dentro del espectro de la Poliangeitis Microscópica (PAM), no suelen presentar manifestaciones extrarrenales [20].

- La afectación pulmonar suele presentarse en forma de hemoptisis en la tipo 1 (síndrome de Goodpasture) en más del 50% de los casos, pero también puede ocurrir asociada a las tipo 2 y tipo 3.

Ocurre en la Poliangeitis Granulomatosa (PAG) o Síndrome de Wegener y en la Poliangeitis Granulomatosa Eosinofílica (PGE) o Síndrome de Churg Strauss, aunque también en la PAM. La hemoptisis puede aparecer en todos los tipos de GNRP, ya sea secundaria a hemorragia pulmonar o por sobrecarga hídrica pulmonar. Dado que la hemorragia pulmonar es frecuente y puede condicionar el tratamiento, en ocasiones para su diagnóstico se precisa la realización de un test de difusión de CO, la demostración de macrófagos con hemosiderina e incluso una fibrobroncoscopia. Además de la hemoptisis, en la PAG y en la PGE se pueden producir granulomas necrotizantes, además de lesiones del tracto respiratorio superior como sinusitis, rinitis, otitis, destrucción del tabique nasal ("nariz en silla de montar"), conjuntivitis o úlceras corneales. Una de las manifestaciones cardinales de la PGE es el asma, que junto con la eosinofilia suele aparecer en las primeras etapas de la enfermedad. Más excepcionalmente se puede desarrollar fibrosis pulmonar, e hipertensión pulmonar [21].

- La afectación cutánea también es frecuente y suele manifestarse en forma de púrpura en miembros inferiores, alcanzando mayor incidencia en las PGE, PAG y PAM. La aparición de nódulos subcutáneos es más notoria en las PGE.

- La afectación cardíaca aparece más frecuentemente en la PGE y puede consistir en bloqueos de la conducción cardíaca, aquinesia ventricular, pericarditis, endocarditis o miocarditis [22].

- La afectación neurológica, también aparece de manera más frecuente en la PGE en forma de mononeuritis múltiple [23].

- La afectación gastrointestinal puede cursar con dolor, rectorragia, o incluso isquemia mesentérica y perforación intestinal, aunque esto es infrecuente [7].

- Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen el aumento en la incidencia de trombosis venosa profunda o las adenopatías cervicales y axilares.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

- **Tipo 1.** Para el diagnóstico de esta entidad, se precisa la positividad de anticuerpos frente a MBG (AMBG) en sangre o en la biopsia renal que se puede realizar mediante ELISA confirmado con Western Blot, evidenciándose pocos falsos negativos con ambas determinaciones. De todas formas, la realización de la biopsia renal está indicada en prácticamente todos los casos ya que ofrece información sobre el pronóstico de la patología lo cual puede influir en el manejo en función de la

cronicidad y actividad de las lesiones. La anatomía patológica suele demostrar la presencia de semilunas (que suelen presentar el mismo tiempo de evolución), con cierto grado de atrofia tubular. El hallazgo patognomónico es la presencia en la inmunofluorescencia de IgG lineal, que predomina en los capilares glomerulares aunque ocasionalmente puede aparecer en los túbulos. Excepcionalmente puede haber fijación de IgA e IgM. La fijación de C3 ocurre en el 75% de los casos [24]. Los depósitos lineales de inmunoglobulinas pueden ocurrir en otras patologías como en la diabetes, en el trasplante de cadáver, en la enfermedad por cadenas ligeras, en la glomerulopatía fibrilar o en el lupus eritematoso sistémico [7].

- **Tipo 2.** La anatomía patológica en este caso depende de la entidad con la que se relacione, además de la presencia de semilunas epiteliales o fibrosas.

- **Tipo 3.** La anatomía patológica suele demostrar necrosis segmentaria fibrinoide acompañada de infiltración leucocitaria y leucocitoclastia. Aunque en un principio las células predominantes son los polimorfonucleares, estos son sustituidos rápidamente por mononucleares. La necrosis fibrinoide genera lesiones esclerosantes que se pueden asociar a trombosis. La presencia de semilunas es muy frecuente y, dependiendo del estadio evolutivo, pueden ser epiteliales o fibrosas; además, su presencia se relaciona con la positividad de los ANCA [25]. Aunque de predominio en la PGE, los eosinófilos se pueden encontrar en relación con las lesiones vasculíticas en cualquier tipo de vasculitis. En las pacientes con PGE y PAG es frecuente la presencia de granulomas necrotizantes. Ocasionalmente se puede producir necrosis papilar si existe afectación de los vasos medulares.

TRATAMIENTO

La GNRP dejadas a su evolución natural, sin tratamiento, condicionan una elevada morbi-mortalidad. Una fuerte sospecha clínica debe hacer que nos planteemos un tratamiento precoz ya que éste aumenta la supervivencia global de los pacientes.

En general podemos dividir el tratamiento inmunosupresor en dos etapas: la de inducción a la remisión y la de mantenimiento. Los regímenes clásicos y más utilizados en todos los tipos de GNRP incluyen esteroides y ciclofosfamida asociados o no a plasmaféresis. Sin embargo, en el momento actual se están empezando a utilizar nuevos fármacos inmunosupresores con resultados dispares, cuyo uso se plantea en los casos de recurrencia o recaída, o si lo anterior está contraindicado. Por otro lado, es importante garantizar al paciente un buen tratamiento de soporte con profilaxis de infecciones y control sintomático e iniciando terapia renal sustitutiva si el paciente así lo precisa.

Tipo 1. Dada la severidad de la patología, el tratamiento debe iniciarse incluso sin esperar a la confirmación histológica de la enfermedad. Únicamente se debe valorar no iniciar tratamiento en aquellos pacientes que presenten una histología renal crónica (100% de semilunas fibrosas) sin evidencia de hemorragia pulmonar, dado que la frecuencia de aparición de esta posteriormente es extremadamente baja [26]. Como se ha expresado anteriormente, la inducción consiste en prednisona y ciclofosfamida con la intención de frenar la formación de nuevos anticuerpos; y plasmaféresis para retirarlos de la circulación.

Inmunosupresión

La terapia de inducción incluye ciclofosfamida oral o intravenosa (Tabla 3) sin que exista evidencia acerca de la preferencia de una u otra vía de administración en esta patología. Dado que el efecto adverso más temido de la ciclofosfamida son las infecciones, se debe titular la dosis en función del recuento leucocitario, suspendiendo o disminuyendo la dosis si el mismo es inferior a 3500/ μ L. En los pacientes tratados con ciclofosfamida intravenosa se recomienda realizar profilaxis con cotrimoxazol frente al *Pneumocystis carinii* y con MESNA (2-mercapto etansulfato de sodio) frente a la cistitis hemorrágica. Los corticoides se suelen administrar en tres bolos intravenosos de metilprednisolona de hasta 1000 mg, seguidos de prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día con pauta descendente en los siguientes 3-4 meses (Tabla 4) [7].

Plasmaféresis

En los casos en los que se realice debe ser precoz (primeras 72 horas). Existe poca evidencia de que su uso aumente la supervivencia total y renal de los pacientes, a pesar de que su uso está muy extendido. La reposición se suele realizar con albúmina, aunque en los casos en los que se evidencie depleción de factores de la coagulación o haya hemorragia pulmonar se puede sustituir una parte por plasma fresco congelado. Hasta la fecha, sólo existe un ensayo clínico randomizado con 17 pacientes que evalúe el papel de la plasmaféresis en esta entidad. Todos los pacientes recibieron prednisona y ciclofosfamida, y la mitad se aleatorizaron a recibir plasmaféresis, demostrándose en ellos una desaparición más rápida de los AMBG, mejor función renal y menor necesidad de diálisis frente a los controles. Sin embargo, en dicho estudio, los pacientes control tenían más semilunas en la biopsia inicial lo que supone un sesgo importante [27]. En la (Tabla 3) se muestran las recomendaciones KDIGO de 2012 para el uso de plasmaféresis y su duración. Ante el eventual riesgo de infecciones se pueden administrar inmunoglobulinas intravenosas, sobre todo si los niveles plasmáticos de éstas están por debajo de los límites normales.

En cuanto a la duración del tratamiento, la mayoría de los autores abogan por mantenerlo durante 3-6 meses, con monitorización de los AMBG. En caso de no negativización de los mismos se puede ampliar hasta 9 meses o asociar azatioprina. Las recaídas y las recidivas son poco frecuentes por lo que en general no se recomienda la terapia de mantenimiento; si se producen se debe realizar nuevamente el tratamiento de inducción a la remisión [28] [29]. Los factores pronósticos en cuanto a supervivencia renal incluyen la creatinina en el momento de la presentación, la necesidad de diálisis y el porcentaje y tipo de semilunas en la biopsia [29]. Para la indicación del trasplante renal se debe mantener un título negativo de anticuerpos durante al menos 6 meses. Es fundamental que el paciente suspenda el hábito tabáquico y no permanezca en contacto con hidrocarburos, ya que ambos han demostrado ser factores de riesgo para el desarrollo de esta patología.

Tipo 2. El tratamiento de este tipo de GNRP depende de la patología subyacente, aunque la proliferación extracapilar es indicación de uso de corticoides e inmunosupresores tal y como se describe en el tipo anterior. El uso de los mismos debe ser individualizado según la patología asociada.

Tipo 3. El tratamiento incluye una fase de inducción a la remisión de 3-6 meses seguido de una fase larga de mantenimiento (18-24 meses). Además, se han definido alternativas terapéuticas para las recaídas o las resistencias al tratamiento.

Inducción a la remisión CORTICOIDES

Su recomendación es universal. En nuestra experiencia, recomendamos el uso de tres bolos intravenosos de metilprednisolona (7-10 mg/kg/día) seguido de una pauta descendente de corticoides (Tabla 4). Sin embargo, algunos autores abogan por un inicio directo con prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día [1] [29].

Dos estudios comienzan a establecer nuevos escenarios en el uso de corticoides: PEXIVAS y ADVOCATE [30] [31]. El estudio PEXIVAS aleatorizó a 704 pacientes con vasculitis ANCA severa a recibir plasmaféresis y dosis estándar o reducidas de corticoides, en un diseño factorial [30]. En cuanto a los corticoides, los resultados demostraron que el uso de una pauta reducida de los mismos fue no-inferior a la pauta estándar en el desarrollo de enfermedad renal crónica terminal, muerte y recaídas con un mejor perfil de toxicidad [30].

El recientemente publicado estudio ADVOCATE es una de las grandes novedades en el tratamiento de las vasculitis ANCA-positivo. En él, 331 pacientes son aleatorizados a recibir en fase de inducción

avacopan (un agente inhibidor del receptor C5a de la cascada del complemento) o prednisona (en pauta descendente). Avacopan demostró ser no inferior respecto al uso de prednisona a las 26 semanas, siendo además superior a las 52 semanas en términos de remisión. El perfil de seguridad de avacopan fue superior al de los corticoides, que demostraron mayor número de efectos adversos [31].

CICLOFOSFAMIDA

Su uso en la terapia de inducción junto con los corticoides presenta igualmente un amplio consenso [27] [29]. La vía de administración puede ser oral o intravenosa (Tabla 3) y precisa ajuste de dosis según el recuento leucocitario y la función renal. La administración intravenosa ha demostrado una menor dosis acumulada que la oral. En el estudio CYCLOPS, los pacientes que recibían la formulación oral tuvieron menos episodios de leucopenia y mayor número de recaídas, aunque sin impacto en la mortalidad global frente a aquellos con formulación intravenosa [32]. La profilaxis en el caso de usar este agente ha sido ya descrita en el tratamiento de la GNRP tipo 1. Dado que la tasa de remisión alcanza aproximadamente el 75% en el tercer mes y el 90% en el sexto mes, la terapia de inducción se debe mantener al menos 6 meses, si bien es cierto que se puede disminuir la dosis si no hay datos de recidiva. Los criterios de recidiva se exponen en la (Tabla 5). Aunque el tratamiento se refiere a todas las patologías incluidas en las GNRP tipo 3, la PGE presenta algunas características que pueden suponer diferente indicación de tratamiento. Dado que muchos pacientes presentan una buena respuesta a corticoides, se puede obviar el uso de inmunosupresores en aquellos casos en los que no existan factores pronósticos de gravedad (afectación cardíaca, neurológica, gastrointestinal o renal).

PLASMAFÉRESIS

Aunque el beneficio de la plasmaféresis no ha sido bien definido, todas las guías coinciden en las indicaciones de la misma: hemorragia pulmonar y necesidad de diálisis en el momento de la presentación. Además, en el estudio MEPEX se evaluó y demostró la no inferioridad de la plasmaféresis frente a metilprednisolona en la inducción a la remisión, aleatorizando a 137 pacientes que recibieron además ciclofosfamida [33]. El reciente estudio PEXIVAS probablemente modifique las guías de actuación clínica. En dicho estudio, cuyo diseño ya se ha comentado previamente, los pacientes que recibieron terapia con plasmaféresis no presentaron una mejoría ni en la mortalidad, ni en la progresión a enfermedad renal terminal ni en las recaídas. Estos resultados además se confirmaron en el análisis de los diferentes subgrupos estudiados (presencia

de hemorragia alveolar, subtipo de vasculitis [PR3/MPO], tipo de inducción [ciclofosfamida vs rituximab] [30].

RITUXIMAB

Dada la patogenia de las vasculitis, la introducción de agentes monoclonales frente a linfocitos B presenta en el momento actual un gran interés en la fase de inducción a la remisión. Dos estudios randomizados (RITUXVAS y RAVE) avalan su uso frente a ciclofosfamida en esta fase [34] [35]. En el primero de ellos (RITUXVAS) se aleatorizó 3:1 a 44 pacientes a recibir rituximab y 2 dosis de ciclofosfamida intravenosa frente a 6-10 ciclos de ciclofosfamida intravenosa, realizando terapia de mantenimiento únicamente en este segundo grupo y con azatioprina (del tercer al sexto mes). A los 12 meses, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a remisión (76% vs 82%), número de muertes (6 vs 2), número de efectos adversos (14 vs 4), y mejoría del filtrado glomerular (19 ml/min/m² vs 15 ml/min²). Sin embargo, dado el diseño del estudio resulta complicado obtener conclusiones. En el estudio RAVE, se aleatoriza a 197 pacientes a recibir ciclofosfamida oral o rituximab y se evalúan los resultados a los 6 meses de tratamiento. Todos los pacientes habían recibido esteroides en la inducción hasta el quinto mes, en el que eran suspendidos, y ninguno plasmaféresis. Asimismo, el grupo de ciclofosfamida continuó con azatioprina a los 3-6 meses como mantenimiento si permanecían en remisión. No hubo diferencias en cuanto a la remisión entre el grupo rituximab y el de ciclofosfamida (71% vs 62%). Sin embargo, cuando se evaluó a los pacientes que presentaban recaídas, se observó una superioridad estadísticamente significativa del tratamiento con rituximab (67% vs 41%), que se mantenía tras el ajuste para el tipo de vasculitis y el centro hospitalario. No hubo diferencias en la mejoría de la función renal (11 ml/min vs 10 ml/min), ni en el número total de efectos adversos (14 vs 17), aunque sí presentaron más episodios de leucopenia y menos hospitalizaciones los pacientes tratados con ciclofosfamida. Por lo tanto, los datos de este estudio avalan la utilización del rituximab al menos en las recaídas, erigiéndose como alternativa frente a la ciclofosfamida en la inducción, como ya se recoge en las KDIGO 2012 (Tabla 3). En un análisis pos-hoc realizado posteriormente, se demostró la no inferioridad del rituximab durante un seguimiento de 18 meses en la inducción a la remisión [36]. En un pequeño estudio retrospectivo, se evaluó la eficacia en la inducción de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (FGe < 20 ml/min) y que habiendo recibido o no tratamiento con ciclofosfamida, recibieron corticoides y rituximab. Curiosamente, los resultados demostraron que no había diferencias entre los grupos en cuanto a las tasas de remisión, aunque este estudio presenta limitaciones más que evidentes [37]. La confirmación de la no inferioridad de Rituximab en la inducción a la remisión ha

originado que las guías europeas EULAR/ERA-EDTA coloquen en el mismo nivel de evidencia a este y a la ciclofosfamida [38]. A la espera de la publicación inminente de las guías KDIGO 2020, un consenso publicado en 2019 por esta misma institución ya situaba a rituximab al mismo nivel que la ciclofosfamida e incluso apuesta por su combinación en casos refractarios o graves. Además, sugiere la utilización de rituximab en pacientes con vasculitis PR3 que presenten recaídas [39].

OTROS AGENTES

Se han realizado estudios clínicos con metotrexate y micofenolato de mofetil (MMF). El primero de ellos se evaluó en el estudio NORAM frente a ciclofosfamida en paciente con afectación sistémica débil demostrando similares tasas de remisión pero con un aumento en las recaídas en los pacientes tratados con metotrexate [40]. Además, el metotrexate presenta una limitación fundamental en el espectro de pacientes que evalúa un nefrólogo, y es su contraindicación si existe afectación renal. Por su parte, el MMF como agente inductor a la remisión ha demostrado en los estudios realizados tasas de recaída superiores a las estándar, por lo que no se recomienda.

La novedad en el tratamiento de inducción es, como comentábamos previamente, el uso de avacopan. Tras los positivos datos del estudio preliminar CLEAR publicado en 2017 por Jayne et al., muy recientemente se han dado a conocer los resultados del estudio ADVOCATE [31] [41]. En dicho estudio, el inhibidor de C5a avacopan, ha demostrado su efectividad en la reducción de las recaídas a las 52 semanas frente a la pauta estándar de corticoides, lo que supone una revolución en la minimización del uso de estos. De hecho, los efectos tóxicos de dicho estudio son superiores en el grupo de pacientes que recibieron prednisona lo que aumenta el interés por el desarrollo de este tipo de terapias ahorradoras de corticoides [31].

Mantenimiento

El objetivo de esta etapa es lograr mantener la remisión y evitar las recaídas, minimizando los efectos de la dosis acumulada de ciclofosfamida.

AZATIOPRINA

A pesar de que la ciclofosfamida es eficaz en el mantenimiento, sus importantes efectos adversos (tumores sólidos, síndromes mieloproliferativos, infecciones) han obligado a buscar alternativas. El estudio CYCAZAREM, promovido por Jayne y cols. aleatoriza a 144 pacientes en remisión tras ser tratados con ciclofosfamida y prednisona, a recibir azatioprina o ciclofosfamida oral [42]. Tras un seguimiento de 18 meses, no encuentran diferencias entre ambos tratamientos en cuanto al número

de recaídas (11 vs 10), el aumento del filtrado glomerular (17 ml/min/m² vs 23 ml/min/m²) y los efectos adversos (8 vs 7). Por lo tanto, la azatioprina es el fármaco de elección en el mantenimiento de la remisión. En los últimos años, los estudios han ido encaminados a demostrar la conveniencia de alargar el periodo de mantenimiento. En un estudio (REMAIN study) promovido por Karras et al. se aleatorizó a 117 pacientes a suspender la azatioprina a los 24 meses del inicio del tratamiento frente a mantenerla 48 meses. Al final del seguimiento, se redujo el número de recaídas en los pacientes con mantenimiento prolongado pero a expensas de mayores efectos adversos y sin diferencias en la supervivencia global [43]. Sin embargo, estas conclusiones son al menos dudosas, y, tal y como se demuestra en un estudio publicado por Sanders et al. en el que se incluyó a 131 pacientes con vasculitis PR3, la tasa de remisión fue comparable en aquellos pacientes que recibieron azatioprina 1 año frente a 4 [44].

METOTREXATO

Como alternativa a la azatioprina se puede utilizar metotrexato en la fase de mantenimiento, tal y como demuestran los resultados del estudio WEGENT [45]. En él, 126 pacientes se aleatorizaron a recibir metotrexato o azatioprina tras haber alcanzado la remisión con ciclofosfamida; tras 12 meses no se encontraron diferencias en el número de recaídas (21 vs 23), ni en el de reacciones adversas (35 vs 25). La utilidad de éste fármaco queda restringida por la función renal, no siendo aconsejable su uso con filtrados inferiores a 50 ml/min/m².

RITUXIMAB

En los últimos años, el rituximab ha conseguido resultados muy prometedores también en la fase de mantenimiento. Así, por ejemplo, el estudio MAINRITSAN aleatorizó a 115 pacientes a recibir en fase de mantenimiento, rituximab (500 mg a los 0 y 14 días, a las 6, 12 y 18 meses) o azatioprina y analizó los resultados a 28 y 60 meses [46] [47]. Los resultados en ambos momentos, demostraron la superioridad de rituximab en cuanto a supervivencia y remisión de la vasculitis frente a azatioprina. Al menos tres ensayos clínicos se encuentran en marcha en el momento actual con objeto de confirmar la superioridad de rituximab: MAINRITSAN 2, MAINRITSAN 3 y RITAZAREM.

OTROS AGENTES

Se han ensayado diferentes fármacos como leflunomida (que ha demostrado eficacia al reducir las recaídas, pero con un elevado número de reacciones adversas) [48]; anti-TNF-alfa (cuya combinación con ciclofosfamida como inductor se asoció a una elevada incidencia de tumores) [49]; o MMF (inferior frente a azatioprina en la prevención de recaídas según los datos del estudio IMPROVE)

[50]. Probablemente éste último pueda ser una alternativa para pacientes en los que esté contraindicado el uso de metotrexato y azatioprina. De hecho, en las últimas guías europeas EULAR/ERA-EDTA se sitúan en el mismo escalón y con la misma evidencia en el tratamiento en fase de mantenimiento, la azatioprina, MMF, rituximab y metotrexate [38]. El trimetoprim-sulfametoxazol, además de cómo agente profiláctico de infecciones, se ha ensayado como terapia de mantenimiento sin datos concluyentes por el momento [7].

Recidiva y resistencia

Entre el 25 y el 50% de los pacientes sufren una recaída a los largo de su vida. Los factores de riesgo de recaída son niveles de ANCA positivos en el momento de la remisión y elevación de los mismos durante el mantenimiento; los anticuerpos PR3 frente a los MPO; la afectación respiratoria, ótica, faríngea o nasal; y la discontinuación precoz en el uso de corticoides [51]. La definición de recaída incluye criterios clínicos y analíticos como se muestra en la (Tabla 5). No se debe modificar el tratamiento exclusivamente en función de los títulos de anticuerpos (ANCA) [52]. El tratamiento de las recaídas y de los casos resistentes no está bien determinado aunque las recomendaciones actuales abogan por reiniciar la terapia de inducción (ya sea con ciclofosfamida o rituximab) en el primer caso y asociar rituximab, plasmaféresis o inmunoglobulinas a la ciclofosfamida y los corticoides en los casos resistentes [39][53][54].

En cuanto a los pacientes en programa crónico de diálisis, dado que presentan un número inferior de recaídas pero, sin embargo, una incidencia aumentada de infecciones que condicionan una elevada mortalidad, se ha sugerido el finalizar o al menos disminuir la inmunosupresión en aquellos que no presenten datos de vasculitis activa [55]. Para la inclusión en el programa de trasplante renal se exige remisión de 6 meses independientemente del título de ANCA.

Tipo 4. En este tipo de GNRP no existe prácticamente evidencia sobre su historia natural ni ensayos clínicos que aboguen por un manejo específico. El tratamiento debe incluir corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis como terapia de inducción a las dosis habituales en la tipo 1 o 3, y se puede asociar azatioprina como mantenimiento, aunque algunos autores han señalado una evolución más benigna en cuanto al pronóstico renal que en la tipo 1 [1] [7].

Tabla 1. Clasificación Internacional de Vasculitis (Chapel Hill 2012) [12].

Tipo de vasculitis	Nombre
De grandes vasos	Arteritis de Takayasu Arteritis de células gigantes
De mediano vaso	Poliarteritis nodosa Enfermedad de Kawasaki
De pequeño vaso	<i>Vasculitis crioglobulinémica</i> <i>Púrpura de Schönlein Henoch</i> <i>Anti C1q</i> <i>Enfermedad mediada por anticuerpos anti-MBG</i>
Asociadas a ANCA	<i>Poliangeitis microscópica [PAM]</i> <i>Poliangeitis granulomatosa [PAG] o Wegener</i> <i>Poliangeitis granulomatosa eosinofílica [PGE] o Síndrome de Churg-Strauss [SCS]</i>
Variables	Enfermedad de Behçet Síndrome de Cogan
De afectación de un solo órgano	Angiitis leucocitoclástica cutánea Arteritis cutánea Vasculitis cerebral Aortitis
Asociadas con una enfermedad sistémica	Vasculitis lúpica Vasculitis reumatoide Vasculitis sarcoidea
Asociadas a ciertas etiologías	Relacionadas con virus de hepatitis C Relacionadas con virus de hepatitis B Aortitis asociada a sífilis Vasculitis relacionada con drogas (mediada por complejos inmunes o asociada a ANCA) Vasculitis relacionada con cáncer.

*ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo. AMBG: anticuerpos frente a membrana basal glomerular.

Tabla 1.

Tabla 2. Prevalencia de anticuerpos en las vasculitis necrotizantes con afectación glomerular.

	PR3/cANCA	MPO/pANCA	Negativo
Granulomatosis con poliangeitis (Wegener)	80-90%	10-20%	5%
Poliangeitis microscópica	10-20%	80-90%	30%
Poliangeitis granulomatosa eosinofílica (Síndrome de Churg-Strauss)	30%	70%	10-50%
Glomerulonefritis pauci-inmune limitada al riñón	20%	70%	10%

*PR3: proteinasa 3. MPO: mieloperoxidasa. ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo

Tabla 2.

Tabla 3. Recomendaciones de las KDIGO de 2012 para el tratamiento de las GNRp [30].

	Inducción a la remisión	Mantenimiento
Tipo 1	CYC iv (0.75 g/m2 cada 3-4 semanas) u oral (1.5-2 mg/kg/día). Mantener durante 6 meses (1). CE (500 mgx3 y posteriormente 1 mg/kg/día) (2). PLASMAFÉRESIS (60 mL/kg. 7-14 sesiones) (3).	No se recomienda
Tipo 3	CYC iv (0.75 g/m2 cada 3-4 semanas) u oral (1.5-2 mg/kg/d). Mantener 3-6 meses (1). <u>Alternativa:</u> RITUXIMAB (375 mg/m2 semanal durante 4 semanas) (4). CE (500 mgx3 y posteriormente 1 mg/kg/día) (2). PLASMAFÉRESIS (60 mL/kg. 7-14 sesiones) (3).	Se recomienda un tratamiento de 18 meses. AZA (1-2 mg/kg/día). MMF (1 g/12 horas) (5). METOTREXATE (0.3 mg/kg/semana hasta 25 mg/semana) (6). **Añadir COTRIMOXAZOL

Abreviaturas: CYC: ciclofosfamida, CE: corticoides. iv: intravenoso. AZA: azatioprina. MMF: micofenolato de mofetil.

- (1) Titular la dosis en función de la cifra de leucocitos, siempre por encima de 3000/ μ L. Suspender si el paciente persiste con necesidad de diálisis a los 3 meses y no presenta manifestaciones extrarrenales. Ajustar a la edad (mayores de 60 años) y función renal: dosis iv 0.5 g/m2 si filtrado glomerular estimado <20 mL/min/1.73m2; oral reducir a la mitad si necesidad de diálisis.
- (2) Disminuir la dosis progresivamente durante 6 meses en la tipo 1 y durante 3-4 meses en la tipo 3 (ver esquema propuesto en Tabla 4).
- (3) Indicación de plasmaféresis en la tipo 1: realizar siempre y de manera precoz, salvo que el paciente no tenga hemorragia pulmonar, necesite diálisis desde la presentación del cuadro clínico y en la biopsia se evidencie un 100% de semilunas. En la tipo 3 sería: deterioro de función renal o necesidad de diálisis, hemorragia pulmonar o asociación de ANCA y AMBG. La duración del tratamiento será en general de 7 sesiones en 14 días. Si asocia hemorragia pulmonar, realizar sesiones diarias hasta remisión del sangrado. Si asociación de ANCA y AMBG realizar sesiones diarias durante 14 días.
- (4) Alternativa si contraindicación para la ciclofosfamida o enfermedad poco severa.
- (5) Si intolerancia a la azatioprina.
- (6) Sólo si filtrado glomerular estimado >60 mL/min/m2 y en el caso de no poder usar las dos anteriores.

Tabla 3.

Tabla 4. Esquema propuesto de pauta descendente de corticoides

Días 0-3	Metilprednisolona 500-1000 mg/día iv.
Semanas 0-2	Prednisona 1 mg/kg/día (máximo 80 mg)
Semanas 2-4	Prednisona 0.5 mg/kg/día.
Semanas 4-6	Prednisona 0.3 mg/kg/día o 30 mg/día.
Semanas 6-10	Prednisona 25 mg/día
Semanas 10-12	Prednisona 20 mg/día
Semanas 12-14	Prednisona 15 mg/día
Semanas 14-16	Prednisona 10 mg/día
Semanas 17 en adelante	Prednisona 7.5-5* mg/día

*Utilizar 5 mg/día en casos de ausencia de criterios clínicos de actividad de enfermedad.

Tabla 4.

Tabla 5. Definiciones según EULAR de los estados de actividad de las vasculitis basados en los BVAS [56] [57]

Estado	Definición
Remisión	Ausencia de actividad atribuible a enfermedad activa definida en el seno de terapia de mantenimiento.
Respuesta	Disminución de la actividad en al menos el 50% del <i>score</i> * sin nuevas manifestaciones.
Recaída	Recaída o nuevos síntomas atribuibles a la vasculitis.
- Mayor	- Síntomas potencialmente letales para la vida o para algún órgano.
- Menor	- Síntomas no potencialmente letales.
Enfermedad refractaria	• Enfermedad <u>sin cambios en la actividad o con aumento de la misma</u> en las 4 primeras semanas de tratamiento. • <u>Falta de respuesta</u> definida como reducción menor al 50% en el <i>score</i>* aplicado a las 6 semanas de tratamiento. • <u>Cronicidad</u> definida como presencia de al menos 1 criterio mayor y 3 menores en el <i>score</i>* aplicado tras 12 semanas de tratamiento.
Estado de baja actividad	Persistencia de síntomas menores que responden a pequeñas subidas de dosis de corticoides sin necesidad de asociar medicación adicional.

*BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score.

Tabla 5.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carreño A, Rivera F, Egido J. Glomerulonefritis extracapilares En Hernando Avendaño. Nefrología Clínica. Madrid. Editorial Panamericana; 2008, pp368-74
2. Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ, Song Q, Lan HY. Modulators of crescentic glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1996;7:2271-8. [Pubmed]
3. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. Am J Kidney Dis. 1988;11(6):449-64.
4. Qu Z, Cui Z, Liu G, Zhao MH. The distribution of IgG subclass deposition on renal tissues from patients with anti-glomerular basement membrane disease. BMC Immunol 2013;14:19. [Pubmed]
5. Rutgers A, Meyers KE, Canziani G, Kalluri R, Lin J, Madaio MP. High affinity of anti-GBM antibodies

from Goodpasture and transplanted Alport patients to alpha3(IV)NC1 collagen. *Kidney Int* 2000;58:115-22. [Pubmed]

6. Wolf D, Hochegger K, Wolf AM, Rumpold HF, Gastl G, Tilg H, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in mice. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1360-70. [Pubmed]

7. Floege J, Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Missouri: Elsevier; 2010.

8. Bolton WK, Luo AM, Fox PL, May WJ, Sturgill BC. Study of EHS type IV collagen lacking Goodpasture's epitope in glomerulonephritis in rats. *Kidney Int* 1995;47:404-10. [Pubmed]

9. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of the vascular and glomerular damage in ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 1:16-20. [Pubmed]

10. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium and large vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 2003;349:160-9.

11. Gatenby PA, Lucas RM, Engelsens O, Ponsonby AL, Clements M. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: could geographic patterns be explained by ambient ultraviolet radiation? *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1417-24.

12. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11 [Pubmed]

13. Savige J, Pollock W, Trevisin M. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:263-76. [Pubmed]

14. Hilhorst M, Wilde B, van Paassen P, Winkens B, van Breda Vriesman P, Cohen Tervaert JW et al. Improved outcome in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a 30-year follow-up study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:373-9.

15. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2025-33. [Pubmed]

16. Kain R, Rees AJ. What is the evidence for antibodies to LAMP-2 in the pathogenesis of ANCA associated small vessel vasculitis? *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:26-34. [Pubmed]

17. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int*. 1998;53:796-8.

18. Registro de glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología. www.senefro.org. [Pubmed]

19. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int*. 2004;65:2145-52.

20. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int*. 2002;61:80-9.

21. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 1997;337:1512-23.

22. Neumann T, Manger B, Schmid M, Kroegel C, Hansch A, Kaiser WA, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:236-43.

23. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med*. 2004;117:39-50.

24. Borza DB, Chedid MF, Colon S, Lager DJ, Leung N, Fervenza FC. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:397-406.
25. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003;63:1164-77.
26. Flores JC, Taube D, Savage CO, Cameron JS, Lockwood CM, Williams DG, et al. Clinical and immunological evolution of oligoanuric anti-GBM nephritis treated by haemodialysis. *Lancet.* 1986;1:5-8.
27. Johnson JP, Moore J Jr, Austin HA 3rd, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore).* 1985;64:219-27.
28. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310-7.
29. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001;134:1033-42.
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 139-274.
31. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2011;14:73. [PubMed]
32. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):955-60. [PubMed]
33. Casian A. Plasma exchange for severe renal vasculitis: long-term follow-up of the MEPEX trial. *Clin Exp Immunol* 2011, 164 (suppl 1): 50-61.
34. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-32.
35. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211-20.
36. Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, et al. Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis Immune Tolerance Network Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:976-85.
37. Geetha D, Hruskova Z, Segelmark M, Hogan J, Morgan MD, Caverio T, et al. Rituximab for treatment of severe renal disease in ANCA associated vasculitis. *J Nephrol.* 2016;29:195-201.
38. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1583-94.
39. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1166-9.
40. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. [PubMed]
41. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2756-67.
42. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, et al. A randomized trial of

- maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003 Jul 3;349(1):36-44. [Pubmed]
43. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, Segelmark M, Guillevin L, Jayne D; European Vasculitis Society. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1662-8.
44. Sanders JS, de Joode AA, DeSevaux RG, Broekroelofs J, Voskuyl AE, van Paassen P, et al. Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1453-9.
45. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359:2790-803.
46. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-80.
47. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2018 May 3 [in press]. [Pubmed]
48. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul;46(7):1087-91. [Pubmed]
49. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, Tibbs AK, Sejismundo LP, Min YI, et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1608-18. [Pubmed]
50. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Dec 1;304(21):2381-8. [Pubmed]
51. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:724-9.
52. Finkelstein JD, Merkel PA, Schroeder D, Hoffman GS, Spiera R, St Clair EW, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 2007 Nov 6;147(9):611-9.
53. Smith RM, Jones RB, Jayne DR. Progress in treatment of ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:210. [Pubmed]
54. Furuta S, Jayne DR. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments. *Kidney Int*. 2013 [in press]. [Pubmed]
55. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, Hu Y, Hamra JB, Jennette JC, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int*. 2009;76:644-51.
56. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. [Pubmed]
57. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87:671-8.
-



“Metastatic Cancer of Unknown Primary” or “Primary Metastatic Cancer”?

Stefan Kolling¹, Ferdinando Ventre¹, Elena Geuna², Melissa Milan³, Alberto Pisacane⁴, Carla Boccaccio^{5,6}, Anna Sapino^{4,7} and Filippo Montemurro^{2*}

¹ Department of Investigative Clinical Oncology, Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, Candiolo, Italy, ² Multidisciplinary Oncology Outpatient Clinic, Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, Candiolo, Italy, ³ Laboratory of Exploratory Research and Molecular Cancer Therapy, Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, Candiolo, Italy, ⁴ Unit of Pathology, Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, Candiolo, Italy, ⁵ Laboratory of Cancer Stem Cell Research, Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS, Candiolo, Italy, ⁶ Department of Oncology, University of Turin Medical School, Candiolo, Italy, ⁷ Department of Medical Sciences, University of Turin, Turin, Italy

OPEN ACCESS

Edited by:

Giulia Maria Stella,
San Matteo Hospital Foundation
(IRCCS), Italy

Reviewed by:

Jose Javier Bravo-Cordero,
Icahn School of Medicine at Mount
Sinai, United States
Miriam Martini,
University of Turin, Italy

*Correspondence:

Filippo Montemurro
filippo.montemurro@ircc.it

Specialty section:

This article was submitted to
Molecular and Cellular Oncology,
a section of the journal
Frontiers in Oncology

Received: 31 October 2019

Accepted: 20 December 2019

Published: 17 January 2020

Citation:

Kolling S, Ventre F, Geuna E, Milan M,
Pisacane A, Boccaccio C, Sapino A
and Montemurro F (2020) “Metastatic
Cancer of Unknown Primary” or
“Primary Metastatic Cancer”?
Front. Oncol. 9:1546.
doi: 10.3389/fonc.2019.01546

Cancer of unknown primary (CUP) is an umbrella term used to classify a heterogeneous group of metastatic cancers based on the absence of an identifiable primary tumor. Clinically, CUPs are characterized by a set of distinct features comprising early metastatic dissemination in an atypical pattern, an aggressive clinical course, poor response to empiric chemotherapy and, consequently, a short life expectancy. Two opposing strategies to change the dismal prognosis for the better are pursued. On the one hand, following the traditional *tissue-gnostic* approach, more and more sophisticated tissue-of-origin (TOO) classifier assays are employed to push identification of the putative primary to its limits with the clear intent of allowing tumor-site specific treatment. However, robust evidence supporting its routine clinical use is still lacking, notably with two recent randomized clinical trials failing to show a patient benefit of TOO-prediction based site-specific treatment over empiric chemotherapy in CUP. On the other hand, with regards to a *tissue-agnostic* strategy, precision medicine approaches targeting actionable genomic alterations have already transformed the treatment for many known tumor types. Yet, an unmet need remains for well-designed clinical trials to scrutinize its potential role in CUP beyond anecdotal case reports. In the absence of practice changing results, we believe that the emphasis on finding the presumed unknown primary tumor at all costs, implicit in the term CUP, has biased recent research in the field. Focusing on the distinct clinical features shared by all CUPs, we advocate adopting the term primary metastatic cancer (PMC) to denominate a distinct cancer entity instead. In our view, PMC should be considered the archetype of metastatic disease and as such, despite accounting for a mere 2–3% of malignancies, unraveling the mechanisms at play goes beyond improving the prognosis of patients with PMC and promises to greatly enhance our understanding of the metastatic process and carcinogenesis across all cancer types.

Keywords: cancer of unknown primary (CUP), primary metastatic cancer, metastasis, next generation sequencing, tissue of origin, targeted therapy, clinical trial, treatment

INTRODUCTION

With more than 18 million new cases and 9.6 million deaths in the world in 2018, cancer is a formidable challenge for physicians, scientists, epidemiologists, healthcare providers, and most importantly, for patients and their families (1). In solid tumors, the death toll is almost invariably due to the development of systemic metastases that grow until they compromise the function of the colonized organs (2). Notwithstanding notable improvements achieved by targeted therapies and immunotherapy, curing or eradicating metastatic disease is still considered an unrealistic objective (3). Rather, inducing a chronic clinical course is pursued with the available treatments, and patients, apart from a few notable exceptions, remain on therapy as long as they can tolerate it, or until the tumor becomes treatment resistant. Historically, cytotoxic chemotherapy has been used to achieve this goal. More recently, biologically targeted therapies have changed the outlook of many metastatic disease settings, including big killers such as breast, lung, prostate colorectal cancer, and melanoma (3). Yet, metastatic disease still claims too many victims.

Excluding primary prevention, much of the current approach at reducing global cancer mortality still relies on two principles, both closely related to the concept of a “primary tumor.” The first is that prompt diagnosis of a tumor in one organ (primary tumor) before there is any clinical evidence (including diagnostic imaging) of colonization of other organs allows the only treatment that is potentially able to eradicate the disease, which is surgery. A proportion of patients who can have their primary tumor successfully resected will receive, in most instances, adjuvant local, and/or systemic treatments with the aim of neutralizing undetectable micrometastatic disease. The second principle is that the site of the primary tumor, or its organ derivation, is a key determinant in guiding therapeutic choices. This is a heritage of years of valuable research with chemotherapeutic agents, where different classes of compounds were associated with variable efficacy in cancers of different origins, whether they be used in the adjuvant setting or to treat metastatic disease. Strategies to exploit these two principles have paid off, as the constant decline in cancer mortality observed in Western countries demonstrates (4, 5). As a matter of fact, currently available international guidelines are mostly “tissue agnostic,” presenting anticancer treatments by primary tumor site of origin. Precision medicine is revealing that some druggable molecular targets are present in different types of tumors, leading to the approval of the first “tissue-agnostic strategies” (6). Despite a growing number of such successfully druggable molecular alterations, cancer taxonomy is still heavily organ oriented rather than based on molecular profiling.

Having discussed these two principles, it is easy to understand how dramatic a diagnosis of “Cancer of Unknown Primary” (CUP) must be for a patient, a metastatic cancer presentation that accounts for about 2–3% of the several million new cancer cases diagnosed every year in the world (7–9). CUPs are usually diagnosed in patients with severe and rapidly worsening metastasis-related symptoms. Furthermore, the organ of origin cannot be reliably determined combining clinical (including

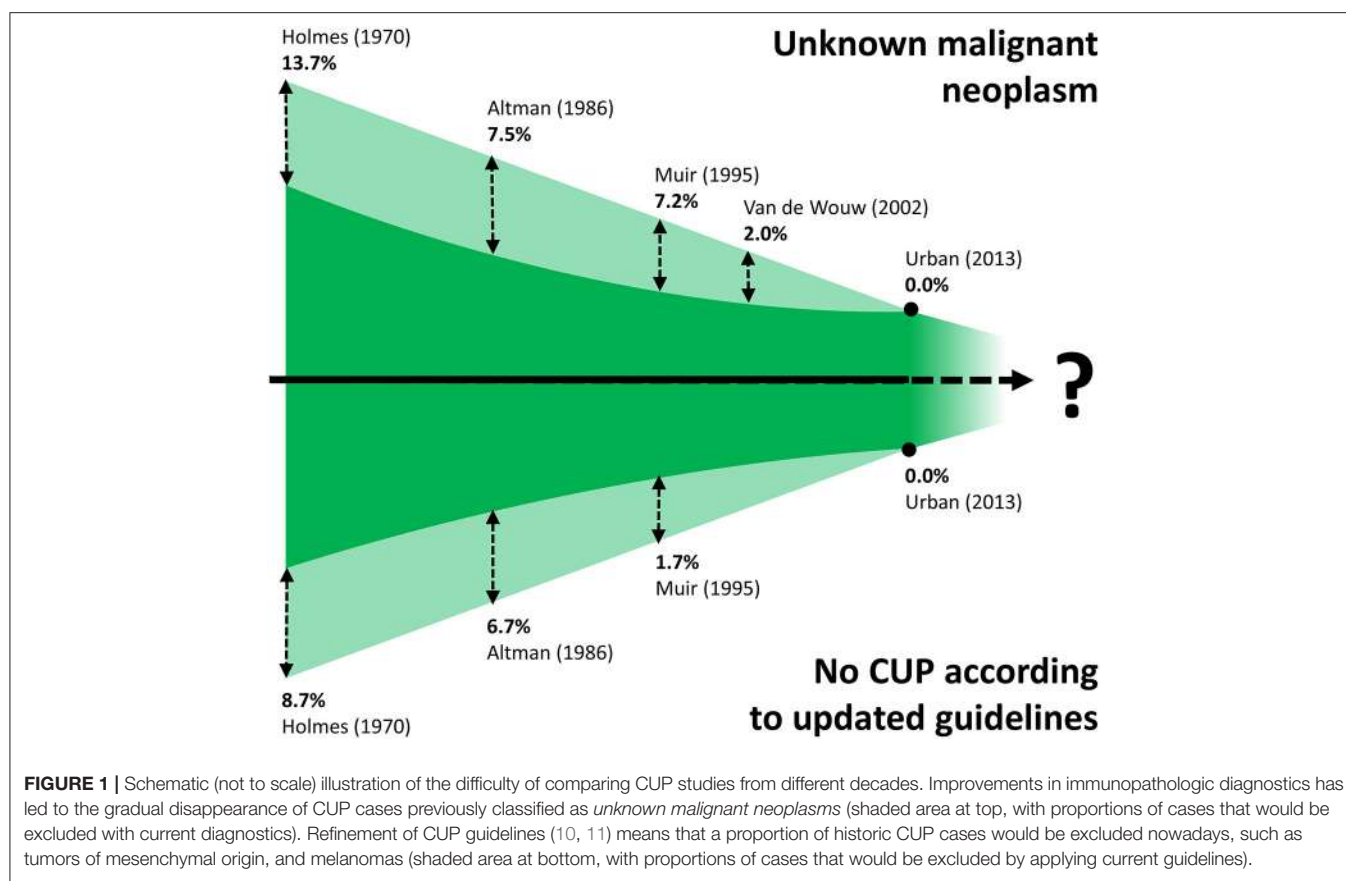
imaging and endoscopy) and histopathological (including classical immunohistochemical biomarkers) evaluations. As a consequence, CUPs that have an epithelial derivation (most of them), are treated by empiric chemotherapy and the overall survival of about 12 months has remained virtually unchanged over the last decades (9–11).

Here we review the current knowledge on the epidemiology, diagnosis and treatment of CUP as well as summarize recent advances in CUP research. Furthermore, we propose a different definition of CUP as a distinct clinical entity that is the archetype of metastatic cancer, with the focus on unraveling the key mechanisms underlying the metastatic process across all tumor types.

DEFINITION AND EPIDEMIOLOGY OF METASTATIC CANCER OF UNKNOWN PRIMARY

Cancer of unknown primary is a clinical presentation of cancer with systemic metastases that cannot be attributed to a precise organ of origin beyond reasonable doubt. Current guidelines provide criteria to define and stratify CUPs, using “*ad excludendum*” algorithms (9–11). Fundamentally, the definition of CUP contains two elements. Firstly, checking organs by clinical examination, diagnostic imaging and endoscopy does not reveal a primary tumor in one organ of origin. Secondly, beyond clarifying the epithelial or mesenchymal origin, conventional immunohistochemistry analysis does not identify characteristics that can clearly relate to a tissue of origin (TOO). Intuitively, the ability to identify a TOO by combining the findings of clinical and histopathological evaluation has changed over time due to constant improvements in the repertoire of imaging and histopathological techniques. Hence, by the very nature of the CUP definition, it is intrinsically difficult to provide accurate incidence data and, even more so, to compare studies from different decades (Figure 1) (8, 12–15).

One of the first occurrences of the term Metastatic Cancer of Unknown Primary was in a paper published by Holmes and Fouts in the journal *Cancer* in 1970 (Figure 2) (14). The authors analyzed the tumor registry of the Kansas Medical Center between 1944 and 1969. Out of a total of 21,000 consecutive patients registered in that time frame, 686 patients (3%) were identified with metastases from unknown primary cancers. The yearly incidence changed by little (ranging from 2.1 to 4.6%), trending toward an increase in the last years of collection, suggesting no precise role of the improvement in diagnostic techniques that may have occurred in the selected time interval. Adenocarcinoma, carcinoma, anaplastic carcinoma, and squamous cell carcinoma accounted for 79% of all histopathological diagnoses, whereas about 4% of the tumors were of mesenchymal origin. It is worth noting that according to current guidelines tumors of mesenchymal origin, among others, are not anymore considered nor treated as CUPs, a factor further complicating the comparison of historic CUP studies as illustrated in Figure 1. Seventy-fifth percentage of the patients died from metastatic progression within 1 year from diagnosis



and an additional 11% died during the second year. Long-term survivors were identified in only 5%. Similar results were presented by Altman et al. who analyzed the tumor registry of the Yale New Haven Hospital from 1922 to 1981 (15). The incidence of CUP was approximately constant over the decades covered by the registry with about 3%. Overall survival was poor, with a median duration of 5 months. The proportion of patients dying within one and 2 years from diagnosis was 75 and 88%, respectively. Histology findings were consistent with those previously reported by Holmes. More recently, Urban et al. analyzed the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry between 1973 and 2008 with the aim of reporting temporal trends and outcome in 106,641 CUP patients (8). The proportion of cancer diagnosed as CUP amounted to about 4% in the early 70' and unlike in the former two studies, steadily decreased over time down to an estimated 2% in 2010. Once again, most patients died within 1 or 2 years from diagnosis. Squamous cell and neuroendocrine histology were associated with longer median survival, however not exceeding 15 months. Interestingly, squamous cell histology was associated with a temporal trend toward improved prognosis, whereas median overall survival remained 3 months for non-squamous CUPs across all groups stratified according to decade of diagnosis. In a first-of-its-kind study, Hemminki et al. investigated the role of familial risk in CUP, analyzing the data of the Swedish Family-Cancer Database from 1958 to 2008 (16). In total, around 3%

of all CUP cases showed a defined pattern of familial clustering. Notably, an increased risk of CUP in the offspring generation was associated with the presence of—in decreasing order—lung, kidney, liver, ovarian, colorectal, and breast cancers and melanoma in the parent generation. Based on their results, the authors suggest that CUP may be a disease of a defined set of cancers which share a marked genetic background and metastatic mechanisms rather than a disease of random metastatic cancers. In this view, the associated familial sites listed above are likely sites of the occult origin for CUP. Another epidemiological case control study on familial cancer clustering conducted using the Utah Cancer Registry (UCR) supports the hypothesis of a common genetic background in CUP (17). Samadder et al. determined an increased risk of CUP and of a series of other epithelial cancers in first-degree, second-degree relatives and first cousins of index cases with a confirmed diagnosis of CUP. The association in terms of relative risk varied across different cancers and degree of parenthood and was, in general, not very strong, ranging from as low as 1.06 for colon cancer in first cousins and 1.43 for lung cancer in first-degree relatives. For these and other inherent reasons, including the rarity of this entity, the molecular pathogenesis of CUP remains largely to be elucidated and the implications of “familial CUP” is still an investigational subject (18).

With regards to the clinical presentation of patients with CUP, by definition, the signs and symptoms are manifestation

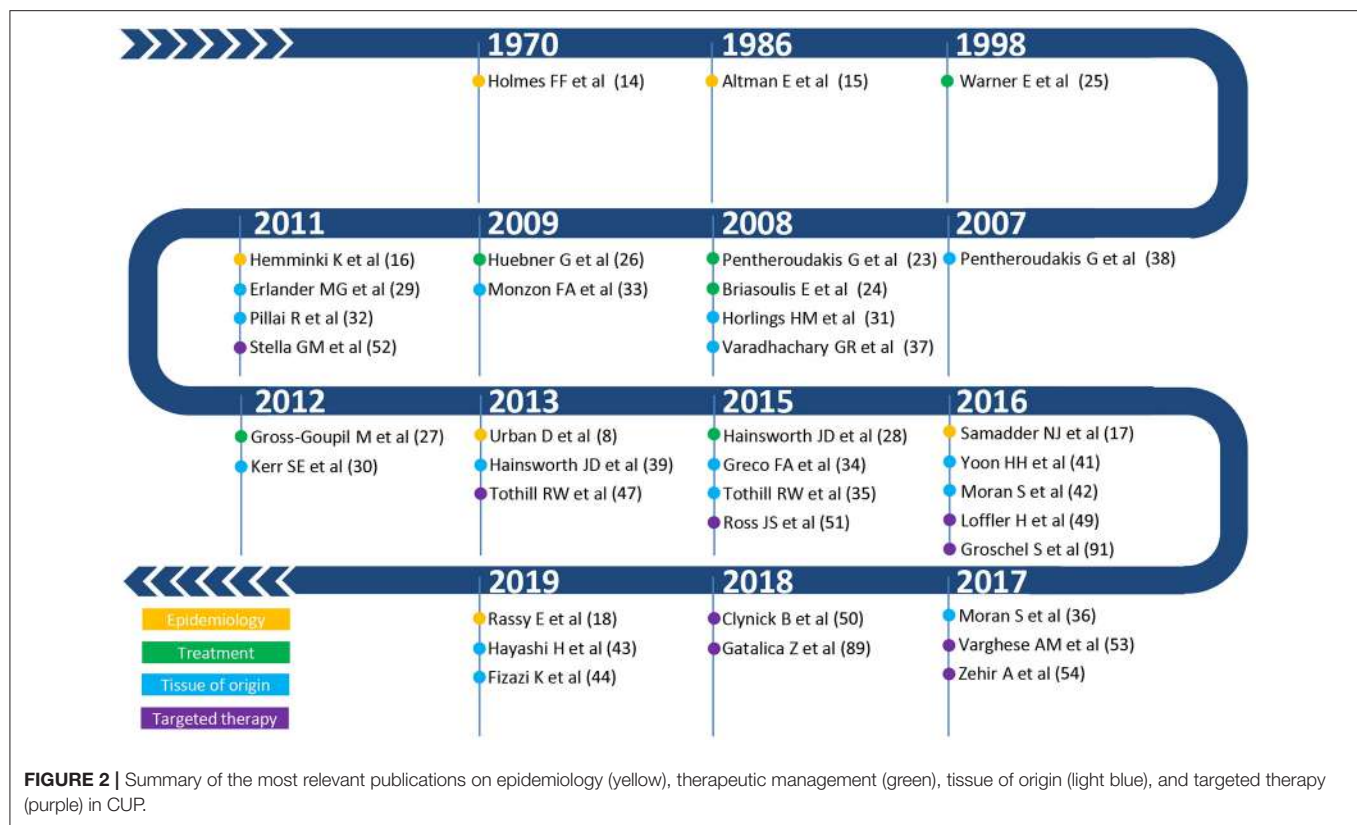


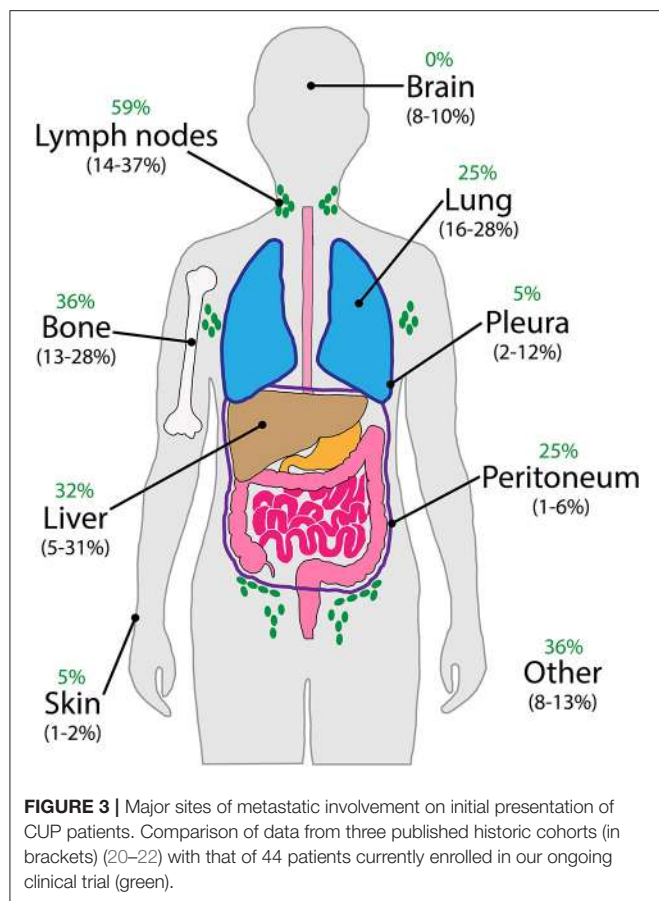
FIGURE 2 | Summary of the most relevant publications on epidemiology (yellow), therapeutic management (green), tissue of origin (light blue), and targeted therapy (purple) in CUP.

of the neoplastic involvement of the metastases. In the literature, the incidence of the most frequently encountered presenting metastatic sites varies with patient selection criteria and thoroughness of the diagnostic work-up over the decades (19). **Figure 3** illustrates the major sites of initial metastatic presentation in three historic CUP cohorts (20–22) in direct comparison with those of 44 CUP patients recently enrolled in an ongoing clinical trial at our institution. Despite apparent numerical differences for each individual site, involvement of lymph nodes, bone, liver and lung is most common overall, with other sites such as brain, pleura, peritoneum, and skin being less frequently observed. It is worth noting that, unlike for the historic cohorts, none of our patients had cerebral metastases on initial presentation, but some developed them later on during disease progression. Intuitively, this may be explained by the fact that the disease is likely diagnosed at an earlier stage nowadays.

CURRENT THERAPEUTIC MANAGEMENT OF CUP

Once the diagnosis of CUP has been confirmed, the objectives of management are those of metastatic cancer in general, resorting to best supportive care only in those patients with prohibitive performance status (9–11). A favorable subset of CUPs accounts for about 15% of all new diagnoses and carries a better prognosis because histology and pattern of disease are largely

reminiscent of a cancer of known origin or of a potentially equal tumor (9–11). Examples are regionally limited neck metastases from squamous cell carcinoma, or peritoneal carcinomatosis from serous papillary histology types in female subjects. When treatment is feasible, median overall survival in this favorable group ~15–20 months. Unfortunately, most newly diagnosed cases belong to what is termed the unfavorable subset. According to a prognostic stratification based on performance status and pre-treatment lactate dehydrogenase (LDH) levels, median overall survival of these patients with unfavorable prognosis ranges from 4 to 10 months (9). These figures have remained substantially unchanged over the years despite the availability of new chemotherapeutic agents. This is also reflected in the latest NCCN recommendations that list 11 polychemotherapy regimens for adenocarcinoma histology, most of which include a platinum agent, and nine platinum-containing regimens for squamous histology (11). The vast majority of these regimens, which frequently contain taxanes, gemcitabine and irinotecan, are based on results from single-arm, phase II data to support their use in CUP at best (23–25). Additionally, data from randomized studies are scarce and mostly come from small trials providing suggestions rather than clear guidance regarding preferred regimens (26–28). For example, the superiority of polychemotherapy compared to single agent chemotherapy is an open issue in CUP. The only trial testing this hypothesis was closed prematurely because of slow accrual (27). In the enrolled population of about 50 patients, no clear PFS advantage emerged from comparing cisplatin and gemcitabine vs. cisplatin alone.



Regarding biologically targeted therapies, a single randomized trial evaluated the addition of the histone deacetylase inhibitor belinostat to paclitaxel and carboplatin (28). In this small, phase II randomized trial, belinostat did not prolong PFS, which was the primary study endpoint, but was associated with increased response rate. In summary, while empiric chemotherapy has been the mainstay of treatment of CUP patients with a permissive performance status for years, the clinical outcome remains largely unsatisfactory.

COULD THE MANAGEMENT OF CUP BE IMPROVED?

Newer classes of chemotherapeutic agents introduced over the years have led to measurable improvements in patient outcomes in some metastatic cancers of known origin. For example, this is the case for breast, ovarian, lung, or colorectal cancer and malignant melanoma (3). Having better and multiple agents at hand to be used sequentially could result in longer metastatic disease control. For this reason, a more accurate identification of the organ of origin of CUP has been pursued as a strategy to improve management for years. Recently, this field has witnessed a notable expansion due to the availability of the “-omics,” including genomic, transcriptomic, epigenomic, and proteomic

analysis. Based on these technological innovations, two novel emerging routes will be addressed in this chapter: (1) chasing the identification of the tissue of origin or (2) finding actionable mutations regardless of the putative tissue of origin.

Chasing the Tissue of Origin (TOO) in CUP

CUP is a diagnosis of exclusion that holds true as long as the primary tumor remains elusive. As the failure to detect a primary cancer in one organ of origin is strongly correlated with the technical limitations of the diagnostic procedures at hand, the term CUP might be no more than a convention: an umbrella term used to artificially classify a very heterogeneous group of biologically different types of cancers, the biology of each dictated by the hidden primary. In this TOO-oriented view, it appears imperative to push the molecular characterization to its limits in order to identify a putative TOO at all costs and to treat CUPs as a high-grade metastatic tumor of the respective TOO. Based on this assumption, molecular methods using gene expression profiling, gene microarrays, microRNA, and DNA methylation analysis are increasingly employed as classifier assays to predict the TOO. Conceptually, the TOO classifiers are trained on a database of TOO-specific molecular signatures established by analyzing primaries of known origin and can predict the TOO of known primaries with accuracies of 76–96% (29–35). As already pointed out elsewhere, an important limitation of this approach is the number of different tumor types used in training the TOO classifier (36). In retrospective studies, molecular classification yielded a TOO prediction that was consistent with clinical and pathologic features in the majority of CUP patients (31, 37). Applying TOO classifiers to CUP specimens, a putative primary origin could be predicted in 83–90% of cases. However, due to the very nature of the disease, no primary tumor exists to validate the reliability of such predictions for CUP during the patient's lifetime. Retrospective attempts to verify predictions in CUP using the findings of post-mortem autopsy series have revealed discrepancies in the spectrum and relative proportions of primaries compared with molecularly assigned putative TOOs (38, 39), reviewed in more detail by Bochtler and Krämer (40). Notably, lung and pancreas primaries were more likely findings on autopsy, whereas liver, biliary tract, urothelial, and breast primaries prevailed according to TOO classifiers. A prospective study to systematically verify TOO predictions in autopsied patients would therefore be highly desirable. Since TOO classifiers are based on similarities rather than differences between CUPs and the training set of known primary tumors, a CUP with a molecularly assigned TOO may still be biologically distinct from its counterpart of known primary and hence the generally assumed benefit of site-specific treatment must be proven in clinical trials. As reviewed by Moran et al., a handful of clinical trials have evaluated the impact of TOO-prediction based site-specific treatment with regards to improved clinical outcome (36). In a small prospective phase II trial, Yoon et al. successfully molecularly profiled the TOO of 38 out of 45 confirmed CUP patients with a 2000-gene expression microarray-based assay (41). All of these patients were treated with carboplatin, paclitaxel and everolimus. Stratification of patients according to predicted TOO showed significantly

longer progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with tumor types known to be platinum/taxane responsive compared with those with platinum/taxane resistant tumors (PFS 6.4 vs. 3.5 months; OS 17.8 vs. 8.3 months). In a larger, but non-randomized, study by Hainsworth et al., 194 patients received site-specific treatment directed by the respective TOO prediction using a 92-gene RT-PCR classifier (39). In these, the median OS reached 12.5 months, which compared favorably to historic trial data (OS 9–10 months). Interestingly, survival times differed significantly between those patients predicted to have more responsive tumor types and those predicted to have less responsive tumor types, respectively (OS 13.4 months vs. 7.6 months). In addition to gene expression profiling, Moran et al. advocate predicting the TOO by analyzing DNA methylation profiles of CUP (42). Their epigenetic classifier was trained on a set of 2,790 samples of 38 known distinct tumor types and subsequently validated using an independent set of 7,691 known samples of the same tumor types (97.7% sensitivity, 99.6% specificity). Applied to samples of confirmed CUP cases, a putative primary site could be predicted in 87% of the patients. Importantly, the soundness of these predictions was successfully verified by either autopsy examination, more comprehensive immunohistochemical analysis guided by the TOO prediction or identification of the primary at a later stage during follow-up. Albeit retrospectively, they found that overall survival appeared to be significantly longer for those patients who had received site-specific treatment in line with their epigenetic TOO prediction compared with those patients who received empirical therapy that did not match the TOO prediction (OS 13.6 months vs. 6 months). These results have led to the first calls for a paradigm shift to support the routine use of molecular tumor profiling in the standard management of patients with CUP. In stark contrast to this, less promising evidence has recently come from two prospective, randomized trials. Hayashi et al. randomly assigned 101 previously untreated patients of the unfavorable CUP subset to either receive standard site-specific therapy as predicted by microarray analysis or empirical paclitaxel and carboplatin chemotherapy in a phase II trial (43). Site-specific treatment did not result in a significant improvement in 1-year survival rate, OS or PFS. Patients predicted to have more responsive tumor types showed longer survival compared with those predicted to have less responsive tumor types (OS 16.7 months vs. 10.6 months). Even though this differential survival of patients with more responsive tumor types did not translate into an improved OS for those treated with site-specific therapy vs. empirical therapy, it highlights the potential prognostic value of TOO prediction, a finding consistent with a previous trial (39). Similarly, Fizazi et al. conducted an even larger prospective phase III trial with 223 treatment-naïve CUP patients with unfavorable prognosis randomized to either site-specific therapy directed by comprehensive molecular gene expression analysis or empiric chemotherapy (44). Once again, site-specific therapy did not improve clinical outcome as assessed by 1-year survival, PFS and OS. Due to this lack of robust evidence from randomized, prospective data clearly demonstrating improved clinical outcomes for TOO-prediction based site-specific treatment, international guidelines do not

currently advocate for routine prediction of the TOO in CUP patients (11).

Moving Beyond the TOO in CUP Toward Targeted Therapy

On the other end of the spectrum, there is the opposing approach of moving beyond the traditional cancer classification chiefly based on organ type and TOO. Instead, an underlying CUP-specific pro-metastatic molecular signature is postulated to explain the distinct clinical features shared by most CUPs, such as an aggressive clinical course, early metastatic dissemination in an atypical pattern, and poor response to treatment. In this mindset, treating CUP based on a putative primary site will not improve clinical outcomes. Rather, unraveling said still elusive CUP-specific signature is expected to delineate driver genetic alterations as new targets for a precision medicine approach (45, 46).

Targeted Therapy

A handful of descriptive studies have examined next-generation sequencing (NGS) in confirmed CUP patients, with 52–85% of patients found to harbor potentially actionable genomic alterations (47–51). In a study of 200 CUP specimens, Ross et al. revealed a median number of 4.2 genomic alterations per patient (51). The most commonly affected genes potentially affecting treatment decisions included KRAS (20%), CDKN2A (19%), MCL1 (10%), PTEN (7%), PIK3CA (9%), and ERBB2 (8%), whereas the most common biologically relevant alterations that cannot currently be linked to targeted treatment were found in TP53 (55%), MYC (12%), ARID1A (11%), SMAD4 (6%), SMARCA4 (6%), and RB1 (6%). Remarkably, actionable mutations in the receptor tyrosine kinase/Ras signaling pathway were nearly twice as common in adenocarcinoma CUP (72%) compared with non-adenocarcinoma CUP (39%). Upstream of the Ras signaling pathway, Stella et al. found an unexpectedly high incidence of somatic MET mutations in CUP compared with tumors of known primary site (30 vs. 4%), possibly linking the CUP phenotype to inappropriate activation of the invasive growth program (52). More recently, Varghese et al. made the case for a more refined definition of “potentially actionable” alterations on the basis of varying levels of evidence supporting targeted therapies as reported in the OncoKB database, a curated knowledge base of the functions and treatment implications of somatic mutations (53). According to their stricter selection, only 30% of CUP patients had potentially targetable genomic alterations identified by molecular profiling, a finding they verified to be consistent with the aforementioned studies when applying the same criteria. Making use of the same criteria, Zehir et al. prospectively sequenced samples of 186 CUP patients as part of a large-scale characterization of the mutational landscape of advanced metastatic cancer across tumor types and confirmed a frequency of potentially targetable genomic alterations in the order of 30% (54). Interestingly, their MSK-IMPACT test stands out in that it also captures the promoter of TERT, a region not typically covered by whole-exome-sequencing analysis. Mutations in the TERT promoter have been shown to lead to upregulated telomerase expression and evasion of

apoptosis (55, 56). The authors confirmed a high prevalence of these mutations in patients with advanced solid tumors, being present in 9% of analyzed CUP samples among others, and noted a general trend toward shorter survival, consistent with the literature (57–59). With the advent of techniques in clinical practice able to extract circulating tumor DNA (ctDNA) from liquid biopsies, molecular profiling has not only become safer, easier, and cheaper than with invasive tissue biopsies, but also circumvents the problem of tumor heterogeneity by capturing genes from multiple metastatic sites (48, 60). Moreover, these characteristics of liquid biopsies render ctDNA the ideal tool to monitor for dynamic changes in the mutational profile of the tumor as patients receive cancer therapy and a potential role of liquid biopsies in the clinical workflow for CUP has been proposed (61). While more and more data on potentially targetable alterations in CUP keeps emerging, it is crucial to stress that the efficacy of targeted agents varies widely across solid tumor types and their value in CUP is uncertain without a TOO. The most dramatic example of this is the variable response to BRAF inhibitors across different tumor types, ranging from a high response in BRAF V600E-mutated melanoma to a complete lack of activity of such agents in BRAF V600E-mutated colorectal cancer (62–64). Hence, a completely TOO-agnostic treatment approach is unlikely for most targeted agents. To date, documented responses to targeted therapy in CUP patients are limited to anecdotal descriptions of case reports at best (Table 1) (65–78). Similarly, available evidence from several basket trials for advanced metastatic cancer, including a subset of CUP patients, is weak. The multi-center SHIVA trial was the first prospective, randomized phase-II study on any kind of metastatic solid tumor to address the question whether targeted therapy does improve PFS compared with standard chemotherapy (79). This trial was limited to targeting alterations in three distinct molecular pathways (hormone receptors, PI3K/AKT/mTOR or RAF/MEK) in 195 of 741 patients (26%) screened. Median PFS was not significantly prolonged compared with the control group (2.3 vs. 2.0 months; hazard ratio 0.88, 95% CI 0.65–1.19, $p = 0.41$). However, the patient cohort included only 5 CUPs and firm conclusions should not be drawn. In a similar fashion, Massard et al. screened a total of 1,035 patients with advanced metastatic cancers for potentially targetable alterations in the prospective single-arm open-label MOSCATO 01 trial and assessed the clinical benefit of the respective targeted treatment (80). The primary study endpoint was a growth modulation index (GMI) > 1.3 . The GMI is the ratio between the time to progression with the investigational treatment and the time to progression with the last treatment received before study entry (81). While a GMI > 1.3 was indeed observed in 33% of patients receiving targeted therapy, implying an improved outcome in a subset of patients, this subset accounted for only 7% of 948 successfully screened patients overall. In particular, out of 36 screened CUP patients, none of the 5 CUP patients eventually treated benefited from this approach in terms of GMI.

These results were essentially confirmed by the more recent ProfILER trial, in which 27% of 2,579 patients had recommendations for targeted treatment, but only 6% of patients actually received such treatment, with an overall response rate of a mere 0.9% (82). In the cohort, 11 of 43 CUP patients

had potentially targetable alterations, five of which were treated accordingly but showed no response.

Further insight into the role of comprehensive molecular profiling in guiding treatment decisions of CUP patients could emerge from large-scale prospective clinical trials either in metastatic cancer patients across tumor types, or preferably, from trials specifically focusing on CUP patients. In terms of currently ongoing basket trials, the MATCH (NCT02465060) and TAPUR studies (NCT02693535) investigate efficacy and safety of the targeted approach in patients with advanced cancer. The CUPISCO trial (NCT03498521), a phase II randomized study, is of particular interest as it evaluates the efficacy and safety of targeted therapy vs. standard chemotherapy exclusively in CUP. The results of these trials are eagerly awaited to shed more light on the role of targeted therapy in CUP.

Immunotherapy

In the wake of the success of checkpoint inhibitors in the treatment of several cancer types in the metastatic setting, these may be reasonably expected to have an impact on clinical outcome in patients with CUP as well. Reliable markers need yet to be established to predict responsiveness to immunotherapy and to identify the subset of patients expected to benefit the most. The most promising markers currently under study comprise microsatellite instability (MSI), high tumor mutational load (TML) (83, 84), mismatch repair deficiency (dMMR) (85), HLA class-I diversity (86, 87), and biomarker expression (e.g., PD1, PD-L1) (88). Screening 389 cases of CUP, Gatalica et al. found that 28% of samples were positive for one or more of said predictive markers (89). In this context, it is worth mentioning that the anti-PD1 antibody pembrolizumab has recently become the first drug to have gained FDA approval for entirely TOO-agnostic treatment of any tumor with confirmed high MSI and/or dMMR (90). To the best of our knowledge, there are currently only two isolated case reports of response to immunotherapy in one CUP patient with high PD-L1 expression (91), and another one with confirmed dMMR (48) published in the literature to date. However, a range of four single-arm phase II clinical trials are ongoing to scrutinize the role of immunotherapy in the context of CUP, with two of them recruiting treatment-naïve patients only (NCT03391973, NCT03752333) and the other two recruiting pre-treated patients after progression (NCT02721732, NCT03396471). On the current basis, we feel that the results from these studies must be awaited to validate the listed predictive markers and to exploit the full potential of immunotherapy in CUP.

METASTATIC CANCER OF UNKNOWN PRIMARY (CUP) OR PRIMARY METASTATIC CANCER (PMC)?

Over the years, a diagnosis of CUP has mainly reflected the inability of finding a primary organ of origin. CUPs break the canonical paradigm of linear progression, i.e., that a tumor originates and grows in a tissue, acquires the competence to disseminate and seeds to distant tissue, and after a latency of months or years, surfaces as overt metastatic disease. Our

TABLE 1 | Case reports of patients with cancer of unknown primary responding to targeted therapy.

References	Age (y)/Sex	Diagnosis	Metastatic site	Genetic alterations	Treatment	Outcome
Asakura et al. (65)	55/female	Poorly differentiated adenocarcinoma	Axillary and neck lymph nodes	HER2 overexpression	Trastuzumab, vinorelbine	CR
Yamada et al. (66)	53/male	Adenocarcinoma of unknown primary	Cervical lymph nodes, bone, bilateral adrenal glands	EGFR mutation	Gefitinib	PR
Tan et al. (67)	50/male	Poorly differentiated adenocarcinoma	Neck, retropectoral, and axillary lymph nodes	EGFR mutation	Gefitinib	PFS (11 months)
Chung et al. (68)	53/female	Poorly differentiated adenocarcinoma	Subcutaneous right upper extremity nodules, lung, subcranial, and mediastinal lymph nodes	ALK-ELM4 rearrangement MCL1 amplification CDKN2A/2B deletion	Crizotinib	CR
Palma et al. (69)	59/female	Poorly differentiated adenocarcinoma	Cerebral metastasis, left mid-abdominal mass	MET amplification CCND1 amplification MYC amplification KRAS mutation TP53 mutation CARD11 mutation	Crizotinib	CR PFS > 19 months
Whang et al. (70)	60 s/man	Poorly differentiated adenocarcinoma	Bone, lymph nodes	ErbB2 amplification BRCA1 mutation	Trastuzumab, lapatinib, chemotherapy	PR PFS > 24 months
Hainsworth et al. (71)	45/female	Signet-ring cell adenocarcinoma	Mediastinum, adrenal glands	ALK-ELM4 rearrangement	Crizotinib	PR PFS > 40 months
Shima et al. (72)	68/female	Adenocarcinoma of unknown primary	Supraclavicular and axillary lymph nodes	HER2 overexpression	Trastuzumab, chemotherapy	CR
Kato et al. (48)	82/male	Adenocarcinoma of unknown primary	Liver and abdominal lymph node metastases	KRAS mutation MLH1 mutation	Trametinib Nivolumab	PR
Røe et al. (73)	62/woman	Undifferentiated carcinoma	Inguinal lymph nodes	BRAF mutation	Ipilimumab	CR PFS (52 months)
Yamasaki et al. (74)	67/male	Adenocarcinoma of unknown primary	Brain, supraclavicular, mediastinal, and upper abdominal lymph nodes	EGFR mutation ALK rearrangement c-ROS1 rearrangement	Erlotinib	PR PFS (8 months)
Taniwaki et al. (75)	55/female	Poorly differentiated adenocarcinoma	Laterocervical, abdominal, bilateral supraclavicular, and mediastinal lymph nodes	ROS1 rearrangement	Crizotinib	PR PFS (3 months)
Yao et al. (76)	67/male	Poorly differentiated adenocarcinoma	Laterocervical and mediastinal lymph nodes	NTRK1 mutation CCND1 amplification TP53 mutation MET amplification	Crizotinib	PFS (8.5 months) OS (10 months)
Zhao et al. (77)	31/female	Poorly differentiated adenocarcinoma	Liver, lung, and mediastinal lymph nodes	ALK-ELM4 rearrangement	Crizotinib, brigatinib	PR

PFS, progression free survival; CR, complete response; PR, partial response; OS, overall survival.

current therapeutic approach at treating cancer is based on this paradigmatic model, where early diagnosis, surgery, and adjuvant treatments aimed at eradicating micrometastatic disease have proven to successfully improve patient outlook. Newer imaging and molecular diagnostic tools have shown to impact on the ability to identify the TOO in CUP, with a consequent drop in the incidence of CUP. Although 5–10% of CUP patients are still missing their primary organ of origin, it is conceivable that soon this gap may be filled by newer technologies. Hence, it is possible that the term CUP will no longer have any reason to exist. Granted this prediction, the real question is: “does this really matter for patients”? Thus, far, the few available clinical trials that exploited improved prediction of the TOO have not provided practice changing results. In addition, precision medicine can be applied to patients with CUP in a similar way to metastatic cancers of known origin, but no CUP-specific molecular target has been found yet. Furthermore, and in more general terms,

matching molecular alterations with an effective drug is still far from yielding major improvements in metastatic cancer patients and even less so in CUP. Timing of test results, target prioritization, availability of the portfolio of drugs to cover the possible spectrum of molecular alterations in a timely fashion and the fact that not all the molecular targets are druggable in a tissue agnostic way are just a few of the hurdles that this approach is facing (92).

With this in mind, we believe that the emphasis on finding the primary tumor that is implicit in the term CUP has biased recent research in the field of this enigmatic disease. In fact, this research has been conducted with the valid aim of improving patient outlook, but unfortunately, so far, it has largely failed in this intent. Therefore, we propose to abandon the term CUP and to focus on the set of distinct clinical features shared by the unfavorable CUP subset: aggressive clinical course, early metastatic spread by poorly differentiated cancer

cells, resistance to available anticancer drugs, and short life expectancy from the time of diagnosis. The genetic background allowing cancer cells to migrate and colonize distant organs is likely acquired very early during cancerogenesis and must be defined. Possibly, this occurs in a cancer stem cell that has an intrinsic ability to migrate, seed, and home to different organs (93). An immunologically permissive host microenvironment may also play a role in the widespread dissemination that is characteristic of poor-prognosis patients. For this reason, we believe that the term “Primary Metastatic Cancer” (PMC), coined by Pentheroudakis et al. (94), more accurately describes the essence of this genetically determined syndrome. Here, the term “primary” does no longer refer to a putative lineage or organ of origin, which would call for a tissue specific management approach. Rather, it refers to the ability to spread systemically well-ahead of local outgrowth, an ability that, as stated, must have a genetic background regarding the tumor, the host, or, most likely, both. With PMC being the archetype of metastatic disease, unraveling the genetic and epigenetic mechanisms underlying the hypermetastatic phenotype may have paramount implications for cancer prevention, diagnosis and treatment. To date, advances in understanding the biology of CUP and identifying such mechanisms have been weak, as reviewed in detail elsewhere (94–96). Frequent chromosomal aneuploidy and abnormalities [e.g., in the short arm of chromosome 1; isochromosome i(12p)] as well as a high incidence of overexpression and mutations in common tumor suppressor genes (e.g., p53) and oncogenes (e.g., c-Myc, Ras, Her-2, c-Kit, PIK3CA) have been reported. However, considerable heterogeneity between patient cohorts from different groups is present and most of these findings occur at the same rates reported in metastatic tumors of known primaries. Similarly, the prognostic significance of angiogenesis in CUP is unclear. Reports of both increased microvessel density (97) and promising clinical results of antiangiogenic treatment (98, 99) on the one hand are in conflict with the observation of a low angiogenic phenotype in CUP on the other hand (100). Progress in this field is hampered by both the low overall frequency of CUP cases and the general scarcity of

biological material obtained from single patients. Hence, we believe that there is a strong and yet unmet need for the generation of dedicated patient-derived *in-vivo* and *in-vitro* models to advance our knowledge of the biology of CUP. Pursuing this approach, we launched the Agnostos program, a clinical and translational platform seeking to determine the molecular basis of the hypermetastatic phenotype and identify potential targets for targeted therapies. The Agnostos program includes a prospective, randomized phase-II clinical trial (NCT02607202) and the Agnostos Profiling study, both ongoing and systematically collecting clinical annotations, tumor biopsies and other biological materials from enrolled patients. The clinical trial assesses the efficacy of nab-paclitaxel in combination with either carboplatin or gemcitabine, respectively, in rigorously selected patients of the unfavorable CUP subset with respect to the objective response rate as primary study endpoint. The trial is complemented by the Agnostos Profiling study, namely including our efforts concentrated on establishing patient-derived xenopatient as well as *in-vitro* models from tumor biopsy samples and circulating tumor cells for the identification of molecular targets and of potential therapeutic strategies in the preclinical and clinical setting. From this program we expect to derive substantial information on the culprits of the metastatic process and to hypothesize strategies aimed at designing interventional trials.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

FM: conception and design. SK, FV, MM, and FM: writing of manuscript and analysis and interpretation of data. EG, CB, AP, AS, and FM: review and revision of manuscript. SK and FM: final approval of the version to be submitted.

FUNDING

The research leading to these results has received funding from Fondazione AIRC under 5 per Mille 2018—ID. 21052 program—P.I. Comoglio Paolo, G.L. Boccaccio Carla; GL Montemurro Filippo, GL Sapino Anna.

REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* (2018) 68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492
- Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science.* (2011) 331:1559–64. doi: 10.1126/science.1203543
- Pal SK, Miller MJ, Agarwal N, Chang SM, Chavez-MacGregor M, Cohen E, et al. Clinical cancer advances 2019: annual report on progress against cancer from the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol.* (2019) 37:834–49. doi: 10.1200/JCO.18.02037
- Ward E, Sherman RL, Henley SJ, Jemal A, Siegel DA, Feuer EJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1999–2015, featuring cancer in men and women ages 20–49. *J Natl Cancer Inst.* (2019) 111:1279–97. doi: 10.1093/jnci/djz106
- Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol.* (2019) 30:781–7. doi: 10.1093/annonc/mdz051
- Luoh SW, Flaherty KT. When tissue is no longer the issue: tissue-agnostic cancer therapy comes of age. *Ann Intern Med.* (2018) 169:233–9. doi: 10.7326/M17-2832
- Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet.* (2012) 379:1428–35. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61178-1
- Urban D, Rao A, Bressel M, Lawrence YR, Mileskin L. Cancer of unknown primary: a population-based analysis of temporal change and socioeconomic disparities. *Br J Cancer.* (2013) 109:1318–24. doi: 10.1038/bjc.2013.386
- Massard C, Loriot Y, Fizazi K. Carcinomas of an unknown primary origin—diagnosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* (2011) 8:701–10. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.158
- Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* (2015) 26(Suppl. 5):v133–8. doi: 10.1093/annonc/mdv305

11. NCCN. *Occult Primary (Version 2.2019)*. (2019) Available online at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult_blocks.pdf
12. de Wouw AJ, Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW, Hillen HFP. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984–1992. *Eur J Cancer*. (2002) 38:409–13. doi: 10.1016/S0959-8049(01)00378-1
13. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer*. (1995) 75(1 Suppl):353–6. doi: 10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<353::AID-CNCR2820751317>3.0.CO;2-P
14. Holmes FF, Fouts TL. Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer*. (1970) 26:816–20. doi: 10.1002/1097-0142(197010)26:4<816::AID-CNCR2820260413>3.0.CO;2-R
15. Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer*. (1986) 57:120–4. doi: 10.1002/1097-0142(19860101)57:1<120::AID-CNCR2820570124>3.0.CO;2-M
16. Hemminki K, Ji J, Sundquist J, Shu X. Familial risks in cancer of unknown primary: tracking the primary sites. *J Clin Oncol*. (2011) 29:435–40. doi: 10.1200/JCO.2010.31.5614
17. Samadder NJ, Smith KR, Hanson H, Pimentel R, Wong J, Boucher K, et al. Familial risk in patients with carcinoma of unknown primary. *Jama Oncol*. (2016) 2:340–6. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4265
18. Rassy E, Kattan J, Pavlidis N. Familial cancer of unknown primary. *Int J Clin Oncol*. (2019) 109:1318–24. doi: 10.1007/s10147-019-01491-1
19. Lembersky BC, Thomas LC. Metastases of unknown primary site. *Med Clin North Am*. (1996) 80:153–71. doi: 10.1016/S0025-7125(05)70433-8
20. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, Harvey J, Contesso G, Spielmann M, et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med*. (1988) 148:2035–9. doi: 10.1001/archinte.148.9.2035
21. Kirsten F, Chi CH, Leary JA, Ng AB, Hedley DW, Tattersall MH. Metastatic adeno or undifferentiated carcinoma from an unknown primary site—natural history and guidelines for identification of treatable subsets. *Q J Med*. (1987) 62:143–61.
22. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol*. (1994) 12:1272–80. doi: 10.1200/JCO.1994.12.6.1272
23. Pentheroudakis G, Briassoulis E, Kalofonos HP, Fountzilas G, Economopoulos T, Samelis G, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicentre Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Acta Oncol*. (2008) 47:1148–55. doi: 10.1080/02841860701843043
24. Briassoulis E, Fountzilas G, Bamias A, Dimopoulos MA, Xiros N, Aravantinos G, et al. Multicenter phase-II trial of irinotecan plus oxaliplatin [IROX regimen] in patients with poor-prognosis cancer of unknown primary: a hellenic cooperative oncology group study. *Cancer Chemother Pharmacol*. (2008) 62:277–84. doi: 10.1007/s00280-007-0604-7
25. Warner E, Goel R, Chang J, Chow W, Verma S, Dancy J, et al. A multicentre phase II study of carboplatin and prolonged oral etoposide in the treatment of cancer of unknown primary site (CUPS). *Br J Cancer*. (1998) 77:2376–80. doi: 10.1038/bjc.1998.395
26. Huebner G, Link H, Kohne CH, Stahl M, Kretzschmar A, Steinbach S, et al. Paclitaxel and carboplatin vs. gemcitabine and vinorelbine in patients with adeno- or undifferentiated carcinoma of unknown primary: a randomised prospective phase II trial. *Br J Cancer*. (2009) 100:44–9. doi: 10.1038/sj.bjc.6604818
27. Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, Penel N, Negrier S, Culine S, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: results of the randomised GEFCAPI 02 trial. *Eur J Cancer*. (2012) 48:721–7. doi: 10.1016/j.ejca.2012.01.011
28. Hainsworth JD, Dugaard G, Lesimple T, Hubner G, Greco FA, Stahl MJ, et al. Paclitaxel/carboplatin with or without belinostat as empiric first-line treatment for patients with carcinomas of unknown primary site: a randomized, phase 2 trial. *Cancer*. (2015) 121:1654–61. doi: 10.1002/cncr.29229
29. Erlander MG, Ma XJ, Kesty NC, Bao L, Salunga R, Schnabel CA. Performance and clinical evaluation of the 92-gene real-time PCR assay for tumor classification. *J Mol Diagn*. (2011) 13:493–503. doi: 10.1016/j.jmoldx.2011.04.004
30. Kerr SE, Schnabel CA, Sullivan PS, Zhang Y, Singh V, Carey B, et al. Multisite validation study to determine performance characteristics of a 92-gene molecular cancer classifier. *Clin Cancer Res*. (2012) 18:3952–60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0920
31. Horlings HM, van Laar RK, Kerst JM, Helgason HH, Wesseling J, van der Hoeven JJ, et al. Gene expression profiling to identify the histogenetic origin of metastatic adenocarcinomas of unknown primary. *J Clin Oncol*. (2008) 26:4435–41. doi: 10.1200/JCO.2007.14.6969
32. Pillai R, Deeter R, Rigl CT, Nystrom JS, Miller MH, Buturovic L, et al. Validation and reproducibility of a microarray-based gene expression test for tumor identification in formalin-fixed, paraffin-embedded specimens. *J Mol Diagn*. (2011) 13:48–56. doi: 10.1016/j.jmoldx.2010.11.001
33. Monzon FA, Lyons-Weiler M, Buturovic LJ, Rigl CT, Henner WD, Sciulli C, et al. Multicenter validation of a 1,550-gene expression profile for identification of tumor tissue of origin. *J Clin Oncol*. (2009) 27:2503–8. doi: 10.1200/JCO.2008.17.9762
34. Greco FA, Lenington WJ, Spigel DR, Hainsworth JD. Poorly differentiated neoplasms of unknown primary site: diagnostic usefulness of a molecular cancer classifier assay. *Mol Diagn Ther*. (2015) 19:91–7. doi: 10.1007/s40291-015-0133-8
35. Tothill RW, Shi F, Paiman L, Bedo J, Kowalczyk A, Mileskin L, et al. Development and validation of a gene expression tumour classifier for cancer of unknown primary. *Pathology*. (2015) 47:7–12. doi: 10.1097/PAT.0000000000000194
36. Moran S, Martinez-Cardus A, Boussios S, Esteller M. Precision medicine based on epigenomics: the paradigm of carcinoma of unknown primary. *Nat Rev Clin Oncol*. (2017) 14:682–94. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.97
37. Varadhachary GR, Talantov D, Raber MN, Meng C, Hess KR, Jatke T, et al. Molecular profiling of carcinoma of unknown primary and correlation with clinical evaluation. *J Clin Oncol*. (2008) 26:4442–8. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4378
38. Pentheroudakis G, Goulinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer*. (2007) 43:2026–36. doi: 10.1016/j.ejca.2007.06.023
39. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, Boccia RV, Raby S, Quinn R, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *J Clin Oncol*. (2013) 31:217–23. doi: 10.1200/JCO.2012.43.3755
40. Bochtler T, Kramer A. Does cancer of unknown primary (CUP) truly exist as a distinct cancer entity? *Front Oncol*. (2019) 9:402. doi: 10.3389/fonc.2019.00402
41. Yoon HH, Foster NR, Meyers JP, Steen PD, Visscher DW, Pillai R, et al. Gene expression profiling identifies responsive patients with cancer of unknown primary treated with carboplatin, paclitaxel, and everolimus: NCCTG N0871 (alliance). *Ann Oncol*. (2016) 27:339–44. doi: 10.1093/annonc/mdv543
42. Moran S, Martinez-Cardus A, Sayols S, Musulen E, Balana C, Estival-Gonzalez A, et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. (2016) 17:1386–95. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30297-2
43. Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, Arai M, Takeda K, Akiyoshi K, et al. Randomized phase II trial comparing site-specific treatment based on gene expression profiling with carboplatin and paclitaxel for patients with cancer of unknown primary site. *J Clin Oncol*. (2019) 37:570–9. doi: 10.1200/JCO.18.00771
44. Fizazi K, Maillard A, Penel N, Baciarello G, Allouache D, Dugaard G, et al. LBA15_PRA phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAPI 04). *Ann Oncol*. (2019) 30(Suppl. 5):V851–V934. doi: 10.1093/annonc/mdz394

45. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. (2013) 502:333–9. doi: 10.1038/nature12634
46. Hoadley KA, Yau C, Wolf DM, Cherniack AD, Tamborero D, Ng S, et al. Multiplatform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues of origin. *Cell*. (2014) 158:929–44. doi: 10.1016/j.cell.2014.06.049
47. Tothill RW, Li J, Mileskin L, Doig K, Siganakis T, Cowin P, et al. Massively-parallel sequencing assists the diagnosis and guided treatment of cancers of unknown primary. *J Pathol*. (2013) 231:413–23. doi: 10.1002/path.4251
48. Kato S, Krishnamurthy N, Banks KC, De P, Williams K, Williams C, et al. Utility of genomic analysis in circulating tumor DNA from patients with carcinoma of unknown primary. *Cancer Res*. (2017) 77:4238–46. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0628
49. Loffler H, Pfarr N, Kriegsmann M, Endris V, Hielscher T, Lohneis P, et al. Molecular driver alterations and their clinical relevance in cancer of unknown primary site. *Oncotarget*. (2016) 7:44322–9. doi: 10.18632/oncotarget.10035
50. Clynick B, Dessauvage B, Sterrett G, Harvey NT, Allcock RJN, Saunders C, et al. Genetic characterisation of molecular targets in carcinoma of unknown primary. *J Transl Med*. (2018) 16:185. doi: 10.1186/s12967-018-1564-x
51. Ross JS, Wang K, Gay L, Otto GA, White E, Iwanik K, et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site: new routes to targeted therapies. *JAMA Oncol*. (2015) 1:40–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.216
52. Stella GM, Benvenuti S, Gramaglia D, Scarpa A, Tomezzoli A, Cassoni P, et al. MET mutations in cancers of unknown primary origin (CUPs). *Hum Mutat*. (2011) 32:44–50. doi: 10.1002/humu.21374
53. Varghese AM, Arora A, Capanu M, Camacho N, Won HH, Zehir A, et al. Clinical and molecular characterization of patients with cancer of unknown primary in the modern era. *Ann Oncol*. (2017) 28:3015–21. doi: 10.1093/annonc/mdx545
54. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*. (2017) 23:703–13. doi: 10.1038/nm.4333
55. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science*. (2013) 339:959–61. doi: 10.1126/science.1230062
56. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, Kryukov GV, Chin L, Garraway LA. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science*. (2013) 339:957–9. doi: 10.1126/science.1229259
57. Gao K, Li G, Qu Y, Wang M, Cui B, Ji M, et al. TERT promoter mutations and long telomere length predict poor survival and radiotherapy resistance in gliomas. *Oncotarget*. (2016) 7:8712–25. doi: 10.18632/oncotarget.6007
58. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. (2014) 99:E754–65. doi: 10.1210/jc.2013-3734
59. Piscuoglio S, Ng CK, Murray M, Burke KA, Edelweiss M, Geyer FC, et al. Massively parallel sequencing of phyllodes tumours of the breast reveals actionable mutations, and TERT promoter hotspot mutations and TERT gene amplification as likely drivers of progression. *J Pathol*. (2016) 238:508–18. doi: 10.1002/path.4672
60. Schwaederle M, Husain H, Fanta PT, Piccioni DE, Kesari S, Schwab RB, et al. Detection rate of actionable mutations in diverse cancers using a biopsy-free (blood) circulating tumor cell DNA assay. *Oncotarget*. (2016) 7:9707–17. doi: 10.18632/oncotarget.7110
61. Conway AM, Mitchell C, Kilgour E, Brady G, Dive C, Cook N. Molecular characterisation and liquid biomarkers in carcinoma of unknown primary (CUP): taking the 'U' out of 'CUP'. *Br J Cancer*. (2019) 120:141–53. doi: 10.1038/s41416-018-0332-2
62. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. (2011) 364:2507–16. doi: 10.1056/NEJMoa1103782
63. Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, O'Dwyer PJ, Maru D, et al. Phase II pilot study of vemurafenib in patients with metastatic BRAF-mutated colorectal cancer. *J Clin Oncol*. (2015) 33:4032–8. doi: 10.1200/JCO.2015.63.2497
64. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. (2015) 373:726–36. doi: 10.1056/NEJMoa1502309
65. Asakura H, Takashima H, Mitani M, Haba R, Seo R, Yokoe K, et al. Unknown primary carcinoma, diagnosed as inflammatory breast cancer, and successfully treated with trastuzumab and vinorelbine. *Int J Clin Oncol*. (2005) 10:285–8. doi: 10.1007/s10147-005-0485-x
66. Yamada T, Ohtsubo K, Ishikawa D, Nanjo S, Takeuchi S, Mouri H, et al. Cancer of unknown primary site with epidermal growth factor receptor mutation for which gefitinib proved effective. *Gan to kagaku ryoho*. (2012) 39:1291–4.
67. Tan DS, Montoya J, Ng QS, Chan KS, Lynette O, Sakktet Krisna S, et al. Molecular profiling for druggable genetic abnormalities in carcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol*. (2013) 31:e237–9. doi: 10.1200/JCO.2012.44.3937
68. Chung JH, Ali SM, Davis J, Robstad K, McNally R, Gay LM, et al. A poorly differentiated malignant neoplasm lacking lung markers harbors an EML4-ALK rearrangement and responds to crizotinib. *Case Rep Oncol*. (2014) 7:628–32. doi: 10.1159/000367780
69. Palma NA, Ali SM, O'Connor J, Dutta D, Wang K, Soman S, et al. Durable response to crizotinib in a MET-amplified, KRAS-mutated carcinoma of unknown primary. *Case Rep Oncol*. (2014) 7:503–8. doi: 10.1159/000365326
70. Whang YE, Hayes DN. Genomic profiling of cancers of unknown primary site: the next steps. *JAMA Oncol*. (2015) 1:541. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0936
71. Hainsworth JD, Anthony Greco F. Lung adenocarcinoma with anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement presenting as carcinoma of unknown primary site: recognition and treatment implications. *Drugs Real World Outcomes*. (2016) 3:115–20. doi: 10.1007/s40801-016-0064-7
72. Shima S, Toriumi T, Nomura Y, Tamura H, Hirano M. A case of axillary nodal metastasis of adenocarcinoma of an unknown primary site effectively treated with anti-HER2plus AC plus paclitaxel therapy. *Gan to kagaku ryoho*. (2016) 43:1227–30.
73. Roe OD, Wahl SG. The undifferentiated carcinoma that became a melanoma: re-biopsy of a cancer of an unknown primary site: a case report. *J Med Case Rep*. (2017) 11:82. doi: 10.1186/s13256-017-1238-y
74. Yamasaki M, Funaishi K, Saito N, Sakano A, Fujihara M, Daido W, et al. Putative lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor mutation presenting as carcinoma of unknown primary site: a case report. *Medicine*. (2018) 97:e9942. doi: 10.1097/MD.00000000000009942
75. Taniwaki M, Yamasaki M, Kawata K, Kawamoto K, Funaishi K, Matsumoto Y, et al. ROS1-rearranged putative lung adenocarcinoma presenting as carcinoma of unknown primary site: a case report. *Oncotarget*. (2018) 9:35278–82. doi: 10.18632/oncotarget.26233
76. Yao JH, Wang AS, Wang XJ, Zhang L, Zhu Y, Ou YR, et al. Complete response to crizotinib in a metastatic adenocarcinoma of unknown primary harboring MET amplification and NTRK1 co-occurring mutation. *Onco Targets Ther*. (2019) 12:4261–7. doi: 10.2147/OTT.S202739
77. Zhao P, Peng L, Wu W, Zheng Y, Jiang W, Zhang H, et al. Carcinoma of unknown primary with EML4-ALK fusion response to ALK inhibitors. *Oncologist*. (2019) 24:449–54. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0439
78. Boku S, Takase N, Onoe T. Lung cancer of unknown primary site with EGFR mutation. *Austin J Pulm Respir Med*. (2015) 2:1030.
79. Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling vs. conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. (2015) 16:1324–34. doi: 10.1016/S1470-2045(15)0188-6
80. Massard C, Michiels S, Ferte C, Le Deley MC, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. *Cancer Discov*. (2017) 7:586–95. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1396
81. Mick R, Crowley JJ, Carroll RJ. Phase II clinical trial design for noncytotoxic anticancer agents for which time to disease progression is the primary endpoint. *Control Clin Trials*. (2000) 21:343–59. doi: 10.1016/S0197-2456(00)00058-1

82. Tredan O, Wang Q, Pissaloux D, Cassier P, de la Fouchardiere A, Fayette J, et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProfILER trial. *Ann Oncol.* (2019) 30:757–65. doi: 10.1093/annonc/mdz080
83. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther.* (2017) 16:2598–608. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386
84. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet.* (2019) 51:202–6. doi: 10.1038/s41588-018-0312-8
85. Kim ST, Klempner SJ, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, et al. Correlating programmed death ligand 1 (PD-L1) expression, mismatch repair deficiency, and outcomes across tumor types: implications for immunotherapy. *Oncotarget.* (2017) 8:77415–23. doi: 10.18632/oncotarget.20492
86. Rodríguez JA. HLA-mediated tumor escape mechanisms that may impair immunotherapy clinical outcomes via T-cell activation. *Oncol Lett.* (2017) 14:4415–27. doi: 10.3892/ol.2017.6784
87. Chowell D, Morris LGT, Grigg CM, Weber JK, Samstein RM, Makarov V, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science.* (2018) 359:582–7. doi: 10.1126/science.aao4572
88. Zugazagoitia J, Guedes C, Ponce S, Ferrer I, Molina-Pinelo S, Paz-Ares L. Current challenges in cancer treatment. *Clin Ther.* (2016) 38:1551–66. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.03.026
89. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Comprehensive analysis of cancers of unknown primary for the biomarkers of response to immune checkpoint blockade therapy. *Eur J Cancer.* (2018) 94:179–86. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.021
90. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res.* (2019) 25:3753–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4070
91. Groschel S, Bommer M, Hutter B, Budczies J, Bonekamp D, Heining C, et al. Integration of genomics and histology revises diagnosis and enables effective therapy of refractory cancer of unknown primary with PDL1 amplification. *Cold Spring Harbor Mol Case Studies.* (2016) 2:a001180. doi: 10.1101/mcs.a001180
92. Berger MF, Mardis ER. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* (2018) 15:353–65. doi: 10.1038/s41571-018-0002-6
93. Lopez-Lazaro M. The migration ability of stem cells can explain the existence of cancer of unknown primary site. Rethinking metastasis. *Oncoscience.* (2015) 2:467–75. doi: 10.18632/oncoscience.159
94. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? *Oncologist.* (2007) 12:418–25. doi: 10.1634/theoncologist.12-4-418
95. Kamposioras K, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Exploring the biology of cancer of unknown primary: breakthroughs and drawbacks. *Eur J Clin Invest.* (2013) 43:491–500. doi: 10.1111/eci.12062
96. de Wouw AJ, Jansen RLH, Speel EJM, Hillen HFP. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review. *Ann Oncol.* (2003) 14:191–6. doi: 10.1093/annonc/mdg068
97. Karavasilis V, Malamou-Mitsi V, Briasoulis E, Tsanou E, Kitsou E, Kalofonos H, et al. Angiogenesis in cancer of unknown primary: clinicopathological study of CD34, VEGF and TSP-1. *BMC Cancer.* (2005) 5:25. doi: 10.1186/1471-2407-5-25
98. Hainsworth JD, Spigel DR, Thompson DS, Murphy PB, Lane CM, Waterhouse DM, et al. Paclitaxel/carboplatin plus bevacizumab/erlotinib in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site. *Oncologist.* (2009) 14:1189–97. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0112
99. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, Thompson DS, Shipley DL, Greco FA, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* (2007) 25:1747–52. doi: 10.1200/JCO.2006.09.3047
100. Agarwal B, Das P, Naresh KN, Borges AM. Angiogenic ability of metastatic squamous carcinoma in the cervical lymph nodes from unknown primary tumours. *J Clin Pathol.* (2011) 64:765–70. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200039

Conflict of Interest: FM has received Speaker's or Advisory Board Honoraria from Roche, Novartis, Pfizer and Lilly and travel grants from Roche.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

The reviewer MM declared a shared affiliation, with no collaboration, with the authors CB and AS to the handling editor at the time of review.

Copyright © 2020 Kolling, Ventre, Geuna, Milan, Pisacane, Boccaccio, Sapino and Montemurro. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Article

Performance of the New 2019 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria in a Large Unicentric Cohort

Ana Maria Gheorghiu ^{1,2,*} , Cristina Vrancianu ^{1,2} , Iuliana Conea ^{1,2}, Aida Boca ^{1,2}, Madalina Bolboceanu ^{1,2}, Cristiana Draganescu ³, Mihai Bojinca ^{1,2,†} and Ioan Ancuta ^{1,2,†}

¹ Internal Medicine and Rheumatology Department, Cantacuzino Clinical Hospital, 020475 Bucharest, Romania

² Department 5, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, 020021 Bucharest, Romania

³ Internal Medicine Department, Sf. Ioan Hospital, 042122 Bucharest, Romania

* Correspondence: ana.gherghe@gmail.com

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Gheorghiu, A.M.; Vrancianu, C.; Conea, I.; Boca, A.; Bolboceanu, M.; Draganescu, C.; Bojinca, M.; Ancuta, I. Performance of the New 2019 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria in a Large Unicentric Cohort. *Diagnostics* **2022**, *12*, 2778. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112778>

Academic Editors: Kevin V. Hackshaw and Dirk Roggenbuck

Received: 12 July 2022

Accepted: 9 November 2022

Published: 14 November 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: The recently published 2019 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) were developed to increase the reliability and identification of SLE, especially in early disease. With the emergence of several new drugs for SLE, identifying and treating patients early are more important than ever. Methods: Data of 446 SLE patients evaluated in our center between 1996–2019 and 226 controls with other autoimmune diseases evaluated between 2001–2022 were retrospectively analyzed. The sensitivity and specificity of the 2019 ACR/EULAR criteria were compared to the 2012 SLICC and the 1997 ACR criteria. Results: The 2019 ACR/EULAR criteria showed very good sensitivity (86.6%) compared to the 1997 ACR criteria (76.7%), $p < 0.001$, with a trend toward significance compared to the 2012 SLICC criteria (83.6%), $p = 0.072$. Their sensitivity remained high (87.6%) in patients with a short disease duration. The specificity of the 2019 ACR/EULAR criteria (91.2%) was statistically lower than the 2012 SLICC (96.0%) and 1997 ACR criteria (95.1%), $p = 0.007$ and $p = 0.012$, respectively, but still had a very high value. A total of 22 controls (9.7%) fulfilled at least one set of criteria (15 patients with MCTD, 5 with UCTD, and 2 with SSc). Conclusion: In this large real-life cohort, the 2019 ACR/EULAR criteria had very good performance compared to the 2012 SLICC and 1997 ACR criteria.

Keywords: systemic lupus erythematosus; classification criteria; performance; specificity; sensibility

1. Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex autoimmune disease of unknown etiology that can involve multiple organ and systems, such as the skin, joints, and kidneys as well as the cardiovascular, respiratory, hematological, and neurological systems [1]. The clinical and serological heterogeneity and the variability of the presentation make lupus well known for its ability to mimic other diseases [1]. Nonspecific clinical manifestations, especially in the early stages of the disease, lead to a late diagnosis that can potentially delay treatment and lead to poorer clinical outcomes [2]. While there are no diagnosis criteria for SLE, classification criteria exist and are needed to recruit patients with similar/comparable clinical and laboratory characteristics for research purposes and clinical trials [3], but they are also useful in clinical practice as guides for diagnosis. The first American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for SLE were proposed in 1971 [4], but they were revised at least two times in 1982 and 1997 and later amended further [5–7]. The 1997 ACR criteria are based on 11 items; the presence of at least 4 of them serially or simultaneously, during any interval of observation, is required for the classification of SLE [7]. They were

designed for research rather than clinical purposes and have several limitations [8]. In 2012, the Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC) classification criteria were developed based on real-life patient scenarios and included 17 variables [9]. They have been validated in another group of SLE patients and controls. They included more specific clinical features and also new immunologic tests proposed for use in routine evaluation: low levels of serum complement components, the presence of anti-beta-2 glycoprotein I antibodies, and the direct Coombs test [9,10]. The SLICC-12 criteria are fulfilled by either of the following: (a) biopsy-proven lupus nephritis in the presence of antinuclear antibodies (ANA) or anti-DNA antibodies; or (b) satisfying 4 out of 17 criteria, including at least 1 clinical and 1 immunological criterion [9,11]. The SLICC criteria highlighted that SLE is, above all, an autoimmune disease, requiring at least one immunological criterion. However, these current classification criteria for SLE have better performance in patients with long-standing disease, which emphasizes the need for criteria that can identify the early onset of SLE [10,12]. Additionally, organ-dominant forms of SLE might also impose classification challenges [13]. The recently published 2019 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College Of Rheumatology (EULAR/ACR) classification criteria for SLE acknowledged the importance of SLE immunological features and hypothesized that the presence of antinuclear antibodies (ANA) would be more helpful as an entry criterion than as a classification one [10]. If the required entry criterion (a positive level of antinuclear antibodies (ANA) at a serum dilution of $\geq 1:80$) is met, seven weighted clinical (constitutional, mucocutaneous, arthritis, neurologic, serositis, hematological, and renal) and three weighted immunological (antiphospholipid, complement, and highly specific antibody) domains follow. An accumulated score of 10 is considered a cut-off for a SLE classification [14]. One attribution rule, stating that an item should only be counted if there were no other explanations more likely than SLE, replaced exclusion criteria. Currently, more studies are needed in order to assess how these criteria perform in real-life scenarios.

The last few years have seen the emergence of several new drugs with promising results in randomized clinical trials, such as voclosporin, obinutuzumab, and last but not least, anifrolumab, which has recently been approved by the FDA for the treatment of active SLE. As such, identifying patients early in the course of the disease and ultimately starting treatment early is more important than ever. This is especially paramount in SLE patients with major organ involvement, when delaying specific therapy can result in serious irreversible damage.

Objectives: To compare the sensitivity and specificity of the new 2019 EULAR/ACR classification criteria for SLE with the 1997 ACR and the 2012 SLICC classification criteria in a large monocentric cohort of patients with SLE, diagnosed according to expert opinion.

2. Materials and Methods

All patients diagnosed with SLE who were evaluated in our department between 1 January 1996 and 31 December 2019 were included. A control cohort of patients with other autoimmune rheumatological diseases that may have features overlapping with SLE, evaluated between 1 January 2001 and 15 March 2022 in our department, was also included.

Medical charts were retrospectively reviewed using the hospital electronic database. For each patient, data regarding demographics, SLE manifestations up to diagnosis or the first visit in our clinic, date of diagnosis, and dates of first and last visits in our clinic were collected. Disease duration was defined as the duration of SLE manifestations up to the first visit in our clinic. All patients in the SLE and the control cohort gave written informed consent upon admission to our clinic, which included enabling the center to use their de-identified medical data in research projects; this study was approved by the local ethics committee.

Each of the three classification criteria as well as the control cohort were applied to the SLE. The definition of early disease used in our cohort was a disease duration of ≤ 3 years, similar to that of the validation cohort. In addition, as ours was a real-life cohort,

the performance of the three classification criteria sets was also tested in patients with a shorter disease duration of ≤ 2 years. Sensitivity with 95% confidence intervals (95% CIs) of each criteria set was calculated against physician diagnosis. Specificity with 95% CIs was determined against patients with other autoimmune rheumatological diseases. The sensitivity and specificity of the 2019 EULAR/ACR classification criteria were compared to the 1997 ACR and 2012 SLICC classification criteria using the McNemar test for correlated proportions. A p -value of <0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed in the IBM SPSS Statistics v. 24.

3. Results

Characteristics of the patients with SLE are presented in Table 1. In short, 446 patients with SLE (413 women, mean $\pm$ SD age at diagnosis 35.9 ± 12.8 years) and 226 controls (192 women, mean $\pm$ SD age at diagnosis 44.0 ± 15.4 years) with systemic sclerosis (SSc) (29 patients, 12.8%), mixed connective tissue disease (MCTD) (18 patients, 8.0%), undifferentiated CTD (UCTD) (15 patients, 6.6%), rheumatoid arthritis (RA) (102 patients, 45.1%), SSc-RA overlap (2 patients, 3.0%), ankylosing spondylitis (54 patients, 23.9%), psoriatic arthritic (5 patients, 2.2%), and dermatomyositis (DM) (1 patient, 0.4%) were included. As expected, the number of younger female patients was higher in the lupus cohort compared to the control group. The most frequent SLE manifestations were mucocutaneous (415 patients, 93.1%), articular (349 patients, 78.3%), and hematological (338 patients, 75.8%), while the most seldom were severe neurologic (19 patients, 4.3%). There were significantly more patients with SLE who had constitutional symptoms, such as fever, renal, or neurological manifestations, compared to the controls. In the control group, the most frequent manifestations were articular (76.5%), which was comparable to the lupus cohort, partly due to the high proportion of RA patients. In addition, there were 15 patients with positive anti-dsDNA and anti-Sm antibodies, all with MCTD or UCTD; the patients with MCTD also had positive anti-RNP antibodies.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients at diagnosis or first visit to our clinic.

Variables, n (%)	SLE ($n = 446$)	Controls ($n = 226$)	p -Value ($p < 0.05$)
Sex-female	413 (92.6)	192 (85.0)	0.02
Age at diagnosis, years, mean (SD)	35.9 (12.8)	44.0 (15.4)	0.00
Disease duration at first visit, years, mean (SD)	4.3 (7.5)	4.7 (9.7)	0.58
Fever	75 (16.8)	6 (2.7)	0.00
Renal involvement	112 (25.1)	2 (0.9)	0.00
Neurological involvement	19 (4.3)	0	0.00
Articular involvement	349 (78.3)	173 (76.5)	0.13
Mucocutaneous involvement	415 (93.0)	15 (6.6)	0.00
Serositis	113 (25.3)	7 (3.1)	0.00
Hematologic involvement	338 (75.8)	18 (8.0)	0.00
Autoantibodies			
Antinuclear antibodies	422 (94.6)	78 (34.5)	0.00
Anti-dsDNA	242 (54.3)	10 (4.7)	0.00
Anti-Sm	37 (8.3)	5 (2.3)	0.003
Antiphospholipid antibodies	74 (16.6)	3 (1.3)	0.00
Low complement	244 (54.7)	18 (8.1)	0.00

SLE = systemic lupus erythematosus; SD = standard deviation; Anti-dsDNA = anti-double stranded DNA; Anti-Sm = anti-Smith antibodies.

Among the patients with SLE, 386 patients fulfilled the 2019 EULAR/ACR classification criteria, while 373 patients fulfilled the 2012 SLICC and 342 fulfilled the 1997 ACR criteria. The 2019 EULAR/ACR classification criteria had the best sensitivity of all criteria sets, showing a very good sensitivity of 86.6% (95% CI 82.9–89.5%), with a trend for significance compared to the 2012 SLICC criteria at 83.6% (95% CI 79.8–86.9%), $p = 0.072$,

while the 1997 ACR criteria had a significantly lower sensitivity than both other criteria of 76.7% (72.4–80.5%), $p < 0.001$ for both comparisons, by a McNemar test. A total of 406 patients (91.0%) fulfilled at least one set of criteria (Figure 1); of the 40 patients who did not fulfill any classification criteria, 22 had a short disease duration of ≤ 3 years. Further details of how many patients were misclassified by each criteria set are given in Figure 1. If only ANA-positive patients (422 patients) are considered, the proportion of patients fulfilling the 2019 EULAR/ACR criteria increased to 91.5%, the 2012 SLICC criteria to 87.0%, and the 1997 ACR criteria to 78.9%.

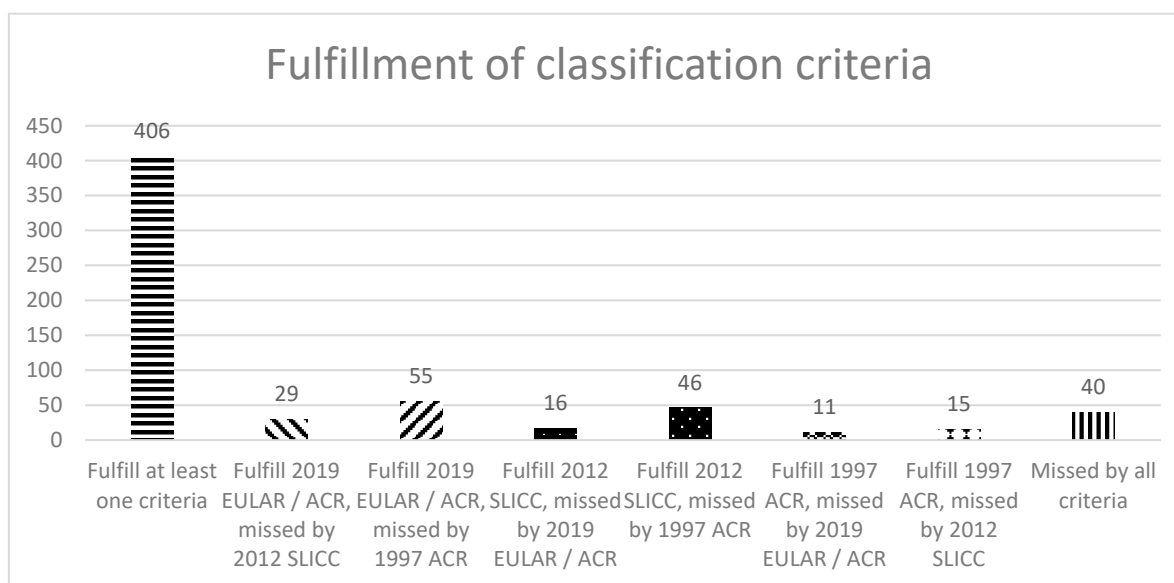


Figure 1. Number of SLE patients who fulfill or are missed by classification criteria. EULAR = European League Against Rheumatism; ACR = American College of Rheumatology; SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

There were 259 patients with SLE (58.1%) with a short disease duration of ≤ 3 years; of them, 247 patients had positive ANA assays. Among these patients with a disease duration of ≤ 3 years, 237 patients (91.5%) fulfilled at least one set of classification criteria. The sensitivity of the 2019 EULAR/ACR classification criteria in patients with a short disease duration was 87.6% (95% CI 82.9–91.3%), statistically similar to the 2012 SLICC criteria of 85.3% (95% CI 80.3.5–89.3%), $p = 0.307$, but slightly higher numerically, while the 1997 ACR criteria had a significantly lower sensitivity than both the 2019 EULAR/ACR and the 2012 SLICC criteria of 78.0% (72.4–82.8%), $p < 0.000$ and $p = 0.001$, respectively, by the McNemar test. If only ANA-positive patients with a short disease duration of ≤ 3 years were included, 94.7% of them would fulfill at least one set of classification criteria, with the 2019 EULAR/ACR criteria correctly classifying 91.9% of patients.

Moreover, since the aim in clinical practice was to classify patients as early as possible, 230 patients with SLE (51.6%) with a disease duration of ≤ 2 years were identified in our cohort; 220 of them had positive ANA. The sensitivity of the 2019 EULAR/ACR classification criteria remained high in these patients at 87%, increasing to 90.9% in ANA positive patients, versus 85.2% for the SLICC criteria, statistically similar ($p = 0.523$ by the McNemar test) but still numerically higher. Both classification criteria had better sensitivity than the 1997 ACR criteria at 76.5% and 79.1%, respectively, for ANA-positive patients ($p = 0.000$ for both).

In the control group, there were 20 patients fulfilling the 2019 EULAR/ACR classification criteria, and 9 and 11 patients fulfilled the 2012 SLICC and the 1997 ACR criteria, respectively. A total of 22 patients (9.7%) fulfilled at least one set of criteria; of them, 15 patients had a diagnosis of MCTD, 5 of UCTD, and 2 of SSc. The specificity (95% CI) of the 2019 EULAR/ACR was statistically lower than the specificity of the 2012 SLICC at

91.2% (86.7–94.5%) vs. 96.0% (92.6–98.2%), $p = 0.007$, and of the 1997 ACR criteria at 95.1% (91.5–97.6%), $p = 0.012$, but still had a very high absolute value. There was no difference between the 2012 SLICC and the 1997 ACR criteria, $p = 0.625$, by the McNemar test.

4. Discussion

The heterogenous manifestations of SLE often make its diagnosis challenging. In the early stages of the disease, it is all the more difficult to diagnose it as the symptoms can be similar to those of other conditions [15]. Currently, there are no diagnostic criteria for SLE, and the classification criteria generally have low sensitivity and high specificity, which means that the patients at the onset of the disease are not always identified. Therefore, it is important that the diagnosis be made as early as possible, given the life-threatening potential of the disease. The recent 2019 EULAR/ACR classification criteria have been proposed to improve the classification of SLE, especially in early disease, by preserving an increased sensitivity, similar to the SLICC 2012 criteria, while maintaining an increased specificity as is the case of the 1997 ACR classification criteria. The cohort used to validate the ACR/EULAR 2019 classification criteria included 1270 patients with SLE, comprising data from 21 SLE expert centers from 16 countries [10]. In our real-life clinical setting retrospective study, we identified a very good sensitivity of 86.6% of the new 2019 EULAR/ACR classification criteria, with a trend for significance in favor of the new 2019 EULAR/ACR classification criteria compared to the 2012 SLICC criteria and significantly higher compared to the 1997 ACR criteria. In the validation cohort, the sensitivity was 96.1% and the specificity was 93.4%, compared to 82.8% sensitivity and 93.4% specificity of the ACR 1997 and 96.7% sensitivity and 83.7% specificity of the SLICC 2012 criteria [10]. The slightly lower sensitivity in our SLE cohort compared to the validation criteria cohort may be due to the retrospective and observational nature of our study. This point is underlined by the fact that the sensitivity values for the new 2019 EULAR/ACR classification criteria found in our cohort are in line with other published data from observational studies [13]. In addition, other authors found a similar sensitivity of the new 2019 EULAR/ACR and the 2012 SLICC criteria when comparing them [14].

For patients with early disease (≤ 3 years disease duration) from the validation cohort, the 2019 EULAR/ACR classification criteria had better sensitivity than the 1997 ACR criteria: 97% compared to a significantly lower 81% [16]. The validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for early disease is of significant importance because it ensures prompt inclusion of SLE patients in observational studies as well as in clinical trials. This, in turn, may prevent serious complications of the disease and irreversible damage, leading to a better prognosis. In our cohort, the sensitivity of the 2019 EULAR/ACR classification criteria in patients with a short disease duration was 87.6%, compared to a sensitivity of 85.3% for the 2012 SLICC criteria and 78.0% for the 1997 ACR criteria. While there was a significant statistical difference in the sensitivity of the new 2019 EULAR/ACR criteria and the 1997 ACR criteria for early onset cases in our cohort, we found only a numerical, but not statistically significant, difference when comparing them to the 2012 SLICC classification criteria. When analyzing a cohort of 690 SLE patients, Adamichou et al. [13] similarly found a significantly increased sensitivity of the 2019 EULAR/ACR (87.3%) and 2012 SLICC (91.4%) as compared with the 1997 ACR criteria (79.9%, $p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively) for patients with a disease duration of < 3 years [13]. When we tested the performance of the three sets of criteria in patients with a disease duration of ≤ 2 years, we still found similarly good performance of the 2019 EULAR/ACR and SLICC criteria, suggesting these sets of criteria could be useful in clinical practice for identifying even earlier patients with SLE.

Another challenge that has long been recognized is that of the organ-dominant/limited forms of SLE, particularly consisting of neurological, nephrological, and hematological manifestations before sufficient criteria amass to meet classification criteria of the disease. These aspects were first addressed in the 2012 SLICC criteria through the introduction of the renal stand-alone criterion for recognizing renal-dominant lupus and is further

acknowledged by the introduction of higher-weighted items in the 2019 EULAR/ACR ones, with the aim of reducing overrepresentation of some organs/domains, giving the new classification criteria the possibility to attain higher specificity [13]. However, although our results yielded an overall very high value at 91.2%, comparable to that found in other cohorts [13,14], the 2019 EULAR/ACR criteria showed statistically lower specificity compared to the 2012 SLICC ($p = 0.007\%$) and the 1997 ACR criteria ($p = 0.012\%$). Among the control patients with false positive results, most were patients with autoimmune rheumatic diseases, such as 20 SLE-mimicking MCTD and UCTD patients. The lower specificity found in our cohort could be due precisely to a higher weight in the 2019 EULAR/ACR criteria of domains, such as arthritis (6/10 points) or the hematologic domain (3–4/10 points), which are common manifestations of autoimmune rheumatic diseases, compared to the weight they had in the 2012 SLICC criteria. For example, a patient with positive ANA antibodies, who presents with arthritis and thrombocytopenia, would fulfill the 2019 EULAR/ACR classification criteria but not the 2012 SLICC criteria. Similar results were reported by Radin et al. [17], who retrospectively applied the 2019 SLE classification criteria to 133 female patients with UCTD and found that 22 patients (17%) fulfilled them. Early identification of SLE in patients with a previous diagnosis of UCTD might be important not only from a scientific point of view, but it could also influence the management of these patients, leading to closer follow-up, access to specific treatments (e.g., belimumab, rituximab, or anifrolumab), or eligibility to enter clinical trials [17]. It also underlines the need for tailored classification criteria or management guidelines for UCTD, which do not exist hitherto [17]. In addition, when retrospectively applying the 2019 SLE classification criteria to 214 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) patients, Kwon et al. [18] found that 51 of them had positive ANA and 10 patients fulfilled the SLE criteria, the key indicator for differentiating AAV from SLE with histological confirmation.

In our clinical setting, the 2019 EULAR/ACR criteria performed best overall, with the best sensitivity-specificity balance (86.6%–91.2%) and an additional increase in sensitivity to 91.5% for ANA-positive patients, while also identifying early disease better than the previous sets of criteria. However, while they aid in clinical practice, classification criteria are especially developed for research purposes. It might not be possible to achieve the highest sensitivity combined with the highest specificity values simultaneously using only one set of criteria; it might be necessary to use a combination of criteria sets depending on whether sensitivity or specificity is of the highest importance [14].

There are several strong points of our study, such as the large SLE cohort of a specialized academic center, analyzed in a real-life clinical setting.

There are also disadvantages, such as the lack of recorded ANA assays for some patients and the possibility that not all the manifestations listed in the 2019 EULAR/ACR criteria were recorded, but these are inherent disadvantages of real-life data. In addition, the date at which each criteria manifestation had occurred was based on the information available in our clinical setting, so it was not possible in our cohort to calculate the date of the fulfillment of each set of criteria. Moreover, the retrospective nature of the study could potentially influence the reproducibility of the results. Finally, our control cohort contained lupus-mimicking patients with rheumatic systemic autoimmune diseases evaluated in our clinic (including MCTD), reflecting a real-life scenario, but this could represent a challenge for the specificity of any classification criteria, especially ones focused on increased sensitivity, such as the new 2019 EULAR/ACR criteria.

In conclusion, in our cohort, the new 2019 EULAR/ACR classification criteria had a very good sensitivity, achieving the goal of classifying more SLE patients with a shorter disease duration than previous ACR criteria. However, they had slightly lower specificity than previous criteria, especially for SLE-mimicking diseases such as MCTD. Classification criteria are frequently used in order to help diagnose patients with SLE. A combination of these criteria or a combination of their domains could lead to increased sensitivity, diagnosis of the patients earlier in the course of the disease, and even the development of diagnostic criteria. Future studies, ideally longitudinal, are needed to confirm these results.

Author Contributions: All authors participated in study design. A.M.G. conceptualized the study. A.M.G., C.V., I.C., A.B., M.B. (Madalina Bolboceanu) and C.D. collected the data. A.M.G. conducted the statistical analyses, and A.M.G., C.V. and I.C. drafted the manuscript. A.M.G., M.B. (Mihai Bojinca) and I.A. offered expert opinions. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of Cantacuzino Clinical Hospital (3993/11.03.2021).

Informed Consent Statement: The study was approved by the local ethics committee and all patients gave written informed consent to participate in the study and for the publication of the data.

Data Availability Statement: The dataset used and/or analyzed during the current study is available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgments: We would like to thank our colleagues from the Cantacuzino Clinical Hospital and/or Carol Davila University of Medicine and Pharmacy for their valuable insight and support of this project: Claudia Ciofu, Mihaela Milicescu, Mariana Sasu, Liviu Macovei.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Shaikh, M.F.; Jordan, N.; D'Cruz, D.P. Systemic lupus erythematosus. *Clin. Med. J. R. Coll. Physicians Lond.* **2017**, *17*, 78–83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Uttenthal, B.J.; Layton, D.M.; Vyse, T.J.; Schreiber, B.E. Clinical problem-solving. The wolf at the door. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *36*, 2216–2221. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Ugarte-Gil, M.F.; Pons-Estel, G.J.; Harvey, G.B.; Vilá, L.M.; Griffin, R.; Alarcón, G.S. Applying the 2019 EULAR/ACR Lupus Criteria to Patients from the LUMINA Cohort. *Arthritis Care Res.* **2020**, *73*, 1451–1455. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Trimble, R.B.; Townes, A.S.; Robinson, H.; Kaplan, S.B.; Chandler, R.W.; Hanissian, A.S.; Masi, A.T. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE) evaluation in early diagnosed SLE and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* **1974**, *17*, 184–188. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Yu, C.; Gershwin, M.E.; Chang, C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *J. Autoimmun.* **2014**, *48–49*, 10–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Tan, E.M.; Cohen, A.S.; Fries, J.F.; Masi, A.T.; McShane, D.J.; Rothfield, N.F.; Schaller, J.G.; Talal, N.; Winchester, R.J. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus criterion definition. *Arthritis Rheum.* **1982**, *25*, 1271–1277. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Hochberg, M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **1997**, *40*, 1725. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Hay, E.M. Systemic lupus erythematosus. *Baillière's Clin. Rheumatol.* **1995**, *9*, 437–470. [[CrossRef](#)]
9. Petri, M.; Orbai, A.-M.; Alarcón, G.S.; Gordon, C.; Merrill, J.T.; Fortin, P.R.; Bruce, I.N.; Isenberg, D.; Wallace, D.J.; Nived, O.; et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* **2012**, *64*, 2677–2686. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Aringer, M.; Costenbader, K.; Daikh, D.; Brinks, R.; Mosca, M.; Ramsey-Goldman, R.; Smolen, J.S.; Wofsy, D.; Boumpas, D.T.; Kamen, D.L.; et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* **2019**, *71*, 1400–1412. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Aringer, M.; Dörner, T.; Leuchten, N.; Johnson, S.R. Toward new criteria for systemic lupus erythematosus—A standpoint. *Lupus* **2016**, *25*, 805–811. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Inês, L.; Da Silva, J.; Galindo, M.; López-Longo, F.J.; Terroso, G.; Romão, V.C.; Rúa-Figueroa, I.; Santos, M.J.; Pegoreigosa, J.M.; Nero, P.; et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res.* **2015**, *67*, 1180–1185. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Adamichou, C.; Nikolopoulos, D.; Genitsaridi, I.; Bortoluzzi, A.; Fanouriakis, A.; Papastefanakis, E.; Kalogiannaki, E.; Gergianaki, I.; Sidiropoulos, P.; Boumpas, D.T.; et al. In an early SLE cohort the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: Use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment. *Ann. Rheum. Dis.* **2019**, *79*, 232–241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Dahlström, Ö.; Sjöwall, C. The diagnostic accuracies of the 2012 SLICC criteria and the proposed EULAR/ACR criteria for systemic lupus erythematosus classification are comparable. *Lupus* **2019**, *28*, 778–782. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Chasset, F.; Richez, C.; Martin, T.; Belot, A.; Korganow, A.-S.; Arnaud, L. Rare diseases that mimic Systemic Lupus Erythematosus (Lupus mimickers). *Jt. Bone Spine* **2018**, *86*, 165–171. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

16. Johnson, S.R.; Brinks, R.; Costenbader, K.H.; Daikh, D.; Mosca, M.; Ramsey-Goldman, R.; Smolen, J.S.; Wotsy, D.; Boumpas, D.T.; Kamen, D.L.; et al. Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities. *Ann. Rheum. Dis.* **2020**, *79*, 1333–1339. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Radin, M.; Schreiber, K.; Cecchi, I.; Bortoluzzi, A.; Crisafulli, F.; de Freitas, C.M.; Bacco, B.; Rubini, E.; Foddai, S.G.; Padovan, M.; et al. Impact of the new 2019 EULAR/ACR classification criteria for Systemic Lupus Erythematosus in a multicenter cohort study of 133 women with undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Care Res.* **2020**, *73*, 1804–1808. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Kwon, H.C.; Song, J.J.; Park, Y.-B.; Lee, S.-W. Application of the 2019 classification criteria for systemic lupus erythematosus to patients with established ANCA-associated vasculitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2020**, *124*, 243–244.

Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold

CHEST Expert Panel Report



Mark A. Malesker, PharmD, FCCP; Priscilla Callahan-Lyon, MD; Belinda Ireland, MD; Richard S. Irwin, MD; Master FCCP; on behalf of the CHEST Expert Cough Panel

BACKGROUND: Acute cough associated with the common cold (CACC) causes significant impairment in quality of life. Effective treatment approaches are needed for CACC. We conducted a systematic review on the management of CACC to update the recommendations and suggestions of the CHEST 2006 guideline on this topic.

METHODS: This systematic review of randomized controlled trials (RCTs) asked the question: Is there evidence of clinically relevant treatment effects for pharmacologic or non-pharmacologic therapies in reducing the duration/severity of acute CACC? Studies of adults and pediatric patients with CACC were included and assessed for relevance and quality. Based on the systematic review, guideline suggestions were developed and voted on using the American College of Chest Physicians organization methodology.

RESULTS: Six systematic reviews and four primary studies identified from updated literature searches for each of the reviews or from hand searching were included and reported data on 6,496 participants with CACC who received one or more of a variety of interventions. The studies used an assortment of descriptors and assessments to identify CACC.

CONCLUSIONS: The evidence supporting the management of CACC is overall of low quality. This document provides treatment suggestions based on the best currently available evidence and identifies gaps in our knowledge and areas for future research.

CHEST 2017; 152(5):1021-1037

KEY WORDS: acute cough; common cold; pharmacologic and nonpharmacologic treatment

ABBREVIATIONS: CACC = cough associated with the common cold; CHEST = American College of Chest Physicians; FDA = Food and Drug Administration; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; OTC = over the counter; RCT = randomized controlled trial; VAS = visual analogue scale

AFFILIATIONS: From the Pharmacy Practice Department, (Dr Malesker), Creighton University, Omaha, NE; Mercy Clinic (Dr Callahan-Lyon), Adamstown, MD; TheEvidenceDoc (Dr Ireland), Pacific, MO; Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine (Dr Irwin), University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA.

DISCLAIMER: American College of Chest Physician guidelines are intended for general information only, are not medical advice, and do not replace professional medical care or physician advice, which should

be sought for any medical condition. The complete disclaimer for this guideline can be accessed at <http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/CHEST-Guidelines>.

FUNDING/SUPPORT: CHEST was the sole supporter of these guidelines, this article, and the innovation addressed within.

CORRESPONDENCE TO: Mark A. Malesker, PharmD, FCCP, Creighton University, 2500 California Plaza, Omaha, NE 68178; e-mail: mark-malesker@creighton.edu

Copyright © 2017 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.009>

Summary of Recommendations and Suggestions

1. For adult and pediatric patients with cough due to the common cold, we suggest against the use of over the counter cough and cold medicines until they have been shown to make cough less severe or resolve sooner (Ungraded Consensus-Based Statement).

2. In adult patients with cough due to the common cold, we suggest against the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents until they have been shown to make cough less severe or resolve sooner (Ungraded Consensus-Based Statement).

3. In pediatric patients (aged 1-18 years) with cough due to the common cold, we suggest honey may offer more relief for cough symptoms than no treatment, diphenhydramine, or placebo, but it is not better than dextromethorphan (Ungraded Consensus-Based Statement).

Remarks: Infants < 1 year of age should not be administered honey, and children < 2 years of age should not be administered dextromethorphan for cough symptoms.

4. In pediatric patients (aged < 18 years) with cough due to the common cold, we suggest avoiding use of codeine-containing medications because of the potential for serious side effects including respiratory distress (Ungraded Consensus-Based Statement).

The common cold is an acute upper respiratory syndrome, usually due to a viral infection, with symptoms including rhinorrhea and nasal obstruction.

Common cold is frequently accompanied by sore throat, sneezing, body aches, low-grade fever, and cough.

Cough associated with the common cold is a common and particularly bothersome symptom for patients in the ambulatory setting. A recent Internet survey found that cough outlasted other cold symptoms in 69% of the survey respondents.¹ Adults in the United States average two to three colds on an annual basis, and this number is even higher for children.²

Fifty-two percent of adult participants from a recent survey indicated that cough/cold impacted their daily lives a “fair amount to a lot.”³ A total of 74% of survey respondents attempted to treat the cough associated with the common cold (CACC), most commonly with over the counter (OTC) syrup (58%) or a throat lozenge (53%).¹ In 2015, the average American household made 26 trips to retail outlets and spent approximately \$338 annually on OTC products. OTC medications are sold in 540,000 pharmacies and in > 750,000 retail locations in the United States.⁴ The Consumer Healthcare Products Association indicates an increasing trend in OTC sales of cough and cold products.⁵ Total sales of OTC cough, cold, and allergy products was \$9.56 billion in the United States in 2015 according to *Drug Store News*.⁶

The current Cough Expert Panel believed it would be beneficial to perform a systematic review to update the recommendations of the 2006 guideline.⁷ The specific aim was to evaluate the evidence for clinically relevant pharmacologic and nonpharmacologic therapies in reducing the duration/severity of acute CACC.

Methods

The methodologies used by the CHEST Guideline Oversight Committee to select the Expert Cough Panel Chair and the international panel of experts perform synthesis of the evidence and develop the recommendations and suggestions that have been published.^{8,9} Key questions and parameters of eligibility were developed for this topic. Existing guidelines, systematic reviews, and primary studies were assessed for relevance and quality and were used to support the evidence-based graded recommendations or suggestions. A highly structured consensus-based Delphi approach was used to provide expert advice on all guidance statements. The total number of eligible voters for each guidance statement varied based on the number of managed individuals recused from voting on any particular statements because of their potential conflicts of interest. Transparency of process was documented. Further details of the methods have been published elsewhere.^{8,9}

Systematic Review Question

The clinical question for this systematic review was generated using the Population, Intervention, Comparison, Outcome format.¹⁰ The review

question was: Is there evidence of clinically relevant treatment effects for pharmacologic or nonpharmacologic therapies in reducing the duration/severity of acute CACC?

Systematic Literature Search

The methods used for this systematic review conformed to those outlined in the article “Methodologies for the Development of CHEST Guidelines and Expert Panel Reports.”⁸ The National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov>) and the Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net>) were searched for existing guidelines on pharmacologic and nonpharmacologic treatment for CACC. Systematic reviews and clinical trials were identified from searches of electronic databases (PubMed, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials [Cochrane Library], Google Scholar, and CINAHL, commencing from the earliest available date until April 2014. The reference lists of retrieved articles were examined for additional citations. The search terms used were common cold, cough, antihistamine, decongestant, cough suppressant, antitussive, antibiotic, zinc, expectorant, acute cough, anticholinergic, topical steroids, upper respiratory tract infection. An additional search for

TABLE 1] Eligibility Criteria

Criteria	Study Requirements
Inclusion	English-language publication
	Population
	Common cold syndrome: the common cold is an acute upper respiratory syndrome of rhinorrhea and nasal obstruction, frequently accompanied by sore throat, sneezing, and cough
	Adult (12 y and older)
	Pediatric (< 12 y)
	Elderly (65 y and older)
Intervention	Pharmacologic treatment
	Acetylcysteine
	Antihistamine alone
	Expectorant alone
	Cough suppressant alone
	Antihistamine + expectorant
	Antihistamine + suppressant
	Expectorant + cough suppressant
	Antihistamine + suppressant + expectorant
	Supplements (zinc, vitamin C)
	Antihistamine + decongestants, inhaled nasal steroids, and inhaled nasal antihistamines and inhaled nasal ipratropium bromide
	NSAIDs and acetaminophen
	OTC cough and cold remedies
	Nonpharmacologic therapies
	Neti pot
	Chest rub (Vicks VapoRub)
	Honey
	Demulcents
	Cough drops
	Gelatin
	Chicken soup
	Complementary/alternative therapies
Comparison/control	Other pharmacologic or nonpharmacologic therapies
	Placebo
	Head to head comparisons
	Pharmacologic agents added to antibiotics vs no antibiotics

(Continued)

TABLE 1] (Continued)

Criteria	Study Requirements
Outcome	Symptoms
	Severity of acute cough
	Duration of acute cough
	Side effects of therapies (benefits vs harms)
	Rating scales or VAS or HRQoL
	Cough must be mentioned as the primary symptom or can be teased out as part of a symptom complex

HRQoL = health-related quality of life; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; OTC = over the counter; VAS = visual analogue scale.

cough and cold remedies for the cold, nonpharmacologic therapies, and complementary and alternative therapies was conducted. Since the publication of this review, the databases have been searched periodically to look for additional substantive articles.

The titles and abstracts of the search results were independently evaluated by two reviewers (M. A. M. and P. C. L.) to identify potentially relevant articles based on the eligibility criteria of the study design (randomized controlled trial [RCT], controlled clinical trial, or systematic review) and acute CACC in populations of adults or adolescents (12 years or older) and children (< 12 years) (Table 1). The full text of all potentially relevant articles was retrieved, and two reviewers (M. A. M. and P. C. L.) independently evaluated all the studies retrieved against the criteria.

Pharmacologic interventions included acetylcysteine, antihistamine monotherapy, expectorant monotherapy, cough suppressant monotherapy, antihistamine + expectorant, antihistamine + suppressant, expectorant + suppressant, antihistamine + suppressant + expectorant, supplements (zinc, vitamin C), antihistamine + decongestants, inhaled nasal steroids, inhaled antihistamines, inhaled ipratropium bromide, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), acetaminophen, and OTC cough and cold remedies. Nonpharmacologic therapies included a neti pot, mentholated chest rub, honey, demulcents, cough drops, gelatin, chicken soup, and complementary/alternative therapies. For outcome measures, cough must have been mentioned as the primary symptom or was able to be teased out as part of a symptom complex including severity of cough, duration of acute cough, side effects of therapies (benefits vs harms), and rating scales (visual analogue scale [VAS] or health-related quality of life).

Quality Assessment

Included articles underwent quality assessment. For RCTs and controlled clinical trials, quality assessment was conducted using the Cochrane Risk of Bias Tool.¹¹ For systematic reviews, the Documentation and Appraisal Review Tool (Guidelines International Network) was used.¹² Studies that were at high risk of bias or of poor quality were excluded.

Grading Recommendations

Recommendations were graded using two dimensions: quality of the body of evidence using three categories—low, moderate, or high—and strength of the supporting evidence, rated as either strong or weak.⁸ In the context of practice recommendations, a strong

recommendation applies to almost all patients, whereas a weak recommendation is conditional and applies only to some patients. In the context of research recommendations (those provided in the present guidelines), we intended for a strong recommendation (grade 1) to imply that we recommended using intervention fidelity strategies in all studies in which patients with CACC are being managed. Intervention fidelity has been identified as an important aspect of acute cough studies and is defined “as the extent to which an intervention was delivered as conceived and planned to arrive at valid conclusions concerning the effectiveness in achieving target outcomes.”¹³ The strength of recommendations here is based on consideration of three factors: balance of benefits to harms, patient values and preferences, and resource considerations. Harms incorporate risk and burdens to the patients, which can include convenience or lack of convenience, difficulty of administration, and invasiveness. These variables in

turn affect patient preferences. The resource considerations extend beyond economics and should also factor in time and other indirect costs. The authors of these recommendations have considered these parameters in determining the strength of the recommendations and associated grades.

The findings of this systematic review were used to support the evidence-graded recommendations or suggestions. A highly structured consensus-based Delphi approach was used to provide expert advice on all guidance statements. The total number of eligible voters for each guidance statement varied based on the number of managed individuals recused from voting on any particular statement because of their potential conflicts of interest. Transparency of process was documented. Further details of the methods related to conflicts of interests have been published elsewhere.⁸

Results

The flowchart in [Figure 1](#) presents the results of the systematic search. Two hundred forty records were identified, and the abstracts were screened (224 RCTs and 16 Cochrane systematic reviews). Thirty-six RCTs and nine potentially relevant systematic reviews were identified for full text review, and six systematic reviews met the inclusion and exclusion criteria. The systematic reviews were mostly of good quality. Generally, however, the relevant study data were quite limited and of low quality. Details of study quality are reflected in [Tables 2 to 7](#). An updated search for new studies was conducted in February 2015, and 3,265 records were retrieved. Of those, only three met all inclusion criteria.

The key question was: Is there evidence of clinically relevant treatment effects for pharmacologic or nonpharmacologic therapies in reducing the duration/severity of severe CACC? Because of the large number of potential pharmacologic and nonpharmacologic treatments, we further developed six separate questions for each specific therapeutic category (acetylcysteine/carbocysteine, decongestants, antihistamines, acetaminophen as a single product or in combination products, NSAIDs, honey, zinc, and OTC antitussive agents). With respect to voting, no panelist was recused.

Key Clinical Question 1

Is there evidence of clinically relevant treatment effects for acetylcysteine or carbocysteine in reducing the duration of cough ([Table 2](#))?

The Chalumeau and Duijvestijn¹⁴ systematic review identified six RCTs comparing acetylcysteine or carbocysteine vs placebo for upper or lower respiratory tract infections in pediatric patients. Only three RCTs assessed cough as a primary outcome, measuring

“reduction in cough” after 6 to 7 days. The methods of measuring cough were not discussed. Overall, these studies were very small (139 total subjects in the three RCTs that assessed cough) and had a high risk of bias. It was difficult to account for other therapies and, in many cases, antibiotics were administered. Additionally, many of the patients were hospitalized, which is not routine for the treatment of the common cold.

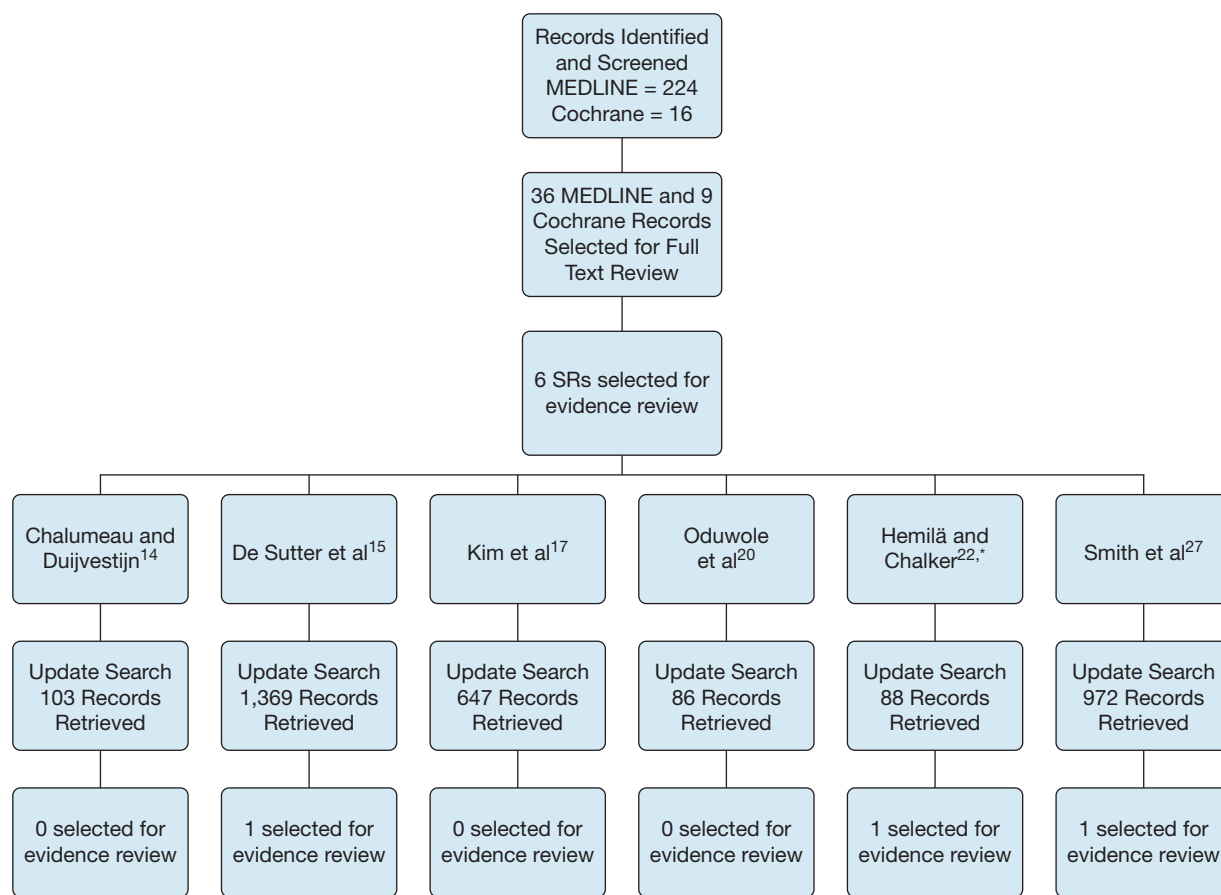
The Chalumeau and Duijvestijn¹⁴ systematic review identified 34 studies, with a total of 2,064 participants, that evaluated product safety. Although limited data are noted for children < 2 years, there were 59 cases of paradoxically increased bronchorrhea in this age group, and many (86%) required hospitalization or extended hospitalization. For other age groups, the products were generally safe, with minor GI symptoms reported in 2% of all participants.

A pooled analysis of the three RCTs that measured cough showed statistically significant effects after 6 to 7 days of treatment. As CACC is generally a self-limited disease process, with most symptoms resolving in 5 to 7 days, no specific recommendations could be made for acetylcysteine or carbocysteine.

Key Clinical Question 2

Is there evidence of clinically relevant treatment effects for decongestants and antihistamines in reducing the duration of CACC ([Table 3](#))?

The De Sutter et al¹⁵ systematic review identified four RCTs that evaluated the effects of antihistamine and decongestant combinations on the severity of cough. The data (three studies in adults and one pediatric study) included 672 cold episodes. Data pooling was not possible due to different treatments and combinations. Overall, the results were inconsistent, making it



*The original search yielded a systematic review by Singh. The Cochrane Acute Respiratory Infections Group withdrew that review in September of 2016. On December 2, 2016 we performed an updated search for systematic reviews on zinc in common cold for treatment of cough, which retrieved one eligible systematic review on the topic published since the original search.

Figure 1 – Systematic review flow diagram.^{14,15,17,20-22,27} SRs = systematic reviews.

impossible to form any conclusion regarding the effectiveness of this combination of products.

The De Sutter et al¹⁵ systematic review identified two RCTs of antihistamine and analgesic combinations. Three hundred forty-one adult subjects had cough symptoms evaluated daily for 5 days. Both trials failed to show an effect from the active treatment compared with placebo or acetaminophen for cough.

The De Sutter et al¹⁵ systematic review identified two RCTs with a total of 249 subjects treated with a decongestant and analgesic combination. No effect on cough was observed.

The De Sutter et al¹⁵ systematic review evaluated three RCTs of antihistamine, decongestant, and analgesic combinations. Two studies included 555 adult subjects, and one pediatric study included 201 children. Data pooling was not possible, and study results were

inconsistent. The two adult studies did demonstrate some treatment effect on cough with the combination of dextromethorphan, doxylamine, paracetamol, and ephedrine. The author concluded that this combination may be effective for CACC in adults. However, there is no commercially marketed product available in the United States that includes this combination of ingredients. The pediatric study using the combination of acetaminophen, diphenhydramine, and pseudoephedrine showed no effect on cough; however, dextromethorphan was not included in the combination product administered in the pediatric study.

A single potentially eligible trial was identified from an updated literature search of the De Sutter review. This trial by Dicipinigaitis et al¹⁶ studied the effect of diphenhydramine on cough reflex sensitivity in 22 healthy subjects with acute viral infection by administering a capsaicin challenge on 3 separate days. Diphenhydramine was successful in inhibiting the cough

TABLE 2] GRADE Evidence Profile: Common Cold (Acetylcysteine and Carbocysteine for Acute Upper and Lower Respiratory Tract Infections in Children)^{1,4}

No. of Studies	Quality Assessment						No. of Patients		Effect		Quality	Importance
	Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	AC or CC	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Cough after 6-7 d 3 studies N = 139	RCT	Serious ^a	No serious risk	Serious ^b	Serious ^c	Undetected	74	65	0.37 (95% CI, 0.12-1.20)	10% (-19% to -1%)	Very Low	

Question: Is there evidence of clinically relevant treatment effects for acetylcysteine and carbocysteine in reducing the duration of cough? **Settings:** Many studies included only hospitalized patients. AC = acetylcysteine; CC = carbocysteine; GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; RCT = randomized controlled trial.

^aStudies have an overall high risk of bias.

^bMany patients were hospitalized, which is not routine in common cold, and included subjects with bronchitis and acute lower respiratory tract infections.

^cStudies were very small and even when combined contributed only 139 total subjects.

reflex in subjects with acute cough during viral respiratory tract infection. After review, it was determined that this study was not relevant to the clinical question. The available currently marketed products in the United States do not include the combination of ingredients that may be effective for CACC in adults; hence, no specific recommendations could be made for the use of antihistamine, decongestant, and analgesic combinations to treat CACC in adults. In addition, there were no pediatric studies of antihistamine, decongestant, and analgesic combination products that demonstrated efficacy for CACC.

1. For adult and pediatric patients with cough due to the common cold, we suggest against the use of over the counter cough and cold medicines until they have been shown to make cough less severe or resolve sooner (Ungraded Consensus-Based Statement).

Key Clinical Question 3

Is there evidence of clinically relevant treatment effects for NSAIDs on CACC (Table 4)?

The Kim et al¹⁷ systematic review identified two RCTs of 77 patients receiving NSAIDs and 82 placebo comparisons. The 2006 cough guidelines recommended a combination of first-generation antihistamine and nasal decongestant or naproxen for CACC.⁷ The Kim et al systematic review found no clear evidence that treatment with NSAIDs is effective for treatment of CACC. These studies were very small with wide CIs.

2. In adult patients with cough due to the common cold, we suggest against the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents until they have been shown to make cough less severe or resolve sooner (Ungraded Consensus-Based Statement).

Key Clinical Question 4

Is there evidence of clinically relevant treatment effects for honey in reducing the duration of CACC in pediatric patients (Table 5)?^{18,19}

The Oduwole et al²⁰ systematic review identified a total of three RCTs. Two RCTs included a comparison of honey to dextromethorphan for reducing the frequency of cough. Both trials were judged to be at high risk of bias. There were 149 total participants in these study arms (75 received honey and 74 received dextromethorphan). Overall, there was no difference between treatment groups.

TABLE 3] GRADE Evidence Profile: Common Cold Decongestants and Antihistamines for Acute Cough^{15,16}

Quality Assessment							No. of Patients		Effect	Quality	Importance
No. of Studies	Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Decongestant or Antihistamine	Comparison			
Antihistamine and decongestant (De Sutter et al) ¹⁵											
4 studies	RCT	Serious ^a	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	672 cold episodes		Pooling not possible Results inconsistent	Very low	
Antihistamine and analgesic (De Sutter et al) ¹⁵											
2 studies	RCT	Serious ^a	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	341 subjects		Pooling not possible No effect observed	Very low	
Decongestant and analgesic (De Sutter et al) ¹⁵											
2 studies	RCT	Serious ^a	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	249 subjects		Pooling not possible No effect observed	Very low	
Antihistamine decongestant and analgesic (De Sutter et al) ¹⁵											
3 studies	RCT	Serious ¹	Serious ²	No serious risk	Serious ^c	Undetected	555 adults, 201 children		Pooling not Possible Results inconsistent	Very low	
Antihistamine and decongestant with capsaicin challenge (Dicpinigaitis et al) ¹⁶											

(Continued)

TABLE 3] (Continued)

Quality Assessment							No. of Patients		Effect	Quality	Importance
No. of Studies	Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Decongestant or Antihistamine	Comparison			
1 study	RCT	No serious risk	Serious ^c	Serious ^d	Serious ^e	Undetected	22 subjects		Mean log C5 (0.4 ± 0.55 SD; <i>P</i> < .01) for diphenhydramine vs placebo	Very low	

Question: Is there evidence of clinically relevant treatment effects for decongestants and antihistamines in reducing the duration of CACC? CACC = cough associated with the common cold. See [Table 2](#) legend for expansion of other abbreviations.

^aStudies were so poorly reported that risk of bias could not be accurately assessed.

^bData were not reported in sufficient detail in the primary studies to evaluate or pool in most cases.

^cEffect sizes not reported for studies, and data could not be pooled.

^dOutcome was cough reflex challenge.

^eExtremely small study.

TABLE 4] GRADE Evidence Profile for Common Cold: NSAIDs for Cough¹⁷

Quality Assessment							No. of Patients		Effect		Quality	Importance
No. of Studies	Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	NSAID	Comparison	Relative (95% CI)	Absolute		
2 studies	RCT	Serious ^a	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	77	82	MD -0.05 (-0.66 to +0.56)		Very low	

Question: Is there evidence of clinically relevant treatment effects for NSAIDs on CACC? MD = mean duration (of cough). See [Table 2](#) legend for expansion of other abbreviations.

^aStudies were so poorly reported that most risk of bias categories could not be assessed.

^bInconsistency is high as assessed by the *I*₂ statistic.

^cStudies were very small and the CI was wide and includes both a relative decrease and increase.

TABLE 5] GRADE Evidence Profile Common Cold: Honey for Acute Cough in Children²⁰

No. of Studies	Quality Assessment						No. of Patients		Effect		Quality	Importance
	Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Honey	Comparison	Relative (95% CI)	Absolute		
Honey compared with dextromethorphan for frequency of cough												
2 studies	RCT	Very serious ^a	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	75	74	MD -0.07 (-1.07 to +0.94)		Very low	
Honey compared with dextromethorphan for severity of cough												
2 studies	RCT	Very serious ^a	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	75	74	MD -0.13 (-1.25 to +0.99)		Very low	
Honey compared with diphenhydramine for frequency of cough												
1 study	RCT	Very serious ^a	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	40	40	MD -0.57 (-0.90 to -0.24)		Very low	
Honey compared with diphenhydramine for severity of cough												
1 study	RCT	Very serious ^a	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	40	40	MD -0.60 (-0.94 to -0.26)		Very low	
Honey compared with no treatment for frequency of cough												
2 studies	RCT	Very serious ^a	No serious risk	No serious risk	Serious ^c	Undetected	75	79	MD -1.05 (-1.48 to -0.62)		Very low	

(Continued)

TABLE 5] (Continued)

No. of Studies	Quality Assessment						No. of Patients		Effect		Quality	Importance
	Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Honey	Comparison	Relative (95% CI)	Absolute		
Honey compared with no treatment for severity of cough												
2 studies	RCT	Very serious ^a	No serious risk	No serious risk	Serious ^c	Undetected	75	79	MD -1.03 (-1.59 to -0.47)		Very low	
Honey compared with placebo for frequency of cough												
1 study	RCT	No serious risk	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	225	75	MD -1.85 (-3.36 to -0.33)		Low	
Honey compared with placebo for severity of cough												
1 study	RCT	No serious risk	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	225	75	MD -1.83 (-3.32 to -0.34)		Low	

Question: Is there evidence of clinically relevant treatment effects for honey in reducing the duration of CACC? See Table 2, 3, and 4 legends for expansion of abbreviations.

^aPaul et al¹⁸ and Shadkam et al¹⁹ have an overall high risk of bias.

^bInconsistency is high as assessed by the I_2 statistic or cannot be assessed because it is a single study.

^cStudies were very small.

TABLE 6] GRADE Evidence Profile for Common Cold: Zinc for the Common Cold²²

No. of Studies	Quality Assessment						No. of Patients		Effect		Quality	Importance
	Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Zinc	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Cough duration 3 adult studies	RCT	No serious risk	Serious ^a	No serious risk	Serious ^b	Undetected	102	97		Cough duration reduced in subjects receiving zinc Pooled estimate was -46% (95% CI, -28% to -64%)	Low	

Question: Is there evidence of clinically relevant treatment effects for zinc in cough duration? See Table 2 legend for expansion of abbreviations.

^aInconsistency; heterogeneity was 64% as assessed by the I_2 statistic.

^bIndividual studies were very small and CIs were wide.

One trial also included a comparison of honey to diphenhydramine (40 subjects in each group). This comparison showed honey may be better than diphenhydramine in reducing the frequency of cough and severity of cough. Two other comparisons in the two RCTs showed that honey was probably better compared with no treatment in 154 participants for frequency of cough and cough severity. In the third RCT of 300 pediatric patients, evidence indicated that honey may be better than placebo in reducing cough frequency and severity.

3. In pediatric patients (aged 1-18 years) with cough due to the common cold, we suggest honey may offer more relief for cough symptoms than no treatment, diphenhydramine, or placebo, but it is not better than dextromethorphan (Ungraded Consensus-Based Statement).

Remarks: Infants < 1 year of age should not be administered honey, and children < 2 years of age should not be administered dextromethorphan for cough symptoms

Key Clinical Question 5

Is there evidence of clinically relevant treatment effects for zinc regarding the time to resolution of cough or change in the cough symptom score (Table 6)?

The Singh and Das²¹ systematic review published in 2013 identified four RCTs in which zinc was evaluated for time to resolution of cough. One study was eliminated because the zinc was administered as syrup, whereas the other three studies used zinc lozenges. In the three lozenge studies (two adult studies, one pediatric study), 122 patients received zinc lozenges and 137 patients received placebo therapy. Data pooling was not possible given the diverse populations and varying dosage frequency. The time for resolution of cough was shorter with zinc treatment. In September 2016, the Singh and Das Cochrane review was withdrawn, and we subsequently performed an updated search for systematic reviews published on the use of zinc. One review by Hemilä and Chalker²² was identified.

The Hemilä and Chalker²² systematic review identified three RCTs in adults that addressed the total duration of colds and duration of the symptoms with zinc compared with placebo. The Petrus et al²³ 1998 study included 101 adult patients, and there was a significant decrease in the mean cough score in the zinc intervention group. The Prasad et al²⁴ 2000 study included 48 adult patients, and

TABLE 7] GRADE Evidence Profile for the Common Cold: OTC Medications for Acute Cough in Children and Adults in Community Settings²⁷⁻²⁹

Quality Assessment							No. of Patients	Effect		Quality	Importance
No. of Studies	Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias					
Antitussive agents (Smith et al²⁷)											
6 adult studies 4 child studies	RCT	Serious ^a	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	1,526 adults 327 children	Pooling not possible Studies had variable results		Very low	
Expectorants (Smith et al²⁷)											
3 studies	RCT	Serious ^a	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	604	Pooling not possible Studies had conflicting results		Very low	
Mucolytic agents (Smith et al²⁷)											
1 adult study 1 child study	RCT	Serious ^a	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	99 adults 40 children	Pooling not possible		Very low	
Other combinations (Smith et al²⁷)											
4 adult studies 2 child studies	RCT	Serious ^a	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	836 adults 94 children	Pooling not possible Studies were very small, heterogeneous, and used very different drug preparations and dosing frequency, limiting their comparability		Very low	
Vicks VapoRub (Paul et al²⁸)											
1 child study	RCT	No serious risk	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	138 children	Change in cough frequency -1.5 placebo vs Vicks VapoRub -2.5; $P = .07$	Change in cough severity -1.4 placebo vs Vicks VapoRub -2.1; $P = .06$	Low	

(Continued)

TABLE 7] (Continued)

No. of Studies	Quality Assessment						No. of Patients	Effect		Quality	Importance
	Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias					
Agave nectar (Paul et al ²⁹)											
1 child study	RCT	No serious risk	Serious ^b	No serious risk	Serious ^c	Undetected	119 children	Change in cough frequency -2.1 placebo vs agave nectar -2.2; $P = .79$	Change in cough severity -2.1 placebo vs agave nectar -2.2; $P = .87$	Low	

Question: Is there evidence of clinically relevant treatment effects for OTC medications in reducing the duration of CACC? See Table 1 and 3 legends for expansion of abbreviations.

^aStudies overall have a high risk of bias.

^bThere are conflicting results between trials in each medication group, or inconsistency cannot be assessed because it was a single study.

^cMost studies failed to provide quantitative data on cough, and quantitative data that could be combined showed wide ranges, or study sample size was very small.

zinc was associated with reduction in duration and severity of cold symptoms, including cough. The Prasad et al²⁵ 2008 study included 50 adult patients, and there was a significant reduction in the duration of cold symptoms and cough. Zinc lozenges (dosed ≥ 75 mg/d) given within 24 hours of symptom onset may reduce the duration of cold symptoms, such as cough, in healthy individuals.²²

No systematic review is available regarding the use of zinc in pediatric patients. No recommendation can be made for the use of zinc supplements to reduce the duration and severity of cough in pediatric patients. A trial by Rerksupphaphol²⁶ was identified that assessed the efficacy of 15 mg of chelated zinc (zinc bisglycinate) given once daily vs placebo for 3 months during the winter season to 100 children aged 8 to 13 years in Thailand. There was no significant difference in the incidence of common cold symptoms; however, the authors report that the duration of cough was reduced significantly in the intervention group.²⁶ Similar studies in Turkey and Iran have also shown possible reduction in cold symptoms in children who received prophylactic zinc therapy. Another trial in the United States failed to demonstrate a positive impact. No recommendation can be made for the use of zinc supplement prophylaxis.^{21,26}

Zinc deficiency is an important cause of childhood morbidity in developing countries; this may explain the differing study results. Although generally well tolerated, some zinc lozenges have a distinctive and unpleasant taste, making subject blinding for these trials very difficult. The bad taste may also affect compliance with zinc therapy. A suggestion for the use of zinc lozenges in healthy adults with cough due to common cold was considered by the expert panel. However, due to weak evidence, the potential side effects of zinc, and the relatively benign and common nature of the condition being treated, the panel did not approve inclusion of this suggestion.

Key Clinical Question 6

Is there evidence of clinically relevant treatment effects for OTC medications in reducing the duration of CACC (Table 7)?

The Smith et al²⁷ systematic review, assessed to be of good quality, included six trials with a total of 1,526 adult patients that compared antitussive agents with placebo. The antitussive agents studied included codeine, dextromethorphan, and moguisteine. Four trials of antitussive studies were identified in 327

pediatric subjects. Overall, the studies had very poor quality with variable results. Data pooling was not possible.

The Smith et al²⁷ systematic review identified three trials comparing the expectorant guaifenesin with placebo in 304 subjects. Data quality was very low, and studies had conflicting results. No studies were identified that reported outcomes with the use of expectorants in pediatric subjects.

The Smith et al²⁷ systematic review identified one trial of 99 subjects that compared the mucolytic agent bromhexine with placebo. One pediatric trial compared the mucolytic letosteine with placebo in 40 subjects. Overall, the data quality for mucolytic agents was very low, and data pooling was not possible. One trial did find reduced cough frequency with mucolytic therapy.

Four studies evaluated other product combinations against placebo in 836 adults; three of the studies found antihistamines to be no more effective than placebo in relieving cough symptoms. Two studies evaluated other product combinations in 99 pediatric patients. Overall, these studies were very small and heterogeneous, using widely varied drug preparations and dosing frequencies. These limitations do not lead to any possible data pooling. None of the pediatric studies showed a benefit over placebo for antitussive therapy, antihistamines, decongestants, or antitussive/bronchodilator treatment.

A trial by Paul et al²⁸ was identified in the updated literature search of Smith et al.²⁷ Paul et al evaluated a single dose of Vicks VapoRub (camphor, menthol, and eucalyptus oils in a petroleum base) compared with petrolatum and no treatment for nocturnal cough caused by respiratory tract infections in 138 children. The study was blinded, but parents who used VapoRub correctly guessed their treatment group 86% of the time, as did 89% of the petrolatum-treating control group. Parents rated VapoRub most favorably for symptomatic relief of nocturnal cough. This study was assessed as low quality. Although the mechanism is not completely clear, menthol has been shown to improve the nasal sensation of airflow and may lead to improved sleep.

Another trial was identified in the update of Smith et al.²⁷ Paul et al²⁹ compared the effects of agave nectar with placebo and no treatment on acute nocturnal cough in 119 infants and toddlers. This study was assessed as low quality. Although a placebo effect was demonstrated, there was no additional benefit from agave nectar.

In adult and pediatric patients with the common cold, we find no evidence to support or refute the use of OTC antitussive agents, expectorants, mucolytic agents, antihistamines, or combination products for reducing cough.

Characteristics of Included Studies

Evidence profiles were created to grade the overall quality of the body of evidence supporting each question. The six evidence profiles can be found in [Tables 2 to 7](#).

State of the Available Evidence

Even though the systematic reviews were mostly of good quality,^{14,15,17,20-22,28} in general the only studies identified in the reviews provided low-quality evidence to support a particular strategy for management of cough with the common cold. Therefore, for recommendations, the panel depended heavily on patient values, preferences, and availability of potential therapies. The panel also made several suggestions for future research.

Discussion

We addressed six key clinical questions regarding the treatment of CACC. We could make no specific recommendation regarding the use of acetylcysteine or carbocysteine for key clinical question 1. Regarding key clinical question 2, no specific recommendation can be made based on the role of decongestants and antihistamines. For key clinical question 3, we found no evidence to support the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents. For key clinical question 4, we suggested that honey may offer more relief than diphenhydramine, no treatment, or placebo; however, honey is not more effective than dextromethorphan for adults and children. For key clinical question 5, we reviewed evidence on the use of zinc lozenges in healthy adults and children > 2 years of age; some evidence indicates that when administered within 24 hours of symptoms, they may reduce cough duration. However, the evidence was not convincing, and study results are not consistent. Due to the benign nature of the illness, no specific suggestion was made for this question. Finally for key clinical question 6, we found no evidence to support or refute the use of OTC antitussive agents, expectorants, mucolytic agents, antihistamines, or combination products.

Although no significant advancement in treatment has been identified in clinical trial data since the 2006

update,⁷ there are dozens of pharmacologic and nonpharmacologic treatment options currently available as monotherapy or combination therapy. There have been new prescription products approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of cough; however, these are primarily new combinations of previously approved products. In addition, concerns about medication safety have led to recommendations regarding the use of some products in specific populations.

The first hydrocodone and guaifenesin combination product (Vituz; Hawthorn Pharmaceuticals)³⁰ was marketed in 2013. No new clinical studies were required by the FDA for approval of this combination product; efficacy was based on the demonstrated bioequivalence of the active ingredients to their respective reference products. The same pathway of approval has been used for several other cough and cold preparations over the past 3 years; hydrocodone bitartrate and guaifenesin oral solution (Obredon; Sovereign Pharmaceuticals),³¹ (Flowtuss; Mission Pharmacal)³² extended-release codeine and chlorpheniramine (Tuzistra XR; Vernalis Therapeutics, Inc.),³³ and hydrocodone bitartrate, pseudoephedrine hydrochloride, and guaifenesin oral solution (Hycufenix; Mission Pharmacal).³⁴ This guideline will be updated when additional studies are reported regarding the efficacy of these or other therapies for CACC.

In January 2008, the FDA released a consumer update strongly recommending that “over-the-counter (OTC) cough and cold products should not be used for infants and children under 2 years of age because serious and potentially life-threatening side effects could occur.”³⁵

In March 2011, the FDA took action against unapproved prescription oral cough, cold, and allergy products secondary to a concern about potential risks with extended-release formulations and irrational combinations of active ingredients.³⁶

In July 2015, the FDA issued a news release warning that caregivers should not use codeine-containing medications to treat coughs and colds in children < 18 years of age because of the potential for serious side effects, including slowed or difficult breathing.³⁷

In August 2016, the FDA issued a news release warning that the combination of opioids (those prescribed for pain and found in cough medicines) should not be combined with benzodiazepines or other central nervous

depressants.³⁸ Prescribers are advised to stay abreast of FDA communications and warning statements.

Both prescription and OTC products contain active ingredients that may be abused. For example, high doses of dextromethorphan can produce euphoria and dissociative effects. The ingestion of large doses of dextromethorphan (Robitussin) cough syrup is referred to as “robo-tripping.”³⁹ “Purple drank” is a cocktail used by teens or young adults in which promethazine with codeine syrup is combined with soda, fruit candy, or even alcohol. This mixture produces a sensation of relaxation, euphoria, and intoxication.⁴⁰ These medication misadventures can lead to serious complications and even death.

4. In pediatric patients (aged < 18 years) with cough due to the common cold, we suggest avoiding use of codeine-containing medications because of the potential for serious side effects including respiratory distress (Ungraded Consensus-Based Statement).

Areas for Future Research

To improve therapeutic options for treatment of cough due to common cold, potential research endeavors include the following:

- Development of validated models to demonstrate that mucoactive drug efficacy can accelerate the clinical development of mucoactive drugs for symptomatic respiratory tract infections⁴¹
- Development of clinical studies to validate the use of multi-ingredient prescription and nonprescription cough therapies⁴²
- Development of effective antitussive medications that are safe for children and adults
- RCTs with appropriate comparators

Conclusions

Unfortunately, there has been little change in the treatment choices for cough due to the common cold since publication of the 2006 CHEST cough guidelines. Many of the published studies are small and have significant limitations and potential biases. Data pooling was generally not possible, making it difficult to provide definitive recommendations. Cold symptoms are one of the most common reasons for seeking medical attention, and cough is one of the most irritating and persistent cold symptoms. We have reviewed the available literature and, when possible, provided treatment recommendations. This article also identified knowledge gaps and suggests areas for future research.

Acknowledgments

Author contributions: M. A. M. and P. C.-L. were the topic editors for this article and developed the key question using the Population, Intervention, Comparator, Outcome (PICO) format in collaboration with R. S. I. B. I. was the appointed methodologist and was among the investigators who conducted the systematic review that formed the basis for the suggestions. M.A.M. wrote the first draft; P. C.-L., B. I., and R. S. I. reviewed and contributed to subsequent versions.

Financial/nonfinancial disclosures: The authors have reported to *CHEST* the following: R. S. I. reports that he has no financial or intellectual conflicts of interest regarding the content of this manuscript. Although R. S. I. is the Editor in Chief of *CHEST*, he discloses that he had nothing to do with the review of this manuscript and all decisions regarding the review process and acceptance of this manuscript were independently made by others. None declared (M. A. M., P. C. L., B. I.).

Collaborators: Todd M. Adams, MD (Webhannet Internal Medicine Associates of York Hospital, York, ME), Kenneth W. Altman, MD, PhD (Baylor College of Medicine, Houston, TX), Elie Azoulay, MD, PhD (University of Paris, Paris, France), Alan F. Barker, MD (Oregon Health & Science University, Portland, OR), Surinder S. Biring, MBChB, MD (Division of Asthma, Allergy and Lung Biology, King's College London, Denmark Hill, London, England), Fiona Blackhall, MD, PhD (Department of Medical Oncology, University of Manchester, Manchester, England), Donald C. Bolser, PhD (College of Veterinary Medicine, University of Florida, Gainesville, FL), Louis-Philippe Boulet, MD, FCCP (Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, [IUCPQ], QC, Canada), Sidney S. Braman, MD, FCCP (Mount Sinai Hospital, New York, NY), Christopher Brightling, MBBS, PhD, FCCP (University of Leicester, Glenfield Hospital, Leicester, United Kingdom), Priscilla Callahan-Lyon, MD (Adamstown, MD), Anne B. Chang, MBBS, PhD, MPH (Royal Children's Hospital, Queensland, Australia), Andréanne Côté, MD (Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec [IUCPQ], Québec, QC, Canada), Terrie Cowley (The TMJ Association, Milwaukee, WI), Paul Davenport, PhD (Department of Physiological Sciences, University of Florida, Gainesville, FL), Satoru Ebihara, MD, PhD (Department of Rehabilitation Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan), Ali A. El Solh, MD, MPH (University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, NY), Patricio Escalante, MD, MSc, FCCP (Mayo Clinic, Rochester, MN), Stephen K. Field, MD (University of Calgary, Calgary, AB, Canada), Dina Fisher, MD, MSc (University of Calgary, Respiratory Medicine, Calgary, AB, Canada), Cynthia T. French, PhD, FCCP (UMass Memorial Medical Center, Worcester, MA), Cameron Grant, MBChB, PhD (University of Auckland, Auckland, New Zealand), Peter Gibson, MBBS (Hunter Medical Research Institute, New South Wales, Australia), Philip Gold, MD, MACP, FCCP (Loma Linda University, Loma Linda, CA), Susan M. Harding, MD, FCCP (Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL), Anthony Harnden, MBChB, MSc (University of Oxford, Oxford, England), Adam T. Hill, MBChB, MD (Royal Infirmary and University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland), Richard S. Irwin, MD, Master FCCP (UMass Memorial Medical Center, Worcester, MA), Peter J. Kahrilas, MD (Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL), Joanne Kavanagh, MBChB, (Division of Asthma, Allergy and Lung Biology, King's College London, Denmark Hill, London, England), Karina A. Keogh, MD (Mayo Clinic, Rochester, MN), Kefang Lai, MD, PhD (First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou, China), Andrew P. Lane, MD (Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD), Kaiser Lim, MD (Mayo Clinic, Rochester, MN), J. Mark Madison, MD, FCCP, (UMass Memorial Medical Center, Worcester, MA), Mark A. Malesker, PharmD, FCCP (Creighton University School of Pharmacy and Health Professions, Omaha, NE), Stuart Mazzone, PhD, FCCP (University of Queensland, Queensland, Australia), Lorcan McGarvey, MD (The Queens University Belfast, Belfast, Ireland), Alex Molassiotis, PhD, MSc, RN (Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong, China), M. Hassan Murad, MD, MPH (Mayo Clinic, Rochester, MN), Mangala Narasimhan, DO, FCCP (Hofstra-Northwell Health, Manhasset, NY), Peter Newcombe, PhD (School of Psychology University of

Queensland, Queensland, Australia), Huong Q. Nguyen, PhD, RN (Kaiser Permanente, Pasadena, CA), John Oppenheimer, MD (University of Medicine and Dentistry of New Jersey -Rutgers University), Marcos I. Restrepo, MD, MSc, FCCP (South Texas Veterans Health Care System, San Antonio), Mark Rosen, MD, Master FCCP (Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY), Bruce Rubin, MEng, MD, MBA (Virginia Commonwealth University, Richmond, VA), Jay H. Ryu, MD, FCCP (Mayo Clinic, Rochester, MN), Jaclyn Smith, MB ChB, PhD (University of Manchester, Manchester, England), Susan M. Tarlo, MBBS, FCCP (Toronto Western Hospital, Toronto, ON, Canada), Julie Turmel, PhD (Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Quebec City, QC, Canada), Anne E. Vertigan, PhD, MBA, BAppSc (SpPath) (John Hunter Hospital, New South Wales, Australia), Gang Wang, MD, PhD (Sichuan University, West China Hospital, Chengdu, China), Miles Weinberger, MD, FCCP (University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA), Kelly Weir, BSpThy, MspPath, PhD, CPSP (Menzies Health Institute Queensland/Griffith and Gold Coast, Australia).

Other contributions: The authors thank Nancy Harger, MLS, and Judy Nordberg, MLS, Education and Clinical Service Librarians working at in the University of Massachusetts Medical Library who undertook all the searches for this systematic review. The authors also thank Tamara Pringsheim, MD, and Rebecca L. Diekemper, MPH, for methodology support.

Endorsements: This guideline has been endorsed by the American Association for Respiratory Care (AARC), American Bronchoesophological Association (ABEA), American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI), Asian Pacific Society for Respirology (APSR), and Irish Thoracic Society (ITS).

Role of Sponsors: The American College of Chest Physicians was the sole supporter of these guidelines, this article, and the innovations addressed within.

References

1. Druce HM, Dicipinigitis P, Eccles R, Turner R, Adeleke M. Nationwide internet survey on the symptom of cough associated with common cold. *J Gen Intern Med*. 2016;31(2 suppl):S309-S310.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Common colds: protect yourself and others. <http://www.cdc.gov/features/rhinoviruses/>. Accessed April 30, 2016.
3. Dicipinigitis PV, Eccles R, Blaiss MS, Wingertzahn MA. Impact of cough and common cold on productivity, absenteeism, and daily life in the United States: ACHOO survey. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1519-1525.
4. Consumer Healthcare Products Association. Statistics on OTC use. <http://www.chpa.org/marketstats.aspx>. Accessed May 14, 2016.
5. Consumer HealthCare Products Association. Statistics on OTC use. OTC Sales by Category 2013-2016. Available at: <http://www.chpa.org/OTCsCategory.aspx>. Accessed June 08, 2016.
6. Johnsen M. Cough-Cold Report 2016. *Drug Store News*. February 2016. http://www.drugstorenews.com/sites/drugstorenews.com/files/Cough-Cold_020816.pdf. Accessed June 8, 2016.
7. Pratter MR. Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 suppl):72S-74S.
8. Lewis SZ, Diekemper R, Ornelas J, Casey KR. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest*. 2014;146(1):182-192.
9. Lewis SZ, Diekemper RL, French CT, Gold PM, Irwin RS; Chest Expert Cough Panel. Methodologies for the development of the management of cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2014;146(5):1395-1402.
10. Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluations of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc*. 2006:359-363.
11. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.

12. Diekemper R, Ireland B, Merz L. Development of the documentation and appraisal review tool (DART) for systematic reviews. *BMJ Qual Saf.* 2013;22:61-62.
13. Song M, Happ M, Sandelowski M. Development of a tool to assess fidelity to a psycho-educational intervention. *J Adv Nurs.* 2010;66(3): 673-682.
14. Chalumeau M, Duijvestijn YCM. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD003124.
15. De Sutter AIM, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD009345.
16. Dicipinigaitis PV, Dhar S, Johnson A, Gayle Y, Brew J, Caparros-Wanderley W. Inhibition of cough reflex sensitivity by diphenhydramine during acute viral respiratory tract infection. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(3):471-474.
17. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD006362.
18. Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(12):1140-1146.
19. Shadkam MN, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. *J Altern Complement Med.* 2010;16(7):787-793.
20. Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udoh EE. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12: CD007094. 0.1002/14651858.
21. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001364.
22. Hemilä H, Chalker E. The effectiveness of high dose zinc acetate lozenges on various common cold symptoms: a meta-analysis. *BMC Family Pract.* 2015;16:24.
23. Petrus EJ, Lawson KA, Bucci LR, Blum K. Randomized, double-masked, placebo-controlled clinical study of the effectiveness of zinc acetate lozenges on common cold symptoms in allergy tested subjects. *Curr Ther Res.* 1998;59:595-607.
24. Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, Beck FWJ, Chandrasekar PH. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133:245-252.
25. Prasad AS, Beck FWJ, Bao B, Smel D, Fitzgerald JT. Duration and severity of symptoms and levels of plasma interleukin-1 receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptor, and adhesion molecules in patients with common cold treated with zinc acetate. *J Infect Dis.* 2008;197:795-802.
26. Rerksupphaphol S, Rerksupphaphol L. A randomized controlled trial of chelated zinc for prevention of the common cold in Thai school children. *Paediatr Int Child Health.* 2013;33(3):145-150.
27. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD001831.
28. Paul IM, Beiler JS, King TS, Clapp ER, Vallati J, Berlin CM. Vapor Rub, petrolatum, and no treatment for children with nocturnal cough and cold symptoms. *Pediatrics.* 2010;126(6):1092-1099.
29. Paul IM, Beiler JS, Vallati JR, Duda LM, King TS. Placebo effect in the treatment of acute cough in infants and toddlers: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014;168(12):1107-1113.
30. US National Library of Medicine. Daily Med. Vituz (hydrocodone bitartrate and chlorpheniramine) package insert. Morristown, NJ: Hawthorn Pharmaceuticals, Inc. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=35ecdec3-4a59-479f-a3cb-4ffe0d4ab85e>. Accessed May 12, 2016.
31. US National Library of Medicine. Daily Med. Obredon (hydrocodone bitartrate and chlorpheniramine) package insert. East Windsor, NJ: Accellis Pharma, Inc. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=31c14c1c-a250-4891-b6ab-9c5961fc8a39>. Accessed May 12, 2016.
32. US National Library of Medicine. Daily Med. Flowtuss (hydrocodone bitartrate and guaifenesin) package insert. San Antonio, TX: Mission Pharmacal. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1d0c2c03-ca11-30b1-e054-00144ff8d46c>. Accessed May 12, 2016.
33. US National Library of Medicine. Daily Med. Tuzistra XR (codeine polistirex and chlorpheniramine polistirex) package insert. Berwyn, PA: Vernalis Therapeutics, Inc. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=aebefc5e-5487-42ef-98f7-01d26eb38362>. Accessed May 12, 2016.
34. US National Library of Medicine. Daily Med. Hycofenix (hydrocodone bitartrate, pseudoephedrine, and guaifenesin) package insert. San Antonio, TX: Mission Pharmacal. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1cfa7c8f-0309-3591-e054-00144ff8d46c>. Accessed May 12, 2016.
35. US Food and Drug Administration. Most young children with a cough or cold don't need medicines. FDA consumer update. January 17, 2008. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm048682.htm>. Accessed May 12, 2016.
36. Ostroff C, Lee CE, McMeekin J. Unapproved prescription cough, cold, and allergy products. Recent US Food and Drug Administration regulatory action on unapproved cough, cold, and allergy medications. *Chest.* 2011;140:295-300.
37. US Food and Drug Administration. Codeine cough-and-cold medicines in children: drug safety communication - FDA evaluating potential risk of serious side effects, July 7, 2015. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm453379.htm>. Accessed May 12, 2016.
38. Opioid pain or cough medicines combined with benzodiazepine: drug safety communication—FDA requiring boxed warning about serious risks and death, August 31, 2016. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm518710.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery. Accessed August 31, 2016.
39. Linn KA, Long MT, Pagel PS. "Robo-tripping": dextromethorphan abuse and its anesthetic implications. *Anesth Pain Med.* 2014;4(5): e20990.
40. Burns JM, Boyer EW. Antitussives and substance abuse. *Subst Abuse Rehabil.* 2013;4:75-82.
41. Albrecht HH. Can big data analysis help speed up the clinical development of mucoactive drugs for symptomatic RTIs? *Lung.* 2016;194:31-34.
42. Eccles R, Turner RB, Dicipinigaitis PV. Treatment of acute cough due to the common cold: multi-component, multi-symptom therapy is preferable to single-component, single-symptom therapy—a pro/con debate. *Lung.* 2016;194:15-20.

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

Comité Nacional de Neumonología Pediátrica

**7° Congreso Argentino de
Neumología Pediátrica**

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON DISNEA

Dra Silvina Prates

Servicio de Neumonología Hospital de Niños SML La Plata



Disnea

- Experiencia subjetiva de disconfort respiratorio, que consiste en sensaciones cualitativamente diferentes, que varían en intensidad.
- Incluye factores emocionales
- Algunos la refieren como :
 - respiración dificultosa, aumento del esfuerzo respiratorio
 - sed de aire , falta de aire
 - opresión

En pediatría la consulta más frecuente por disnea es la asociada con el ejercicio

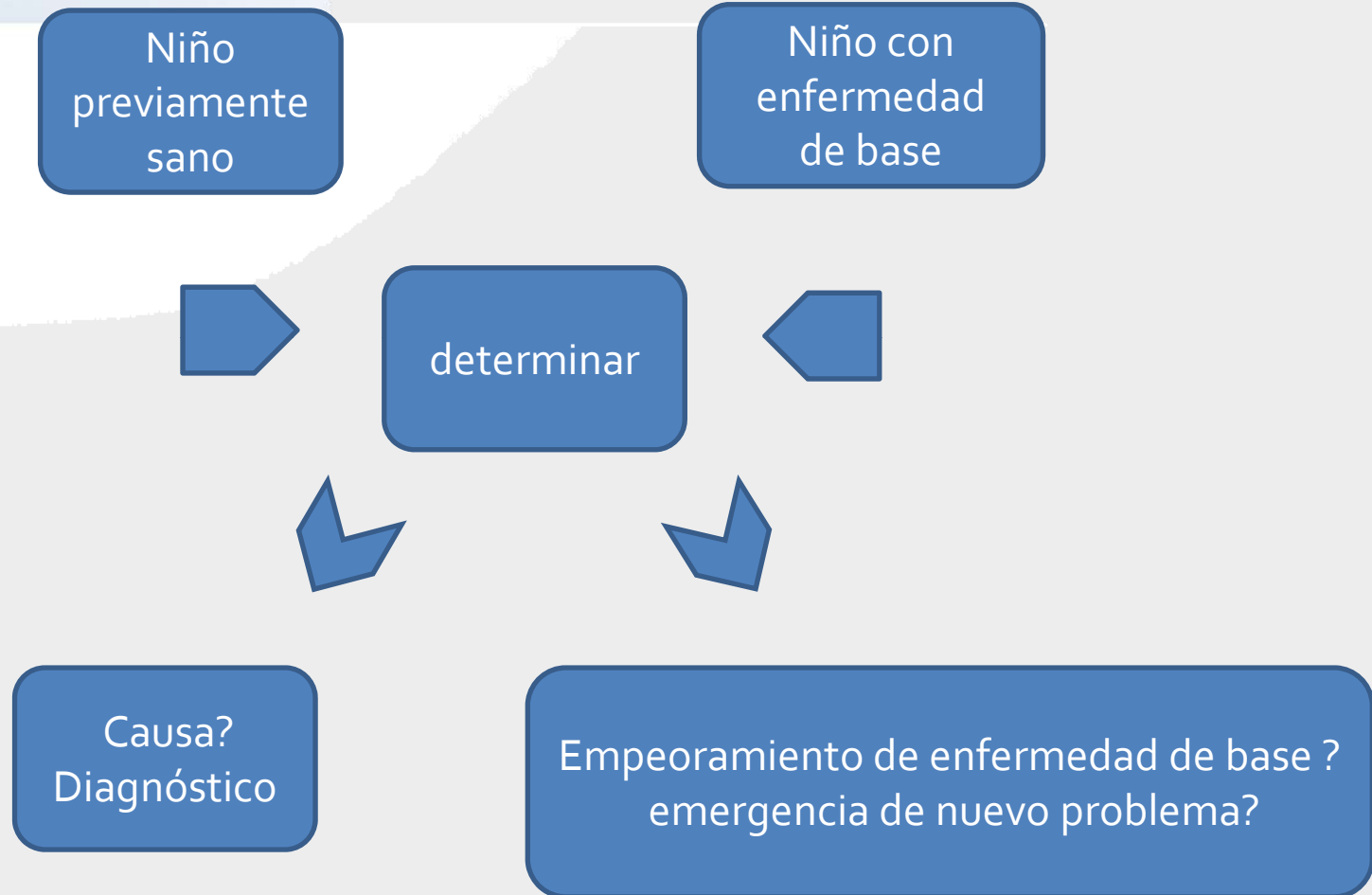
Mecanismos fisiopatológicos y causas

- Aumento del drive del centro respiratorio
 - Estimulación de receptores pulmonares(irritantes, mecánicos, vasculares)
Intersticiopatías, derrame pleural, atelectasia, HTP, ICC
- Estimulación de quimiorreceptores: hipoxemia, hipercapnia, acidosis
 - Alteración del intercambio gaseoso: asma, neumonía
Hipoxia ambiental
- Afectación de la bomba ventilatoria: debilidad muscular, hiperinsuflacion, aspiración de CE, obesidad, cifoescoliosis
- Acidosis metabólica
- Anemia
- Factores psicologicos: hiperventilación, ansiedad
- Intolerancia al ejercicio

Disnea con el ejercicio

- limitación normal al ejercicio por falta de entrenamiento (decondicionamiento)
- broncoespasmo inducido por ejercicio
- disfunción de cuerdas vocales, laringomalacia, hiperventilación, taquicardia supraventricular asociada con ejercicio
- HTP
- RGE
- Cardíacas: miocardiopatía hipertrófica, sd QT prolongado

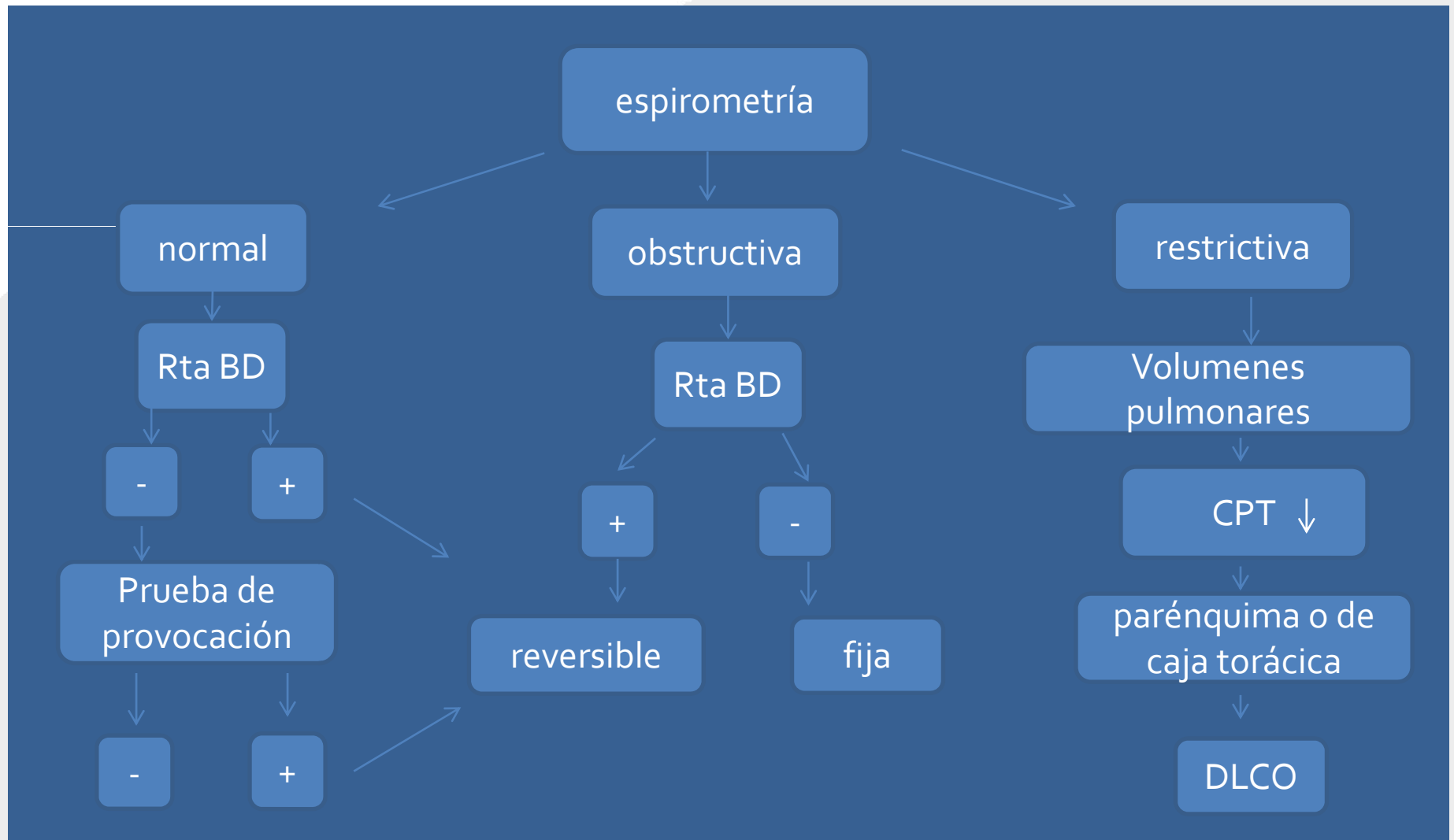
Evaluación inicial



Herramientas de diagnóstico

- Interrogatorio
- Examen físico
- Evaluación: Imágenes (Rx de tórax, TACAR)
Cardiológica (ECG, Eco)
Laboratorio pulmonar (PFP,
oximetría de pulso, gases en sangre)

Evaluación funcional respiratoria



Test de provocación por ejercicio

- Se realiza una espirometría basal.
- Se inicia el ejercicio en treadmill o ciclo ergómetro.
- Se debe alcanzar una FC de 80-90% de la máxima predicha ($220 - \text{edad}$)
- Se mantiene igual carga de trabajo durante 4 a 6 minutos.
- Espirometría post esfuerzo a los 5' y si el AIE no es evidente, repetirla cada 5' hasta los 20' post ejercicio.
- De ser positiva la respuesta se administrará un broncodilatador inhalado y se realizará nueva espirometría a los 10 – 15'.

$$\% \text{ de caída del VEF}_1 : \frac{\text{valor pre ejercicio} - \text{valor post ejercicio} \times 100}{\text{valor pre ejercicio}}$$

> ó = al 10% hace diagnóstico de AIE

Las 2 causas más frecuentes de intolerancia al ejercicio en un niño aparentemente sano son:

- Asma inducida por ejercicio.
- Falta de estado, sedentarismo.



Falta de estado físico $\neq$ AIE

- Síntomas (disnea y fatiga) durante el ejercicio.
- Sin dolor, tos u opresión torácica.
- Pueden quejarse de dolor de cabeza, calambres musculares.
- Durante el test de ejercicio el niño suele ser incapaz de completar el desafío y reproduce los síntomas.
- No hay obstrucción en la espirometría post ejercicio.

Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what?

Mutasim Abu-Hasan, MD; Beatrice Tannous, MD; and Miles Weinberger, MD

142 ptes , con antecedente de DIE

98 (69%) Referidos con diag de asma.

117 (82%) repitieron síntomas durante la prueba

De los 117, en 11 (9%) diag AIE

74 (63%) limitación normal al ejercicio, 26 por falta de entrenamiento, 48 normal acondicionamiento cardiovascular

15 trastorno restrictivo

13 disfunción de cuerdas vocales

2 laringomalacia

1 sd de hiperventilación primaria

1 Taqui Supra

Conclusión : el diagnóstico de AIE debe ser revisado como etiología de DIE en niños y adolescentes que no tienen otra manifestación clínica de asma y que no responden a la premedicación con b2 agonistas. Los test de ejercicio que reproducen síntomas mientras monitorean fisiología cardíaca y respiratoria deberían indicarse para identificar causa de DIE diferentes a AIE.

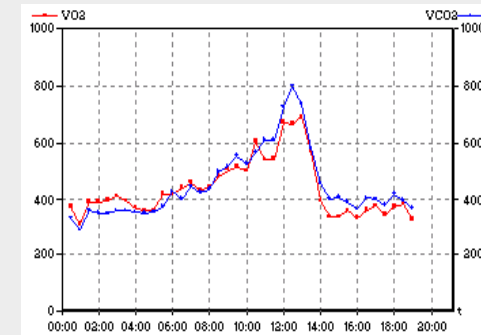
Test de ejercicio cardiorrespiratorio máximo

- ejercicio de intensidad progresiva
 - en bicicleta ergométrica (carga)
 - en banda sin fin (velocidad e inclinación)
- hasta nivel de ejercicio máximo :
 - síntomas no tolerados
 - se alcanza un consumo máximo de Oxígeno ($\text{VO}_{2\text{max}}$)
 - se presentan alteraciones fisiológicas
- Se mide : Ventilación minuto (VE)
 - Frecuencia respiratoria (FR)
 - Consumo de Oxígeno ($\text{VO}_{2\text{max}}$)
 - Producción de CO_2 (VCO_2)
 - Frecuencia cardíaca (FC)
 - Pulso de O_2
 - ECG
 - Oximetría de pulso /TA



Se realiza curva F/V durante

- VO₂máx: VN descarta anormalidad f (x) significativa
- Umbral láctico: nivel de ejercicio (VO₂m) en que se inicia la producción de ac láctico
bajo: sugiere enfermedad CV
falta de entrenamiento
- Pulso de Oxígeno: VO₂ /FC
bajo: alteracion de fx sistólica del VI
- Reserva respiratoria: VE_{max}/VVM > 75% es N
baja indica limitación ventilatoria
- VD/VT: aumentada: indica incremento de ventilación de espacio muerto (V ineficiente)



Test de ejercicio cardiorrespiratorio máximo

- Evaluar capacidad aeróbica
- Identificar factores limitantes:
 - Diferenciar entre la disnea de origen cardíaco, pulmonar o periférica.
 - Evaluar la disnea no explicada por las PFP en reposo.

Limitación normal al ejercicio

El paciente que suspende la prueba por síntomas antes de alcanzar parámetros de ejercicio máximo si alcanzó el umbral láctico, tiene un VO_2 max disminuido y un pulso de O_2 bajo, baja reserva cardíaca, reserva ventilatoria normal se atribuye a falta de entrenamiento

El puntaje de fatiga es mayor que el de disnea (escala de Borg)

Limitación periférica al ejercicio

El paciente con falta de motivación o simulador, el descenso en el VO_2 max se acompaña con una amplia reserva cardíaca y ventilatoria, umbral anaeróbico indeterminado y un aumento en la ventilación minuto y en los equivalentes ventilatorios para el oxígeno y carbónico ya en reposo, y no se producen desaturaciones.

Limitación cardíaca

- descenso VO_2max
- disminución en la reserva cardíaca
- reserva ventilatoria normal
- Umbral láctico bajo ($<40\%$ del VO_2max)
- Pulso de O_2 disminuído
- Oximetría normal

Limitación vascular

- descenso VO_2max
- reserva cardíaca normal
- reserva ventilatoria normal
- - Umbral láctico bajo ($<40\%$ del VO_2max)
- - Pulso de O_2 disminuído
- desaturaciones

- Paciente de 10 años de edad ,cardiopatía congénita corregida (operado en 2 oportunidades) , antecedente de estenosis subglótica postintubación consulta por intolerancia al ejercicio, sin estridor.
- oximetría de pulso: 98%.
-
- Espirometría y curva F/V dentro de límites normales, sin rta BD. Provocación por ejercicio negativa.

- VO_2 máx: disminuido
- Umbral anaeróbico: normal
- VD/VT: aumentada
- Reserva ventilatoria : disminuida
- Pulso de O_2 : normal
- Oximetría de pulso : 97%
- TA: normal

Limitación ventilatoria al ejercicio



Niño
previamente
sano

Niño con
enfermedad
de base

determinar

Causa?
Diagnóstico

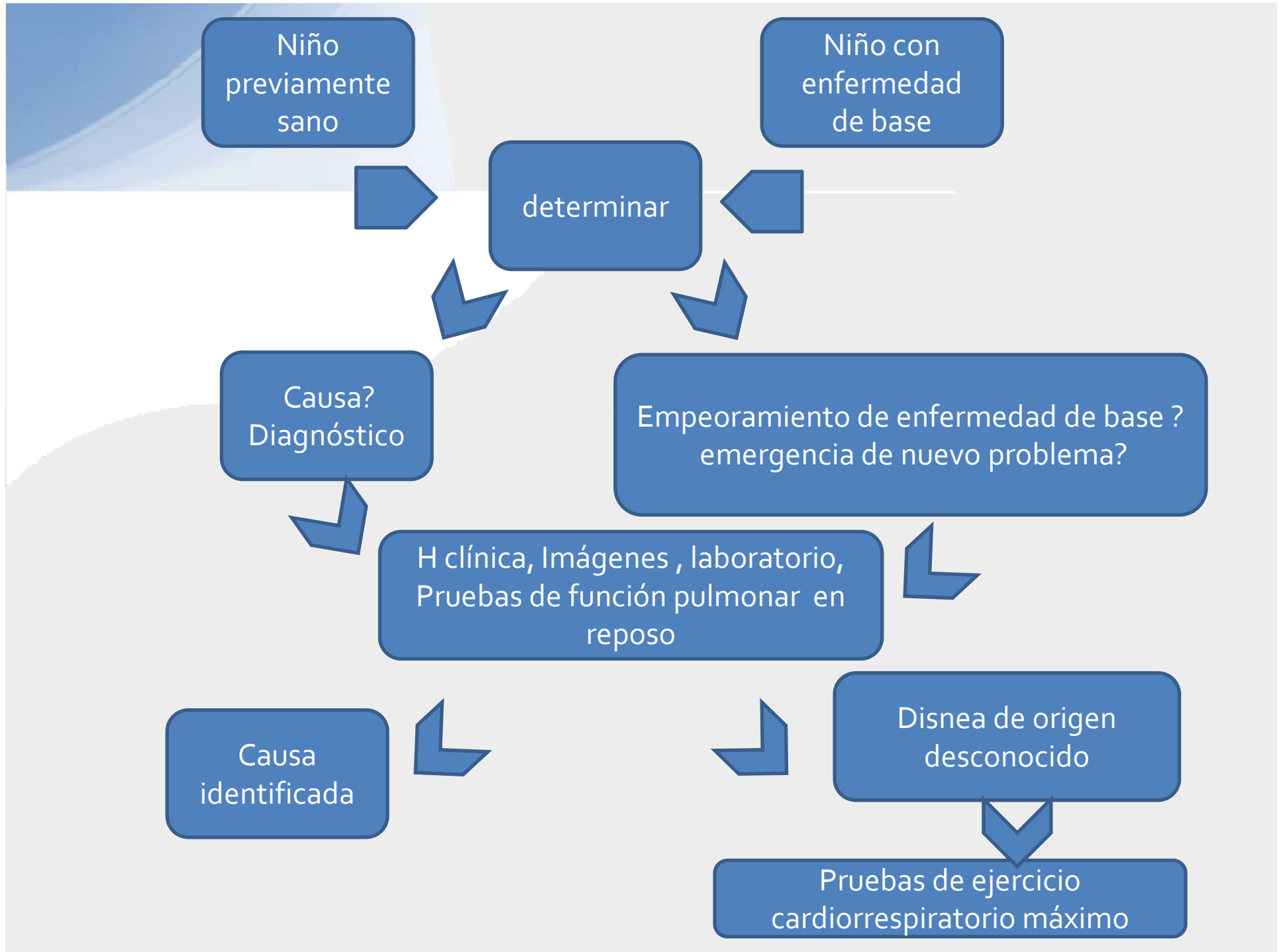
Empeoramiento de enfermedad de base ?
emergencia de nuevo problema?

H clínica, Imágenes , laboratorio,
Pruebas de función pulmonar en
reposo

Causa
identificada

Disnea de origen
desconocido

Pruebas de ejercicio
cardiorrespiratorio máximo





MUCHAS GRACIAS!!!!!!!

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

Código 813

Versión: 06

Fecha: 22/marzo/2022

Grupo de Vigilancia y Control de enfermedades transmisibles
endoepidémicas y relacionadas con salud sexual

transmisibles@ins.gov.co

@INSColombia



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD



La salud
es de todos

Minsalud



Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

Créditos

MARTHA LUCÍA OSPINA MARTÍNEZ
Directora General

FRANKLYN EDWIN PRIETO ALVARADO
Director de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública

Elaboró

SANTIAGO ELIAS FADUL PÉREZ
Profesional Especializado
Grupo Micobacterias

Actualizó

LISETTE ANDREA BERMUDEZ PINZON
Grupo de Vigilancia y Control de enfermedades
Transmisibles endoepidémicas y relacionadas con salud sexual

Revisó

LUIS CARLOS GOMEZ ORTEGA
Coordinador Grupo de Vigilancia y Control de enfermedades
Transmisibles endoepidémicas y relacionadas con salud sexual

JESSICA MARÍA PEDRAZA CALDERÓN
Subdirección de Prevención, Vigilancia y Control en Salud Pública

Claudia Llerena Polo
Coordinadora Grupo de Micobacterias
Dirección De Redes En Salud Pública

Aprobó

DIANA MARCELA WALTEROS ACERO
Subdirectora de Prevención, Vigilancia y Control en Salud Pública

© Instituto Nacional de Salud Bogotá,
Colombia Av. Calle 26 No. 51-20

Cita: Colombia. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública de Tuberculosis. versión 6. [Internet] 2022. <https://doi.org/10.33610/infoeventos>

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

1. Introducción	5
1.1. Situación epidemiológica	5
1.1.1. Situación epidemiológica mundial	5
1.1.2. Situación epidemiológica en América	6
1.1.3. Situación epidemiológica nacional	7
1.2. Estado del arte	7
1.3. Justificación de la vigilancia	10
1.4. Usos y usuarios de la vigilancia para el evento	10
2. Objetivos específicos	11
3. Definiciones operativas de caso	11
4. Estrategias de vigilancia y responsabilidades por niveles	14
4.1. Estrategias de vigilancia	14
4.2. Responsabilidad por niveles	14
4.2.1. Ministerio de Salud y Protección Social	15
4.2.2. Instituto Nacional de Salud	15
4.2.3. Empresas Administradoras de Planes de Beneficios	15
4.2.4. Secretarías Departamentales y Distritales de Salud	16
4.2.5. Secretarías Municipales y Locales de Salud	16
4.2.6. Unidades Primarias Generadoras de Datos	16
5. Recolección de los datos, flujo y fuentes de información	17
5.1. Periodicidad del reporte	17
5.2 Flujo de información	17
5.3 Fuentes de información	17
6. Análisis de la información	18
6.1. Procesamiento de los datos	18
6.2. Análisis rutinarios y comportamientos inusuales	19
7. Orientación para la acción	20
7.1 Acciones individuales	20
7.1.1 Investigación epidemiológica de campo (IEC)	20
7.2. Acciones colectivas	22
7.2.1. Información, educación y comunicación	22
7.2.2. Búsqueda Activa Comunitaria	23

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

7.2.3. Búsqueda Activa Institucional	23
7.3. Situación de alerta, brote y emergencia en salud pública	24
7.4. Acciones de laboratorio	26
7.4.1. Obtención de muestras para estudio por laboratorio	26
7.4.2. Conservación, embalaje y transporte de muestras	27
7.4.3. Análisis de resultados de laboratorio	27
8. Comunicación y difusión de los resultados de la vigilancia	27
9. Indicadores	28
10. Referencias	31
11. Control de revisiones	32
12. Anexos	33

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

1. Introducción

La tuberculosis es una enfermedad causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, que se transmite cuando las personas enfermas expulsan bacterias al aire y las personas que se encuentren cerca pueden inhalar estas bacterias e infectarse. Si no se trata adecuadamente, la enfermedad de tuberculosis puede ser mortal. Constituye un problema de salud pública, hasta antes de la pandemia por el coronavirus (COVID-19) era una de las 10 primeras causas de mortalidad del mundo y la principal debida a un solo agente infeccioso (por encima del VIH/SIDA) (1).

Entre 2014 y 2015, todos los Estados Miembros de la OMS y la ONU se comprometieron a poner fin a la epidemia de tuberculosis, a través de la adopción de la estrategia “Poner Fin a la Tuberculosis” de la OMS y de los Objetivos de desarrollo sostenible (ODS); los cuales incluyen hitos y metas para reducciones de la incidencia de tuberculosis, muertes por tuberculosis y costos catastróficos que enfrentan los pacientes con tuberculosis y sus hogares. Entre 2017 y 2019 se intensificaron los esfuerzos para lograr el compromiso político de la lucha contra la tuberculosis y se reafirmaron metas mundiales para la movilización de fondos para prevención y atención de la enfermedad.

La pandemia de COVID-19 ha revertido años de progreso en la prestación de servicios esenciales y la reducción de la carga de la enfermedad de TB. Se requieren con urgencia acciones para mitigar los impactos, la prioridad inmediata es restaurar el acceso y la provisión de servicios, de modo que los niveles de detección y tratamiento de casos de TB puedan recuperarse al menos a los niveles de 2019, especialmente en los países más afectados. (1).

1.1. Situación epidemiológica

1.1.1. Situación epidemiológica mundial

Se estima que en 2020 enfermaron de tuberculosis 9,9 millones de personas en todo el mundo: 5,5 millones de hombres, 3,3 millones de mujeres y 1,1 millones de niños. La tuberculosis está presente en todos los países y grupos de edad. Es curable y prevenible. Geográficamente, en 2020, la mayoría de los casos de TB se produjeron en las regiones de la OMS de Asia Sudoriental (43 %), África (25 %) y el Pacífico Occidental (18 %), con porcentajes menores en el Mediterráneo Oriental (8,3 %), en América (3,0%) y en Europa (2,3%). Los 30 países con alta carga de TB representaron el 86 % de todos los casos incidentes estimados en el mundo, y ocho de estos países representaron dos tercios del total mundial: India (26 %), China (8,5 %), Indonesia (8,4 %), Filipinas (6,0 %), Pakistán (5,8 %), Nigeria (4,6 %), Bangladesh (3,6 %) y Sudáfrica (3,3 %).

A nivel mundial, la incidencia fue de 127 casos (IC 95% 114–140) por 100 000 habitantes y está disminuyendo en aproximadamente el 2% anual, y entre 2015 y 2020 la reducción acumulada fue del 11%. En la Región de las Américas de la OMS, la incidencia parece estar aumentando lentamente debido a una tendencia al alza en Brasil desde 2016.

La consecuencia más inmediata de la gran caída en el número de personas recién diagnosticadas con TB en 2020 es un aumento en el número de personas que fallecieron por TB en 2020, en todos los niveles: mundial, regional y nacional. El número global de muertes clasificadas oficialmente como causadas por TB (1,3 millones) en 2020 fue casi el doble del número causado por el VIH/SIDA (0,68 millones), y la mortalidad por TB se ha visto más afectada por la pandemia de COVID-19 en 2020 que la mortalidad

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

VIH/SIDA. En contraste con TB, las muertes por VIH/SIDA continuaron disminuyendo entre 2019 y 2020. A nivel mundial, la reducción en el número de muertes por TB entre 2015 y 2020 fue solo del 9,2 %. De las muertes entre personas VIH negativas, el 53% fueron hombres, el 32% mujeres y el 16% niños (menores de 15 años). De las muertes por TB entre las personas con VIH, el 50% fueron hombres, el 40% mujeres y el 9,8% niños.

Entre todos los casos incidentes de TB, el 8% eran personas que vivían con el VIH. La proporción de casos de TB coinfectados con VIH fue más alta en los países de la Región de África de la OMS.

Se calcula que una cuarta parte de la población mundial está infectada por el bacilo de la tuberculosis, lo que significa que dichas personas están infectadas por el bacilo, pero (aún) no han enfermado ni pueden transmitir la infección. Las personas infectadas por el bacilo tuberculoso tienen un riesgo de enfermarse de tuberculosis a lo largo de su vida de entre el 5% y el 10%. Las personas inmunodeprimidas, por ejemplo, las que viven con el VIH (RR 18) o padecen desnutrición (RR 3,2) o diabetes (RR 1,5), así como los consumidores de tabaco (RR 1,6) y los consumidores de alcohol (RR 3,3), corren un riesgo mucho mayor de enfermarse.

En todo el mundo, aproximadamente uno de cada dos hogares afectados por la tuberculosis se enfrenta a gastos superiores al 20% de la renta del hogar, según los últimos datos de las encuestas nacionales sobre los gastos de los pacientes asociados a la tuberculosis (1).

1.1.2. Situación epidemiológica en América

Los casos incidentes (nuevos y recaídas) de TB notificados en el 2019 en América fueron 237 506, que representa 82% del total de casos estimados. La brecha entre los casos de

TB estimados y notificados, que fue de 52 494 casos, no ha disminuido en los últimos años. Esta brecha es mayor en la población menor de 14 años, en la que solo se han notificado 57% y 61% de los casos estimados en niños y niñas, respectivamente.

En el 2019 se estimó que 88,1% de los casos de TB en las Américas se encontraban en 12 países. Un poco más de la mitad se concentran en tres países: Brasil (33,1%), Perú (13,4%) y México (10,3%). Colombia se ubica en el cuarto lugar, con 19 000 casos representa el 6,6% del total de la región y una tasa estimada de 35,8 por 100 000 habitantes.

La tasa de notificación de casos no ha variado en los últimos ocho años: en el 2019, se notificaron 23,4 casos de TB por cada 100 000 habitantes, comparado con 23,5 en el 2011. Los datos preliminares del 2020 apuntan a una disminución en la notificación de casos debido a la COVID-19.

La tasa estimada de mortalidad por TB en la Región de las Américas ha disminuido de 2,20 defunciones por cada 100 000 habitantes en el 2010 a 1,70 en el 2019. La disminución de la tasa de mortalidad estimada en pacientes con coinfección TB/VIH ha sido menor, pasando de 0,68 a 0,58 por cada 100 000 habitantes en el mismo periodo. La letalidad estimada por TB es 7% en la Región de las Américas, frente a 14% a nivel mundial.

El tamizaje del VIH en pacientes con TB es inferior a 80% y solo 58% de los casos notificados con coinfección TB/VIH en el 2019 recibieron tratamiento antirretroviral. Es necesario fortalecer la coordinación entre los programas de TB y VIH y garantizar que se logre 100% en estos indicadores. En el 2019, se estimó que hubo 29 700 casos de TB asociados a la infección por el VIH (11% del total de casos estimados de TB), de los cuales se notificaron 20 132 (68%). Los países con mayor número de casos estimados

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

de coinfección por TB/VIH fueron Brasil (11 000 casos), México (3500 casos), Haití (3000 casos) y Perú (2400 casos).

La mayoría de los países no cuentan aún con información sobre el porcentaje de hogares que enfrentan costos catastróficos debidos a la TB (2).

1.1.3. Situación epidemiológica nacional

Se presentan los datos preliminares del año epidemiológico 2021 según reporte al SIVIGILA. Se notificaron al sistema de vigilancia en salud pública (Sivigila) 14 060 casos de tuberculosis de todas las formas con residencia en el país y 72 casos con residencia en el exterior. Del total de 14 060 casos, según la clasificación de antecedente de tratamiento, 13 251 casos son incluidos en el cálculo de la incidencia (12 933 son nuevos y 318 son tras recaída).

Al analizar el comportamiento de la tasa de incidencia por departamento de residencia, se evidencia que 23 entidades territoriales presentaron una tasa de incidencia superior a la tasa nacional (25,9 x 100 000 habitantes). Las tasas más altas se presentaron en orden descendente en: Amazonas, Risaralda, Meta, Barranquilla, Cali, Guaviare y Arauca. Por el contrario, las tasas más bajas se presentaron en orden ascendente en: San Andrés, Nariño, Boyacá, Sucre, Bolívar y Cundinamarca.

En el contexto sociodemográfico, se evidencia la mayor proporción (66,2 %) de casos en el sexo masculino y en la distribución por grupos de edad, se observa que, el mayor número de casos se presentó entre 25 a 34 años con el 23,6 %, seguido de los mayores de 65 años con el 18,5 %. Según la pertenencia étnica, el mayor porcentaje de los casos corresponde a afrocolombianos con el 3,6 %, seguido de la población indígena con un 3,5 %. Según el tipo de

tuberculosis, se evidencia que la forma pulmonar aporta el mayor porcentaje (84,3 %) de los casos.

Las poblaciones en condiciones de vulnerabilidad y de riesgo con mayor carga de tuberculosis son: población privada de la libertad, seguida de población indígena, habitante de calle, trabajador de la salud y población migrante (procedente del exterior).

En las comorbilidades registradas para los casos de tuberculosis se presentó con mayor frecuencia la desnutrición (15,2 %), seguida de la coinfección TB-VIH (12,1 %) y diabetes (9,7 %). En la variable de coinfección TB-VIH se observa confirmación en 1696 casos a nivel nacional y las entidades territoriales con mayor proporción son: Magdalena, Bogotá, Risaralda, Antioquia y Córdoba. Teniendo en cuenta la variable de hospitalización, para el 2021, en el país el 48,5 % de los casos, fue detectado y notificado en hospitalización, vale la pena mencionar que 28 de las entidades territoriales se encuentran por encima de la proporción del país, siendo Amazonas, Vaupés, Sucre, Cartagena y Atlántico, las que tienen mayores proporciones (3).

Para más información sobre la infografía del evento, este se encuentra publicado en el siguiente link: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Info-Evento.aspx>

1.2. Estado del arte

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, la cual puede afectar cualquier órgano o tejido. Sin embargo, la forma más común de la enfermedad es la pulmonar, cuando la infección afecta órganos diferentes al pulmón, esta se denomina tuberculosis extrapulmonar, la localización más

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

frecuente de esta forma de la enfermedad es la pleural, seguida por la ganglionar.

La tuberculosis extrapulmonar incluye diversas manifestaciones las cuales están asociadas al comportamiento del bacilo. La enfermedad puede tener periodos de latencia o evolución lenta, o periodos de reactivación focal, diseminación y compromiso de múltiples órganos. Esto dificulta el diagnóstico y su tratamiento oportuno. Una de las formas más graves de la tuberculosis extrapulmonar es la meningitis tuberculosa, esta infección se produce como consecuencia de la diseminación hematogena del bacilo en el espacio subaracnoideo. Esto se conoce como una complicación de la tuberculosis primaria y puede ocurrir años después como una reactivación endógena de una tuberculosis latente o como consecuencia de una reinfección exógena (4). Ver tabla 1.

Las definiciones de sintomático respiratorio son las incluidas en la Resolución 227 de 2020. En población general, se considerará **sintomático respiratorio** a toda persona que presente tos y expectoración por más de 15 días (5). Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis pueden variar según la edad, el estado inmunológico, la presencia de comorbilidades y el órgano afectado, por lo cual, el profesional de medicina podrá definir la presunción de la enfermedad frente a una tos persistente sin expectoración.

En personas que viven con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) o que presenten patologías o tratamientos inmunosupresores, se considerará **sintomático respiratorio** a quien presente tos con o sin expectoración, fiebre, pérdida de peso, o sudoración nocturna, de cualquier tiempo de duración.

En privados de la libertad, grupos étnicos, habitantes de calle, migrantes, trabajadores de la salud, población rural o rural dispersa, el criterio para **sintomático respiratorio** será tos y expectoración por más de 15 días; sin embargo, cuando exista difícil acceso a la atención en salud, podrá tomarse un tiempo menor a 15 días cuando exista presunción de la enfermedad. Para contactos de personas afectadas por tuberculosis, se tomará como criterio tos y expectoración de 1 o más días de duración (4) (6).

En los niños menores de 15 años, los síntomas clínicos más relevantes para sospechar tuberculosis son tos con o sin expectoración por más de 15 días, fiebre mayor de > 8 días, pérdida o no ganancia de peso en los tres meses precedentes, disminución del nivel de actividad o juego, e historia de contacto con un adulto con tuberculosis.

La tuberculosis presuntiva se refiere a una persona con síntomas o signos sugestivos de tuberculosis identificados a partir de una valoración médica. Corresponde a los casos conocidos anteriormente como con sospecha de tuberculosis. Aunque bajo este término se incluyen quienes cumplen el criterio de sintomático respiratorio, el profesional de la medicina podrá definir la presunción de la enfermedad fundamentado en síntomas o signos como fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, astenia, adinamia u otras manifestaciones sugestivas, así no se cumplan los criterios de una persona sintomática respiratoria (7).

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

Tabla 1. Características generales de la tuberculosis

Aspecto	Descripción
Agente etiológico	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Modo de transmisión	A través de la inhalación de microgotas suspendidas en el aire que contienen el bacilo, expulsadas por personas con tuberculosis pulmonar, o a través de las vías respiratorias por el esfuerzo espiratorio de toser, hablar, cantar o estornudar. La exposición cercana a un caso infeccioso de manera prolongada o repetida puede producir la infección de 15 a 20 personas durante un año. La tuberculosis extrapulmonar, con excepción de la laríngea, no es transmisible salvo en aquellas situaciones en las que exista una fístula secretante (8).
Reservorio	Principalmente los seres humanos; en raras ocasiones los animales.
Período de incubación	El período de incubación de la tuberculosis es indefinido y depende de diversos factores, sin embargo, se ha estimado que de 2 a 10 semanas es el período promedio desde el momento de la infección hasta la aparición de una lesión primaria demostrable o una reacción tuberculínica significativa; sin embargo, en algunos individuos la infección puede permanecer latente toda la vida.
Periodo de transmisión	La probabilidad de desarrollar la tuberculosis puede variar ampliamente y tardar varios años después de la infección. Se estima que alrededor del 10% de los infectados desarrollará la enfermedad; adicionalmente, existen factores de riesgo como la edad, el estado nutricional e inmunológico, que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. De igual manera, la infección por VIH incrementa notablemente el riesgo y acorta tiempo de aparición de la tuberculosis.
Factores de riesgo	El riesgo de infección y el desarrollo posterior de la enfermedad dependen de factores asociados con el bacilo (viabilidad, transmisibilidad y virulencia), el huésped (estado inmune, susceptibilidad genética, duración e intensidad de la exposición) y de la interacción bacilo-huésped (lugar de afectación, gravedad de la enfermedad). Por lo tanto, se pueden señalar los siguientes factores de riesgo: • Presencia de casos de tuberculosis pulmonar no diagnosticados o no tratados. • Condiciones de hacinamiento. • Desnutrición, inmunocompromiso de cualquier etiología (infección por VIH, uso de medicamentos inmunosupresores), diabetes, cáncer, insuficiencia renal crónica, silicosis, alcoholismo y drogadicción (8).

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

1.3. Justificación de la vigilancia

La tuberculosis por ser un problema de salud pública a nivel mundial y en la Región de las Américas requirió la formulación de la “Estrategia Fin de la tuberculosis” que tiene como propósito terminar con la epidemia de tuberculosis en el mundo y está vinculada con las metas de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) bajo tres indicadores mundiales de alto nivel. El logro de éstos pelagra enormemente debido a la pandemia de COVID-19. Por lo tanto, es necesario acelerar los esfuerzos para alcanzar la reducción en el número de muertes y de casos y poder contar con datos sobre los costos catastróficos (2).

En 2020, a nivel mundial, 10 países en conjunto representaron el 74 % de la brecha global entre la incidencia estimada de TB y el número de personas con diagnóstico reciente de TB e informado. Las brechas desde una perspectiva global se deben a una combinación de subnotificación de personas diagnosticadas y subdiagnóstico (debido a que las personas con tuberculosis no pueden acceder a la atención médica o no son diagnosticadas cuando lo hacen) (1).

Teniendo en cuenta lo anterior, el país cuenta con el sistema de vigilancia epidemiológica (SIVIGILA) y el Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (PNPCT) para un abordaje integral.

Colombia, expidió la Resolución 227 de 2020 con la cual se adoptaron los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (constituido por el Plan Estratégico “Hacia el fin de la tuberculosis” Colombia 2016-2025 y el Plan de monitoreo y evaluación). En el marco normativo relacionado con la gestión de salud pública en tuberculosis se incluye: la Resolución 2626 de 2019 (adoptó el Modelo de Atención Integral Territorial – MAITE), la Resolución

3280 de 2018 (adoptó los lineamientos técnicos y operativos de la Ruta Integral de Atención para la Promoción y Mantenimiento de la Salud y la Ruta Integral de Atención en Salud para la Población Materno Perinatal), la Resolución 3202 de 2016 (adoptó el Manual Metodológico para la elaboración e implementación de las Rutas Integrales de Atención en Salud) y la Resolución 1841 de 2013 (adoptó el Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021).

En los lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social, para la prevención y control de la tuberculosis ante la contingencia de la pandemia generada por el COVID-19 en Colombia 2020, en el numeral 9 se menciona que en el componente “Respuesta del programa en situaciones de emergencia en Colombia”, es necesario: “Garantizar el registro nominal de casos de tuberculosis y COVID-19 en el sistema de vigilancia epidemiológica. Así mismo en TB el registro de la ficha individual de tratamiento, reporte de libro de contacto y casos acorde a las directrices impartidas por el PNPCT, bajo criterios de trazabilidad, calidad y oportunidad de reporte de datos al nivel nacional” (9).

1.4. Usos y usuarios de la vigilancia para el evento

Es importante para la vigilancia del evento realizar el seguimiento continuo y sistemático del comportamiento epidemiológico de los casos de tuberculosis de acuerdo con los procesos establecidos para la notificación, recolección y análisis de los datos, de forma que sea posible generar información oportuna y confiable para orientar acciones de prevención y control ante un caso de tuberculosis. Los Usuarios de la información generada por el sistema de vigilancia serán: Ministerio de Salud y Protección Social, INVIMA, Direcciones departamentales,

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

distritales y municipales de salud, Las Unidades Informadoras y las Unidades Primarias Generadoras de Datos, Laboratorios de Salud Pública, Empresas Administradoras de Planes de Beneficios (incluye los regímenes especiales y de excepción), Instituto Nacional Penitenciario y Carcelario (INPEC), Unidad de servicios penitenciarios y carcelarios (USPEC), Programas nacionales y locales de tuberculosis y VIH, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Organizaciones de la sociedad civil, Población en general.

2. Objetivos específicos

1. Describir en términos de variables de persona, tiempo y lugar el comportamiento de los casos notificados de tuberculosis y establecer situaciones de alerta, brote, emergencia o cambios en la tendencia de la enfermedad.
2. Realizar seguimiento a los indicadores establecidos e incluidos en las metas del “Plan Estratégico Hacia el fin de la Tuberculosis” de Colombia.
3. Describir las características del comportamiento social, demográfico y epidemiológico en grupos de riesgo priorizados para tuberculosis, que sirva de insumo para la orientación de acciones individuales y colectivas tanto para la prevención como para el control de este evento.

4. Conocer el comportamiento de la coinfección TB/VIH- y otras comorbilidades.

3. Definiciones operativas de caso

A todo sintomático respiratorio se le deben realizar pruebas microbiológicas, estudio radiológico y valoración médica de conformidad con los algoritmos diagnósticos del anexo 1 de la Resolución 227 de 2020, para una adecuada configuración de caso y confirmación o descarte de la enfermedad (ver Tabla 2).

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

Tabla 2. Definiciones operativas de caso para Tuberculosis

Tipo de caso	Características de la clasificación
Confirmado por laboratorio	Caso de tuberculosis bacteriológicamente confirmado: es aquel caso que se configura por el resultado positivo para alguna de las pruebas de laboratorio como baciloscopia (coloración directa de la muestra), cultivo en medio líquido o prueba molecular.
Confirmado por clínica	Caso de tuberculosis clínicamente diagnosticado: es aquel caso diagnosticado por un profesional de la medicina, quien ha decidido darle un ciclo completo de tratamiento antituberculoso, con pruebas bacteriológicas negativas. Esta definición incluye casos diagnosticados sobre la base de un cuadro clínico sugestivo acompañado de anomalías en exámenes radiográficos (radiografía simple o tomografía), o histopatología sugestiva o nexo epidemiológico (contacto con un caso de tuberculosis confirmado) y en el cual no se tuvo o no fue posible la confirmación bacteriológica. Si alguno de los casos diagnosticados por la clínica, posteriormente resulta ser bacteriológicamente positivo (antes o después de iniciar el tratamiento), debe ser reclasificado como un caso de tuberculosis bacteriológicamente confirmado.
Caso confirmado por nexo epidemiológico	Caso compatible de tuberculosis con criterio bacteriológico negativo, que presenta criterios clínico y epidemiológico positivos, y en quien el médico ha decidido iniciar tratamiento antituberculosis. Estar expuesto o ser contacto de un caso confirmado de tuberculosis bacilífera, hace positivo el criterio epidemiológico (signo de Combe positivo).
Caso descartado	Estos se definen como las personas que iniciaron tratamiento para tuberculosis por criterio médico, pero como resultado de pruebas diagnósticas y por criterio clínico del equipo médico tratante se descarta el diagnóstico de tuberculosis. Para efectos del diagnóstico de egreso en el registro del Programa Nacional de tuberculosis y para la gestión de medicamentos, se deben reportar los casos de tuberculosis que hayan sido descartados; así mismo, se deberán ajustar por descarte en el SIVIGILA.
Confirmado por laboratorio	Caso de tuberculosis bacteriológicamente confirmado: es aquel caso que se configura por el resultado positivo para alguna de las pruebas de laboratorio como baciloscopia (coloración directa de la muestra), cultivo en medio líquido o prueba molecular.
Fuente: Resolución 227 de 2020. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Forms/DispForm.aspx?ID=5901	

Clasificación basada en la historia de tratamiento previo de tuberculosis

Tipo de caso	Características de la clasificación
Caso nuevo	Aquel que nunca ha sido tratado por tuberculosis o que ha recibido medicamentos antituberculosos por menos de un mes.
Caso previamente tratado	Persona que ha recibido un mes o más de tratamiento con medicamentos antituberculosos en el pasado. Se clasifica además por el resultado de su más reciente ciclo de tratamiento, de la siguiente manera: Reingreso tras recaída: persona que ha sido previamente tratada por tuberculosis, fue declarada como curada o con tratamiento terminado al final de su último ciclo de tratamiento y ahora se le diagnostica con un episodio recurrente de tuberculosis (ya sea una verdadera recaída o un nuevo episodio de tuberculosis causado por reinfección). Reingreso tras fracaso: persona previamente tratada por tuberculosis, cuyo tratamiento fracasó, evidenciado

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

Tipo de caso	Características de la clasificación
	mediante un resultado de baciloscopia o cultivo de esputo positivo en el cuarto mes, o posterior, durante el tratamiento. Recuperado tras pérdida de seguimiento: persona que había sido tratada previamente por tuberculosis y fue declarada pérdida en el seguimiento realizado al final de su tratamiento más reciente y reingresa nuevamente al Programa. Otros casos previamente tratados: son aquellos que han sido previamente tratados por tuberculosis, pero cuyo resultado después del tratamiento más reciente es desconocido o no se ha documentado.
Fuente: Resolución 227 de 2020. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Forms/DispForm.aspx?ID=5901	

Clasificación según Localización anatómica de la enfermedad

Tipo de caso	Características de la clasificación
Tuberculosis pulmonar	Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis, que afecta el parénquima pulmonar o el árbol laringotraqueobronquial. La tuberculosis laríngea y la miliar se deben clasificar como tuberculosis pulmonar.
Tuberculosis extrapulmonar	La Tuberculosis extrapulmonar se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis, que afecta otros órganos que no sean los pulmones; por ejemplo, la pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges. Las linfadenopatías tuberculosas intratorácicas (mediastinales o hiliares) o el derrame pleural causado por la tuberculosis sin alteraciones radiográficas de los pulmones, configuran un caso de tuberculosis extrapulmonar.
Fuente: Resolución 227 de 2020. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Forms/DispForm.aspx?ID=5901	

Clasificación basada en el estado de la prueba para VIH

Tipo de caso	Características de la clasificación
Persona con tuberculosis y VIH	Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis y que tiene un resultado positivo de la prueba del VIH realizado al momento del diagnóstico de tuberculosis, o que reporta evidencia documentada de atención en un programa de VIH o de tener confirmado el diagnóstico de VIH (por ejemplo, estar reportado en la base histórica de VIH del Sivigila o como persona que vive con VIH en la Cuenta de Alto Costo - VIH).
Persona con tuberculosis y sin VIH	Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis y que tiene un resultado negativo de la prueba de VIH realizada al momento del diagnóstico de la tuberculosis. Cualquier persona con tuberculosis y sin VIH que posteriormente se encuentra que tiene VIH, debe ser reclasificada en el Programa y debe actualizarse su condición en el Sivigila.
Persona con tuberculosis y	Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis que no tiene ningún resultado de la prueba de VIH, y no hay otra evidencia documentada de atención en un

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

Tipo de caso	Características de la clasificación
estado de VIH desconocido	programa de VIH o de que se le hubiese confirmado el diagnóstico con anterioridad al evento de tuberculosis. Si posteriormente se determina el estado de VIH de la persona, esta debe ser reclasificada en los registros del programa y realizar actualización en el Sivigila. Se incluyen en esta categoría las personas que fallecieron antes de realizarse la prueba de VIH o cuando existe un disentimiento informado de la realización del examen para VIH.

Fuente: Resolución 227 de 2020. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Forms/DispForm.aspx?ID=5901

4. Estrategias de vigilancia y responsabilidades por niveles

4.1. Estrategias de vigilancia

Notificación de casos predefinidos (vigilancia rutinaria): se notifican al sistema nacional de vigilancia en salud pública (SIVIGILA) a través de ficha individual (código 813), los casos confirmados por laboratorio, por clínica o por nexo epidemiológico de tuberculosis.

Vigilancia por búsqueda secundaria (vigilancia activa): se debe realizar búsqueda activa a partir de fuentes secundarias: Programa nacional de prevención y control de tuberculosis (tarjetas individuales de tratamiento, el libro de registro de pacientes, el informe trimestral de casos, consolidado del registro diario de laboratorio), RUAF, cuenta de alto costo y otras fuentes de información disponibles a nivel territorial. Adicionalmente, debe realizarse monitoreo de medios de comunicación con el fin de captar posibles situaciones de alerta.

Vigilancia comunitaria (vigilancia activa): se realiza Búsqueda Activa Comunitaria (BAC) de sintomáticos respiratorios entre los contactos de personas afectadas por tuberculosis, se considera la principal estrategia para la identificación de casos nuevos de tuberculosis, se deben incluir los entornos laborales, hogar, educativo, comunitario e institucional. Es una actividad que deben desarrollar las entidades territoriales del orden municipal y distrital en el marco de las acciones de vigilancia en salud pública durante la investigación epidemiológica de campo.

4.2. Responsabilidad por niveles

Será conforme a lo establecido en el Decreto 3518 de 2006 (por el cual se crea y reglamenta el Sistema de Vigilancia en Salud Pública), compilado en el Decreto 780 de 2016 (por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social). En especial, para la vigilancia de tuberculosis:

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

4.2.1. Ministerio de Salud y Protección Social

- Coordinar la participación de las organizaciones del sector salud y de otros sectores del ámbito nacional, en el desarrollo del Sistema de Vigilancia en Salud Pública para tuberculosis en el marco del sistema de información del Programa nacional de prevención y control de la tuberculosis.
- Integrar a los laboratorios nacionales de referencia, laboratorios departamentales y Distritales, en la gestión del Sistema de Vigilancia en Salud Pública y la importancia del cumplimiento de los algoritmos diagnósticos establecidos en la Resolución 227 de 2020.
- Realizar el análisis de la situación de tuberculosis del país, con base en la información generada por la vigilancia y otras informaciones que permitan definir áreas prioritarias de intervención en salud pública y orientar las acciones de control según las líneas estratégicas del Plan “Hacia el fin de la tuberculosis”.

4.2.2. Instituto Nacional de Salud

- Coordinar con el Ministerio de la Protección Social, las acciones de vigilancia en salud pública a ser realizadas con las entidades territoriales de salud y otros integrantes de acuerdo con los requerimientos del Programa nacional de prevención y control de la tuberculosis.

- Implementar las recomendaciones impartidas por el Ministerio de la Protección Social en lo referente a las acciones a realizar para mitigar, eliminar o controlar la tuberculosis con la gestión integrada de programa, laboratorio y vigilancia.
- Supervisar y evaluar las acciones de vigilancia en salud pública de tuberculosis realizadas por las entidades territoriales y apoyar para el fortalecimiento de la gestión.

4.2.3. Empresas Administradoras de Planes de Beneficios

- Garantizar la realización de acciones individuales, tendientes a confirmar por laboratorio (según los algoritmos diagnósticos establecidos en la Resolución 227 de 2020) los casos de tuberculosis y asegurar las intervenciones individuales y familiares del caso de manera integral.
- Participar en las estrategias de vigilancia especiales planteadas por la autoridad sanitaria territorial de acuerdo con las prioridades en salud pública y el Plan Estratégico “Hacia el fin de la tuberculosis”.
- Analizar la notificación de tuberculosis a siviliga y gestionar ajustes de acuerdo con los estándares de información establecidos por el Ministerio de la Protección Social en el Plan de Monitoreo y Evaluación del Plan Estratégico “Hacia el fin de la tuberculosis”.

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

4.2.4. Secretarías Departamentales y Distritales de Salud

- Apoyar a los municipios de su jurisdicción en la gestión del Sistema de Vigilancia en Salud Pública con prioridad en: validación y solicitud de ajustes de las bases de datos de la notificación por 813 de acuerdo con los estándares de calidad de información y algoritmos diagnósticos, análisis de comportamientos inusuales para generación de alertas, verificación de calidad en investigación epidemiológica de campo, activación de equipos de respuesta inmediata, monitoreo de medios de comunicación y otro apoyo requerido, según la necesidad y las competencias.
- Integrar el componente de laboratorio de salud pública como soporte de las acciones de vigilancia y programa de tuberculosis, de acuerdo con los algoritmos diagnósticos establecidos por el Ministerio de la Protección Social en la Resolución 227 de 2020.
- Realizar el análisis de la situación de tuberculosis de su área de influencia, con la información generada por la vigilancia (y concordancia con otras fuentes de información) para definir comportamientos inusuales, situaciones de alerta, áreas prioritarias de intervención en salud pública y poblaciones de riesgo. Socializar el análisis a los actores responsables para la activación de acciones de control según competencias y en el marco de las líneas estratégicas del Plan “Hacia el fin de la tuberculosis”.

4.2.5. Secretarías Municipales y Locales de Salud

- En el marco del sistema de información del programa nacional de prevención y control de tuberculosis,

gestionar la validación de los datos de la ficha de notificación (código 813) y ajustes en sivigila según la correspondencia con otras fuentes de información y la validación de los algoritmos diagnósticos establecidos por el Ministerio de la Protección Social en la Resolución 227 de 2020.

- Realizar la investigación epidemiológica de campo de manera oportuna y reportar los sintomáticos respiratorios detectados entre los contactos según los lineamientos vigentes del Programa Nacional de Prevención y Control.
- Realizar el análisis de la situación de tuberculosis de su área de influencia, con la información generada por la vigilancia (y concordancia con otras fuentes de información) para definir comportamientos inusuales, situaciones de alerta, áreas prioritarias de intervención en salud pública y poblaciones de riesgo. Socializar el análisis a los actores responsables para la activación de acciones de control según competencias y en el marco de las líneas estratégicas del Plan “Hacia el fin de la tuberculosis”.

4.2.6. Unidades Primarias Generadoras de Datos

- En el marco del sistema de información del programa nacional de prevención y control de tuberculosis, gestionar la validación de los datos de la ficha de notificación (código 813) y ajustes en sivigila según la correspondencia con otras fuentes de información y la validación de los algoritmos diagnósticos establecidos por el Ministerio de la Protección Social en la Resolución 227 de 2020.

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

5. Recolección de los datos, flujo y fuentes de información

5.1. Periodicidad del reporte

Las unidades primarias generadoras de datos (UPGD) y unidades informadoras (UI), caracterizadas de

conformidad con las normas vigentes, son las responsables de captar y notificar inmediatamente los casos confirmados de tuberculosis en los formatos y estructura establecidos por el INS, y establecer la ocurrencia del evento de acuerdo con las definiciones de casos confirmados contenidas en el protocolo.

Tabla 3. Periodicidad de los reportes

Notificaciones	Responsabilidad
Notificación individual semanal	Los casos confirmados de tuberculosis de todas las formas (con clasificación de nuevos o previamente tratados en el diagnóstico del año epidemiológico vigente) deben notificarse con frecuencia semanal en la ficha individual (datos básicos y complementarios), con código de evento 813.
Ajustes por periodos epidemiológicos	Los ajustes a la información de casos confirmados de tuberculosis se deben realizar máximo en el período epidemiológico inmediatamente posterior a la notificación del caso, de conformidad con los mecanismos definidos por el sistema. Los ajustes de seguimiento que aplican al evento son: ajuste “3” confirmado por laboratorio; ajuste “4” confirmado por clínica, ajuste “5” confirmado por nexo epidemiológico; ajuste “6” caso descartado; ajuste “D” error de digitación y ajuste “7” actualización.

5.2 Flujo de información

El flujo de información para la recolección de datos corresponde al procedimiento nacional de notificación de eventos. El flujo de información se puede consultar en el documento: “Manual del usuario sistema aplicativo Sivigila” que puede ser consultado en el portal web del INS: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/1-manual-sivigila-2018-2020.pdf>

Para la operación de estadística de vigilancia de eventos de salud pública, la fuente primaria obtiene los datos de las unidades estadísticas (UPGD o UI) empleando las fichas de notificación físicas o digitales como instrumentos propios, que permiten reportar los casos de personas que cumplan con la definición de caso para tuberculosis (código: 813).

5.3 Fuentes de información

Fuente primaria

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

Fuente secundaria

Corresponde al conjunto de datos, sobre hechos o fenómenos, que se obtienen a partir de la recolección realizada por otros. En el evento (nombre del evento) estas fuentes corresponden a:

- Registros del programa nacional de prevención y control de tuberculosis tomado del Ministerio de Salud y Protección Social.
- Registro de pruebas de laboratorio – formato único de reporte de micobacterias.
- Registros individuales de Prestación de Servicios de Salud - RIPS.
- Registro de actividades de protección específica y detección temprana.
- Historias clínicas.
- Registro de defunción – tomado del Registro Único de Afiliados - RUAF.
- Registros de casos de VIH – tomado de la Cuenta de Alto.
- Proyecciones del Censo de población de 2018 – tomado del Departamento Administrativo Nacional de Estadística – DANE.

6.1. Procesamiento de los datos

Antes del análisis de la información se debe realizar la validación y depuración de los datos, con la notificación a SIVIGILA por código 813. Seleccionando los registros de casos confirmados con condición de tuberculosis sensible. Revisando si una persona está notificada por tuberculosis pulmonar y extrapulmonar debe dejarse el registro de tuberculosis pulmonar y eliminar el registro de tuberculosis extrapulmonar (solo para análisis no en sivigila). Depurando los registros duplicados (por número de documento de identidad y por nombres-apellidos), teniendo en cuenta las variables llaves de notificación, la verificación de la clasificación de tipo de caso (confirmado por: laboratorio, por clínica o por nexo epidemiológico) según configuración con las variables de laboratorio (baciloscopia, cultivo y prueba molecular) y las variables de ayudas diagnósticas (histopatología, cuadro clínico, nexo epidemiológico, radiológico, ADA, tuberculina), en coherencia con la clasificación del tipo de tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar), la clasificación de antecedente de tratamiento (nuevos y previamente tratados) y los tipos de ajustes realizados (3, 4, 5, 6, 7 y D).

6. Análisis de la información

Correspondencia entre fuentes de información:

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

Cada entidad territorial del orden departamental/distrital, municipal, las EAPB y los prestadores, deben realizar su correspondencia con frecuencia mensual (como mínimo). Las entidades que realizan el proceso con mayor frecuencia (semanal, quincenal y otras) deben mantener el proceso. Cada mes se deben consignar los hallazgos en el acta, la cual debe dar cuenta del seguimiento de los compromisos de la reunión anterior, las actas serán remitidas con frecuencia trimestral al INS por el responsable de vigilancia epidemiológica y los soportes serán verificados en terreno por parte del INS.

El cruce de bases de datos para la correspondencia entre fuentes de información (Formatos de registro del Programa Nacional de Tuberculosis, Sivigila, Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud, cuenta de alto costo, registro de estadísticas vitales, registro de actividades de Protección Específica y Detección Temprana, entre otras) se debe hacer teniendo en cuenta los atributos establecidos en el Plan Nacional de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis. Posteriormente gestionarán ajustes de las fuentes de datos y el ingreso de los casos no notificados al Sivigila según competencias.

6.2. Análisis rutinarios y comportamientos inusuales

Tipo de análisis: El análisis deberá ser descriptivo retrospectivo el cual debe contener la caracterización del comportamiento en cuanto a:

- Características sociales y demográficas: sexo, grupos de edad, pertenecía étnica, área de residencia, la distribución de los casos según la edad y sexo permite a las autoridades sanitarias detectar cualquier cambio en la epidemiología de esta enfermedad.
- Análisis por grupos especiales y de riesgo como: personas privadas de la libertad, habitante de calle, población étnica en asentamientos de difícil acceso geográfico o en condiciones de desplazamiento, personas previamente tratadas, personas que provengan de zonas de alta prevalencia de TBFR, personas que sean contactos de casos de TB pulmonar bacilíferos con patrón de resistencia a fármacos, menores de 15 años, personas viviendo con VIH o con antecedentes de enfermedades o tratamientos inmunosupresores.
- Incidencia de tuberculosis: se debe realizar por entidad territorial, municipal, por grupos de edad y sexo según su residencia.
- Caracterización del caso según clasificación de: condición (sensible/resistente), localización anatómica de la enfermedad (pulmonar/extrapulmonar), historia de tratamiento previo (nuevo/previamente tratado) y la clasificación del caso (confirmado por laboratorio/confirmado por clínica/confirmado por nexo epidemiológico). Analizar configuración de caso con la información registrada y la coherencia con los algoritmos

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

diagnósticos que se presentan en el Anexo 1 de la Resolución 227 de 2020.

- Comportamiento de la ocurrencia de tuberculosis, coinfección TB-VIH y comorbilidades.

Comportamientos inusuales:

Análisis del comportamiento de la notificación de casos de tuberculosis con condición sensible, por semana epidemiológica según entidad territorial de residencia, teniendo en cuenta lo notificado durante los cinco años anteriores para calcular lo esperado, se realiza significancia estadística con cálculo de Poisson y se compara con lo observado en el año actual, con el objeto de identificar incrementos o decrementos estadísticamente significativos para generar alertas y establecer medidas de intervención y control.

7. Orientación para la acción

7.1 Acciones individuales

La captación de sintomáticos respiratorios, los algoritmos de diagnóstico y el tratamiento integral de la persona afectada por tuberculosis se realizará dando cumplimiento a lo establecido en la Resolución 227 de 2020, en la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis y los documentos técnicos (anexos 1 a 9). Disponible en:
https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Forms/DispForm.aspx?ID=5901

Confirmado el caso de tuberculosis, por vigilancia se debe:

-Verificar la notificación a SIVIGILA de todas las personas diagnosticadas registradas en el Programa Nacional de Tuberculosis por la IPS que diagnostica (sin excepción), independientemente de si inician o no tratamiento (incluye fallecidos). Es responsabilidad de cada IPS, garantizar veracidad, calidad y consistencia en los datos como fuente primaria.

-Realizar seguimiento a los casos notificados al SIVIGILA que son descartados con ajustes 6 y D. Es necesario verificar las razones del descarte tipo 6, validar los soportes de historia clínica, laboratorio y/o unidad de análisis cuando no cumple para configuración de caso confirmado. Se requiere verificación de los errores de descarte tipo D y validar los soportes de la(s) variable(s) llave(s).

7.1.1 Investigación epidemiológica de campo (IEC)

Los objetivos de la investigación de contactos de tuberculosis son interrumpir de forma satisfactoria la transmisión de tuberculosis y prevenir futuros casos y brotes de la enfermedad de tuberculosis. Los contactos son personas que han compartido el espacio aéreo con una persona con la enfermedad de tuberculosis infecciosa (11).

El riesgo de infección depende de las características del caso (grado de infecciosidad), grado de exposición y susceptibilidad de las personas expuestas.

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

El grado de exposición de los contactos se encuentra definido en tres niveles y dependen del tiempo y tipo de exposición: 1º nivel: contactos habituales del paciente tuberculoso (contacto íntimo durante más de seis horas al día), suele tratarse de familiares, pero es conveniente tener en cuenta otros ámbitos como el laboral y social entre otros; 2º nivel: contacto frecuente; personas que mantienen un trato de varias horas al día (menos de seis horas al día) en ambientes cerrados (se trata generalmente de relaciones sociales, escolares y laborales) y 3º nivel: contacto ocasional con un enfermo bacilífero, este grado de contacto no es motivo suficiente para incluir a alguien en la primera fase de un estudio de contactos.

La responsabilidad y la oportunidad están contempladas en la Resolución 227 de 2020 así:

-La dirección territorial local de salud, en el marco de sus competencias de vigilancia y gestión de la salud pública, deberá disponer de los recursos técnicos, humanos y financieros para realizar las visitas epidemiológicas de campo requeridas para la identificación y seguimiento de casos y contactos (10). Esta se realizará en los primeros ocho (8) días después de captado el caso, a los seis (6) meses y a los doce (12) meses.

-El estudio de contactos de casos de mortalidad por tuberculosis será responsabilidad de las áreas de vigilancia en salud pública de las entidades territoriales, teniendo en cuenta un plazo máximo de 60 días para su realización; durante este estudio deberán canalizarse los contactos

menores de 5 años, las personas inmunosuprimidas, entre otros a los servicios de salud para la realización de las pruebas diagnósticas y los tratamientos que se requieran.

-Las direcciones locales de salud deberán diligenciar y mantener actualizada la base de identificación y seguimiento de contactos de casos de tuberculosis, así como el seguimiento a contactos sintomáticos respiratorios para su atención. Así mismo, las respectivas EAPB deberán priorizar la atención médica a los contactos sintomáticos, antes de las 48 horas, para la realización de cultivos en medio líquidos, pruebas moleculares, radiografía de tórax, tuberculina u otras que se requieran, de acuerdo con los algoritmos anexos.

- En los ámbitos, rural y rural disperso, se recomienda que la dirección local de salud coordine con las EAPB y sus redes de prestadores, para que durante la visita epidemiológica de campo se garantice la recolección de muestras de los contactos que son sintomáticos respiratorios en el mismo momento de la identificación del contacto, y se brinden las atenciones que se puedan desarrollar en campo según la ruta establecida.

- Cuando se identifique un contacto que pertenezca a población pobre no asegurada, en condiciones de desplazamiento forzado, la dirección local de salud debe asegurar su atención inicial con cargo a los recursos de oferta, al mismo tiempo que gestiona su afiliación al SGSSS para la atención integral como estrategia de protección de la persona y de su núcleo familiar.

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

7.1.2 Unidad de análisis de casos

Para el evento de tuberculosis se realizará unidad de análisis de mortalidad en los casos con defunción que cumplan los siguientes criterios: mortalidad con diagnóstico de tuberculosis correspondiente al año epidemiológico vigente (el diagnóstico de VIH puede ser del año epidemiológico vigente o de años anteriores), clasificados como casos de coinfección TB/VIH en población menor o igual a 49 años. El tiempo de realización oportuna de la unidad de análisis, es máximo ocho semanas posteriores a la fecha de defunción. La detección del caso puede realizarse por las diferentes fuentes de información disponibles (en sivigila será a partir de la fecha de registro de mortalidad en la notificación del caso). La unidad de análisis de mortalidad debe ser reportada al correo electrónico de la referente del INS.

Los casos de mortalidad que no están reportados a sivigila en el evento de tuberculosis y son detectados por otras fuentes de información (notificación a sivigila de VIH, cuenta del alto costo, programa de VIH, estadísticas vitales, RIPS, entre otros) deben ser notificados por el código 813 si cumplen con diagnóstico confirmado en el año epidemiológico vigente.

Para más información consultar: Documentación para hacer unidades de análisis de casos especiales, se encuentra publicado en el siguiente link:
<https://www.ins.gov.co/Direcciones/Vigilancia/Paginas/Unidad-de-Analisis.aspx>

7.2. Acciones colectivas

7.2.1. Información, educación y comunicación

En la Resolución 227 de 2020, la información y comunicación para la salud constituye un proceso de construcción del conocimiento y aprendizaje que requiere de espacios de formación y diálogo de saberes, para modificar conocimientos, actitudes y prácticas de riesgo y fomentar las protectoras, teniendo como punto de partida la socialización de los derechos y deberes de las personas afectadas por la tuberculosis. Se estableció que los Programas de Tuberculosis deben fortalecer las acciones de información, educación y comunicación para la salud, a través de las intervenciones colectivas por parte de la entidad territorial y de gestión individual por parte de las EAPB y sus prestadores de servicios bajo un enfoque diferencial. El MSPS dispuso las siguientes herramientas para la implementación de la información, educación y comunicación en salud para tuberculosis:

- El documento “Orientaciones para el desarrollo de la Información en salud en el marco del Plan de Salud Pública de Intervenciones Colectivas” emitido por el Ministerio de Salud y Protección Social y disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/orientaciones-informacion-pic.pdf>.
- Material de tuberculosis y VIH emitido por el Ministerio de Salud y Protección Social y disponible en:

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

<https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Tuberculosis.aspx>

- El documento de: “Orientaciones operacionales 2012 – Manual de Capacitador y manual de aplicación” La Organización Mundial de la Salud, con la estrategia de ENGAGE TB (para la integración de las actividades comunitarias de lucha contra la tuberculosis en el trabajo de las organizaciones no gubernamentales y otras organizaciones de la sociedad civil) emitió y está disponible en: <https://www.who.int/tb/areas-of-work/community-engagement/faqs/en/>

Durante la investigación epidemiológica de campo y en el abordaje de las situaciones de alerta/conglomerado/brote se deben utilizar las herramientas dispuestas por el MSPS para información, educación y comunicación en salud para tuberculosis, coinfección con VIH y coinfección con otras comorbilidades.

7.2.2. Búsqueda Activa Comunitaria

Se realizará en el marco de una investigación epidemiológica de campo de los casos de tuberculosis (notificados a sivigila y en configuración de situaciones de alerta/conglomerado/brote).

Según lo establecido en la Resolución 227 de 2020, en el entorno comunitario, es necesario focalizar la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios en los grupos vulnerables y en los grupos poblacionales de riesgo y en el marco de las acciones o estrategias de salud pública, corresponde a vigilancia epidemiológica: buscar sintomáticos respiratorios entre los contactos de personas

afectadas por tuberculosis pulmonar y extrapulmonar durante la investigación epidemiológica de campo y su canalización y el seguimiento a la activación de la ruta del prestador de servicios de salud y la EAPB respectiva, para asegurar la toma de muestras y la realización de todas las atenciones definidas en los algoritmos de diagnóstico.

7.2.3. Búsqueda Activa Institucional

La búsqueda de sintomáticos respiratorios en el entorno institucional, están contempladas en la Resolución 227 de 2020 a cargo del programa.

Los criterios para realizar BAI a través de RIPS a cargo de vigilancia para tuberculosis serán: ante la presencia de una situación de alerta/brote/conglomerado, una entidad territorial departamental/distrital de alta carga lleve más de cuatro semanas epidemiológicas (un período epidemiológico) sin notificación de casos y una entidad territorial departamental/distrital de baja carga lleve más de un trimestre sin notificación de casos.

Los casos analizados y confirmados para tuberculosis que se detecten por la BAI y no tengan reporte en sivigila, deberán ser notificados por el código 813 para fortalecer la sensibilidad del sistema de vigilancia en tuberculosis.

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

7.3. Situación de alerta, brote y emergencia en salud pública

Definiciones operativas de campo ante situaciones de vigilancia epidemiológica de tuberculosis están acordes a la Resolución 227 de 2020:

- ✓ **Alerta de tuberculosis:** es la presencia de un caso de tuberculosis bacilífera o tuberculosis farmacorresistente en población confinada (población privada de la libertad, colegios, guarderías, ancianatos, batallones, hospitales entre otros).
- ✓ **Conglomerado de tuberculosis:** es el aumento, real o aparente, de casos de tuberculosis que están agrupados en tiempo y espacio ya sea en casos nuevos o previamente tratados.

Un conglomerado (espacial o temporal) podría ser la expresión inicial de un brote y, por tanto, la identificación de un conglomerado, luego de la respectiva confirmación de los casos, sería la manera más temprana de detectar un brote (12). A partir de los conglomerados se determinarán los criterios de riesgo en lugares confinados de acuerdo con un análisis integrado por número de casos, cadena de transmisión, tipo de tuberculosis, clasificación de caso basada en historia de tratamiento (nuevo, previamente tratado), hacinamiento, coinfección TB- VIH, entre otros, para realizar el abordaje y determinar la existencia de brote.

- ✓ **Brote de tuberculosis:** es el aumento inusual en el número de casos relacionados

epidemiológicamente, de aparición súbita y diseminación localizada en un espacio específico (15) a partir de un mismo caso índice, para que se cumpla este criterio los aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* obtenidos de las muestras de los casos deben tener la misma huella genética.

Para **identificar situaciones de alerta y conglomerado:** se debe realizar seguimiento a la notificación de sivegila (verificando las variables con caracterización de la población priorizada de riesgo y las variables de confirmación por laboratorio). Las situaciones identificadas deben ser notificadas inmediatamente al correo del referente del evento del INS y enviar una información preliminar “cápsula de información”. Para configurar la situación es necesario analizar la información de sivegila y otras fuentes de información (laboratorio, programa, historia clínica, RUAF y otras disponibles) y realizar la investigación epidemiológica de campo (para identificar contactos, cortar la transmisión de tuberculosis y prevenir futuros casos y brotes). Gestionar de manera articulada con el equipo funcional de programa y laboratorio las acciones de control. Se requiere un reporte de informe final o de cierre, donde se consolide de manera más amplia las acciones implementadas para el control, la metodología, los resultados y los criterios de cierre de la situación.

Los brotes identificados deben ser notificados inmediatamente al correo del referente del evento del INS y al Sistema de Alerta Temprana del INS, correo eri@ins.gov.co con una información preliminar “cápsula de información” que describa: número de afectados, tipo de población afectada, casos hospitalizados, muertes relacionadas, muestras recolectadas, nivel de riesgo y

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

respuesta estimados por la entidad territorial y las actividades preliminares para el control de la situación. La cápsula de información debe fluir inmediatamente a los niveles superiores y no debe depender de la generación de un Reporte de Situación – SITREP. El primer Sitrep se debe emitir a las 24 horas después de realizado el reporte y se generarán con la periodicidad establecida por la entidad territorial o ante la identificación de nueva información que actualice el reporte inicial. Cada situación informada a través de Sitrep, requiere uno final o de cierre, donde consolide de manera más amplia las acciones implementadas para el control, la metodología, los resultados y los criterios de cierre de la situación. El formato departamental de Sitrep está disponible en: <http://url.ins.gov.co/7nib8>.

Para las situaciones de alerta, conglomerado y brote se debe realizar la investigación epidemiológica de campo y en el marco de ésta, se brindará la educación a la persona afectada y su familia, se reportarán los contactos para canalización efectiva y activación del algoritmo diagnóstico en sintomático respiratorio según población de riesgo, se realizarán las recomendaciones de aislamiento y medidas de control de infecciones según lo establecido en la Resolución 227 de 2020.

En el seguimiento de personas afectadas por tuberculosis en centros penitenciarios, la Resolución 227 de 2020 contempla los aspectos de obligatorio cumplimiento y para la gestión de vigilancia, es necesario reiterar:

- En los establecimientos penitenciarios se recomienda, el aislamiento bajo indicación médica de los casos de tuberculosis pulmonar con transmisibilidad potencial para lo cual se deberán adaptar las medidas administrativas,

ambientales y de protección personal dispuestos para el control de infecciones (13).

- La suspensión del aislamiento para casos de tuberculosis pulmonar en privados de la libertad corresponderá a personas con más de un mes de tratamiento, que presenten mejoría clínica y control negativo en la baciloscopia seriada de esputo. Se deberán mantener adecuadas condiciones higiénico-sanitarias en las celdas de aislamiento maximizando la ventilación e iluminación natural y el confort térmico, para favorecer la recuperación de la persona afectada y su dignidad humana.

- Las medidas de protección respiratoria para el personal de salud, guardia y visitantes que tengan contacto con caso de tuberculosis pulmonar bacilífero será el uso de los respiradores N-95. (Véase ítem control de infecciones). Se deberán utilizar respiradores de alta eficiencia (N-95) durante el contacto con personas afectadas por tuberculosis pulmonar o laríngea sin tratamiento y durante la recolección de las muestras de esputo y la manipulación de estas. Es responsabilidad del empleador del personal de salud y guardia la compra y distribución de la mascarilla N-95 (14).

- La persona por tuberculosis en criterio de aislamiento, debe mantenerse dentro del sitio del aislamiento hasta que se cumplan las condiciones de mejoría clínica y se demuestre la negativización bacteriológica. No se deben ubicar sintomáticos respiratorios, o personas afectadas con tuberculosis pulmonar bacilíferos junto con personas con patologías inmunosupresoras como el VIH (15). Se recomienda el uso permanente de mascarilla quirúrgica desechable para el recluso con tuberculosis activa mientras dure el aislamiento, esta mascarilla deberá ser cambiada diariamente o cuando esté deteriorada.

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

-La investigación epidemiológica de contactos de PPL afectados por tuberculosis, se debe realizar por parte de la entidad distrital o municipal de salud a nivel intramural en coordinación con el parte del prestador de servicios de salud y también se debe realizar abordaje a los contactos extramurales (familiares, visitantes, etc.) por parte de la entidad territorial.

7.4. Acciones de laboratorio

Los lineamientos técnicos de la vigilancia de tuberculosis por el laboratorio, así como los procesos de obtención, recolección, procesamiento, transporte y conservación de muestras, y las funciones que se realizan y articulan por todos los integrantes de la red nacional de laboratorios fueron emitidos en la “Guía para la vigilancia por laboratorio de tuberculosis” por la Dirección de redes en salud pública, grupo de micobacterias del Instituto Nacional de Salud en 2020. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/guia-para-la-vigilancia-por-laboratorio-de-tuberculosis.pdf>

El diagnóstico de la tuberculosis se realiza mediante la demostración de la micobacteria, por diferentes métodos bacteriológicos o microbiológicos, fenotípicos o genotípicos (a todos los casos se les debe realizar pruebas de sensibilidad a fármacos de tuberculosis) y según lo establecido en la Resolución 227 de 2020, los exámenes para el diagnóstico y seguimiento están cubiertos por el POS, se incluyeron los códigos CUPS para facturación, están exentos de cuotas moderadoras y copagos y bajo

ninguna circunstancia serán cobrados de forma directa al usuario.

El estudio microbiológico se realiza a través de cultivo en medio líquido y/o pruebas de biología molecular (Se deberán utilizar las pruebas de biología molecular controladas por el INS y avalada por la Organización Mundial de la Salud).

7.4.1. Obtención de muestras para estudio por laboratorio

Para el diagnóstico, se debe realizar la recolección de muestras de esputo (expectoración o flema) de tipo mucopurulentas espesas y mucoides, provenientes del árbol traqueobronquial de la persona sintomática respiratoria y se debe procesar antes de 24 horas en el laboratorio.

La recolección de muestras para el diagnóstico de la tuberculosis será así: primera muestra en el momento de detección del sintomático respiratorio (detecta el 80% de casos positivos); segunda muestra el día siguiente, el primer esputo del mañana tomado en casa (detecta el 15% de casos positivos) y tercera muestra en el momento de la entrega de la segunda muestra (detecta el 5%). Para las personas que viven en áreas de difícil acceso y cuando manifiesten dificultades económicas para acudir a los servicios de salud, las muestras seriadas se pueden recoger el mismo día, con intervalo de al menos una hora.

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

7.4.2. Conservación, embalaje y transporte de muestras

Es responsabilidad del laboratorio contratado por la EAPB: garantizar la conservación (protegerlas del calor excesivo y la luz solar) de las muestras, así como asegurar que en caso de transporte no se derrame y se conserve. El transporte de muestras y/o cultivos se debe realizar en el sistema triple embalaje y acorde con lo descrito en los anexos de la Guía para la vigilancia por laboratorio de tuberculosis del Instituto Nacional de Salud en 2020.

7.4.3. Análisis de resultados de laboratorio

Los análisis para los diferentes métodos bacteriológicos o microbiológicos, fenotípicos o genotípicos están a cargo de los laboratorios contratados por las EAPB, deben procesarse, a más tardar, al día hábil siguiente a la recepción de la muestra, garantizando una conservación adecuada de las mismas y deben cumplir con los criterios establecidos en la Guía para la vigilancia por laboratorio de tuberculosis del Instituto Nacional de Salud en 2020.

8. Comunicación y difusión de los resultados de la vigilancia

La comunicación y difusión periódica de la información resultante del análisis de la vigilancia en salud pública de tuberculosis tiene como propósito desarrollar la capacidad resolutoria del equipo territorial, siendo un insumo fundamental que apoya la toma de decisiones y contribuye en la generación de acciones de prevención y control sobre el evento en el territorio (16).

Con el fin de divulgar de forma sistemática el análisis de los eventos de interés en salud el Instituto Nacional de Salud, publica de forma rutinaria los informes gráficos con el análisis del comportamiento del evento e informes finales con los cierres anuales. Así mismo se ha publicado en el Portal Sivigila 4.0, módulos de análisis que comprenden: número de casos reportados, generación de comportamientos inusuales, generación de canales endémicos para eventos agudos y generación de microdatos.

Los datos corresponden a cierres anuales depurados desde 2007, que permiten una desagregación geográfica por departamento, distrito, municipio, desagregación temática por evento, desagregación temporal por año y desagregación institucional por Institución Prestadora de servicios de salud o red conexas que caracterizó y notificó el evento y la Entidad Administradora de Planes de Beneficios responsable del aseguramiento de los pacientes.

Las entidades territoriales departamentales, distritales o municipales, tienen bajo su responsabilidad difundir los resultados de la vigilancia de los eventos de interés en salud pública, por lo cual se recomienda realizar de manera periódica boletines epidemiológicos, tableros de control, informes gráficos, informes de eventos, entre otros, asimismo, utilizar medios de contacto comunitario como radio, televisión o redes sociales, con el fin de alertar tempranamente ante la presencia de eventos que puedan poner en peligro la seguridad sanitaria local.

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

9. Indicadores

Las fichas técnicas de los indicadores tienen concordancia con lo establecido para el país en el Plan de monitoreo y evaluación del Plan estratégico Hacia el fin de la tuberculosis 2016.

Porcentaje de casos por tipo de tuberculosis

Nombre del indicador	Porcentaje de casos por tipo de tuberculosis
Tipo de indicador	Proceso
Definición	Porcentaje de casos confirmados por tipo de tuberculosis en relación con el total de casos confirmados de tuberculosis.
Propósito	Permite evaluar el porcentaje de casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, entre el total de casos de tuberculosis confirmados.
Definición operacional	Numerador: Total de casos confirmados de tuberculosis pulmonar / extrapulmonar Denominador: Total de casos confirmados notificados de tuberculosis todas las formas.
Coeficiente de multiplicación	100
Fuente de información	Sistema Nacional de Vigilancia - Sivigila
Interpretación del resultado	El % de los casos de tuberculosis todas las formas confirmadas corresponden a casos de tuberculosis pulmonar / extrapulmonar.
Nivel	Nacional y departamental/distrital
Periodicidad	Por periodo epidemiológico

Incidencia de tuberculosis general y por tipo de tuberculosis

Nombre del indicador	Incidencia de tuberculosis general y por tipo de tuberculosis
Tipo de indicador	Resultado
Definición	Proporción de incidencia de tuberculosis general y de acuerdo con el tipo de tuberculosis (pulmonar / extrapulmonar) en la población.

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

Nombre del indicador	Incidencia de tuberculosis general y por tipo de tuberculosis
Propósito	Evaluar la efectividad de las acciones de detección, control y vigilancia de la enfermedad. Mide el riesgo de enfermarse y presentar tuberculosis en un período de tiempo en una población determinada.
Definición operacional	Numerador: Número total de casos nuevos más casos de reingresos tras recaída confirmados y notificados en el período, según lugar de residencia de: tuberculosis todas las formas / tuberculosis pulmonar / tuberculosis extrapulmonar. Denominador: Población total en Colombia, por departamento/distrito o municipio.
Coeficiente de multiplicación	100.000
Fuente de información	Sistema Nacional de Vigilancia - Sivigila, DANE
Interpretación del resultado	En el período se notificaron ___ casos nuevos de tuberculosis todas las formas / tuberculosis pulmonar / tuberculosis extrapulmonar por cada 100 000 habitantes.
Nivel	Nacional y departamental/distrital
Periodicidad	Por período epidemiológico

Porcentaje de casos de coinfección tuberculosis /VIH SIDA

Nombre del indicador	Porcentaje de casos de coinfección tuberculosis /VIH SIDA
Tipo de indicador	Proceso
Definición	Permite identificar la proporción de casos de tuberculosis que presentan como comorbilidad VIH/Sida
Propósito	Identificar el comportamiento de la enfermedad asociada a la infección con VIH y el impacto de este último en la presentación de la tuberculosis.
Definición operacional	Numerador: Total de casos de tuberculosis todas las formas con estado serológico conocido* que reportaron coinfección tuberculosis /VIH Denominador: Total de casos confirmados de tuberculosis todas las formas. Indicador según requerimiento de OMS.
Coeficiente de multiplicación	100
Fuente de información	Sistema Nacional de Vigilancia - Sivigila
Interpretación del resultado	El _% de los casos de tuberculosis todas las formas confirmadas corresponden a coinfección tuberculosis /VIH
Nivel	Nacional y departamental/distrital
Periodicidad	Por período epidemiológico

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

Porcentaje de casos de tuberculosis con investigación de campo realizada

Nombre del indicador	Porcentaje de casos de tuberculosis con investigación de campo realizada
Tipo de indicador	Resultado
Definición	Determina del total de casos notificados del evento, qué proporción tuvo la investigación de contactos
Propósito	Evaluar el cumplimiento en la realización de investigación epidemiológica de campo (detección de contactos)
Definición operacional	Numerador: Total de casos de tuberculosis todas las formas con investigación epidemiológica de campo inicial realizada. Denominador: Total de casos confirmados de tuberculosis todas las formas
Coeficiente de multiplicación	100
Fuente de información	Investigación epidemiológica de campo revisada por Secretaría de salud departamental/Distrital de Salud. Aclaración: se realizará reporte del consolidado vía correo electrónico a referente del INS.
Interpretación del resultado	El % de los casos confirmados de tuberculosis todas las formas, cuenta con investigación epidemiológica de campo inicial realizada.
Nivel	Nacional y departamental/distrital
Periodicidad	Por período epidemiológico
Meta	Investigación epidemiológica de campo a más del 90% de casos de tuberculosis.
Aclaraciones	Óptimo: Casos con investigación de campo mayor o igual a 90%

Contactos inscritos por caso de tuberculosis

Nombre del indicador	Contactos inscritos por caso de tuberculosis
Tipo de indicador	Resultado
Definición	Permite identificar el número de contactos visitados por cada caso de tuberculosis notificado al Sivigila.
Propósito	Identificar el número de contactos visitados por cada caso de tuberculosis en cada entidad territorial de residencia.
Definición operacional	Indicador Numerador: Total de contactos inscritos en un periodo determinado. Denominador: Total de casos de tuberculosis notificados en un periodo determinado por entidad territorial de residencia.
Coeficiente de multiplicación	N/A

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

Fuente de información	Investigación epidemiológica de campo revisada por Secretaría de salud departamental/Distrital de Salud. Ficha de contactos del programa nacional de tuberculosis / Instrumento programático de seguimiento a personas afectadas por tuberculosis y sus contactos.
Interpretación del resultado	Se visitaron __ contactos inscritos por cada caso de tuberculosis por entidad territorial de residencia.
Nivel	Nacional y departamental/distrital
Periodicidad	Por período epidemiológico
Meta	Se deben abordar mínimo tres contactos por cada caso de tuberculosis.

10. Referencias

1. World Health Organization. Global Report TB 2021, 2021. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>
2. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de Tuberculosis en las Américas Año 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/tuberculosis-americas-informe-regional-2020>
3. Instituto Nacional de Salud. Infografía de evento de tuberculosis. Colombia, 2021P, Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Info-Evento.aspx>
4. Caminero JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Francia. 2003. Consultado el 12 de junio de 2018. Disponible en: https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/spanish/pub_guia_medicos_especialistas_spa.pdf
5. Ministerio de Salud y Protección Social – Organización Internacional para las Migraciones. Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/plan-monitoreo-evaluacion-tuberculosis.pdf>
6. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Centro Nacional para la Prevención de VIH/ Sida, Hepatitis Virales, ETS y Tuberculosis. División de la eliminación de la tuberculosis. Investigaciones de contactos de tuberculosis, Atlanta, Georgia, 2014. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/guides/ssmodules/spanishssmodule8.pdf>
7. World Health Organization (WHO). Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013. (Updated December 2014), Génova, 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf
8. Chin J. El Control de las Enfermedades Transmisibles. 17th. Ed. Washington D.C. [Internet] 2005. Fecha de consulta: 4 de febrero de 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/9275315817.pdf>

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

9. Lineamientos para la prevención y control de la tuberculosis ante la contingencia de la pandemia generada por el COVID-19 en Colombia año 2020, expedidos por el Ministerio de Salud y Protección Colombia. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS23.pdf>
10. Decreto 780 de 2016, artículo 2.8.8.1.1.10. Funciones de las direcciones municipales de Salud. Las direcciones municipales de salud o la dependencia que haga sus veces tendrán las siguientes funciones en relación con el Sistema de Vigilancia en Salud Pública: ítem g): “Realizar la búsqueda activa de casos y contactos para los eventos que así lo requieran e investigar los brotes o epidemias que se presenten en su área de influencia”.
11. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Centro Nacional para la Prevención de VIH/ Sida, Hepatitis Virales, ETS y Tuberculosis. División de la eliminación de la tuberculosis. Investigaciones de contactos de tuberculosis, Atlanta, Georgia, 2014. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/guides/ssmodules/spanishssmodule8>.
12. Organización Panamericana de la Salud. Módulo de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades (MOPECE) Segunda Edición Revisada Investigación epidemiológica de campo: aplicación al estudio de brotes, modulo 5
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Manejo de Brotes en Población Privada de la Libertad. 2016. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/VSP/manejo-brotes-ppl.pdf>
14. WHO. Natural ventilation for infection control in health-care settings. 2009. Disponible en: http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/natural_ventilation.pdf
15. Ministerio de Salud de Perú. Control de infecciones de tuberculosis en instituciones de salud. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/PENDIENTES/159_controlinfec.pdf
16. Organización Panamericana de la Salud. Módulos de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades. Unidad 4 Vigilancia en salud pública. Segunda edición. Washington D.C.: OPS; 2011. 48-49).

11. Control de revisiones

VERSIÓN	FECHA DE APROBACIÓN			DESCRIPCIÓN	ELABORACIÓN O ACTUALIZACIÓN
	AA	MM	DD		
01	2014	06	11	Publicación del protocolo de vigilancia	Santiago Elías Fadul Pérez Grupo de micobacterias
02	2014	12	01	Revisión lineamientos de Laboratorio	Claudia Llerena Polo-Grupo de Micobacterias LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA -DRSP
03	2015	12	26	Revisión DVARSP	Santiago Elías Fadul Pérez Grupo de micobacterias
04	2017	10	29	Revisión DVARSP	Santiago Elías Fadul Pérez Grupo de micobacterias
05	2020	01	27	Revisión y ajustes del protocolo de vigilancia en salud pública de protocolo	Lisette Andrea Bermudez Pinzon Profesional especializado Equipo de Micobacterias

Protocolo de Vigilancia de Tuberculosis

05	2020	01	27	Revisión y ajustes del protocolo de vigilancia en salud pública de protocolo	Claudia Llerena Polo-Grupo de Micobacterias SLNR-DRSP
06	2021	07	30	Revisión y ajustes del protocolo de vigilancia en salud pública de protocolo	Lisette Andrea Bermudez Pinzon Profesional especializado Equipo de Micobacterias Claudia Llerena Polo-Grupo de Micobacterias SLNR-DRSP

12. Anexos

Anexo 1. Ficha de notificación datos básicos y complementarios 813

Anexo 2 Manual para obtención y envío de muestras en salud pública de la Subdirección Red Nacional de Laboratorio
<https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/Manual-toma-envio-muestras-ins.pdf>

Anexo 3. Guía para la vigilancia por laboratorio de tuberculosis” por la Dirección de redes en salud pública, grupo de micobacterias del Instituto Nacional de Salud en 2020. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/guia-para-la-vigilancia-por-laboratorio-de-tuberculosis.pdf>

Anexo 4. Instrumento programático de seguimiento a personas afectadas por tuberculosis y sus contactos, emitido por el Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis del Ministerio de Salud y Protección Social.

Anexo 5. Resolución 227 de 2020, expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social, la cual adoptó los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis.



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE 2020

(20 FEB 2020)

Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones

EL MINISTRO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL (E)

En ejercicio de sus facultades legales, en especial, de las conferidas en los artículos 2, numerales 3, 4 y 7 del Decreto - Ley 4107 de 2011, 173, numerales 2 y 3 de la Ley 100 de 1993, 42, numeral 42.3 de la Ley 715 de 2001 y,

CONSIDERANDO

Que el artículo 2 de la Ley 1751 de 2015, Estatutaria de Salud, estableció, respecto de la naturaleza y contenido del derecho fundamental a la salud, que este "*Comprende el acceso a los servicios de salud de manera oportuna, eficaz y con calidad para la preservación, el mejoramiento y la promoción de la salud*" y para ello "*El Estado adoptará políticas para asegurar la igualdad de trato y oportunidades en el acceso a las actividades de promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y paliación para todas las personas. De conformidad con el artículo 49 de la Constitución Política, su prestación como servicio público esencial obligatorio, se ejecuta bajo la indelegable dirección, supervisión, organización, regulación, coordinación y control del Estado*".

Que la Organización Mundial de la Salud -OMS declaró la tuberculosis como emergencia global en 1993, debido al aumento constante en la incidencia de casos, relacionados con el abandono de la lucha antituberculosa por parte de algunos gobiernos, la gestión deficiente de los programas, la pobreza, el crecimiento de la población, la migración y la urbanización rápida y descontrolada.

Que la Ley 1955 de 2019, por medio de la cual se expidió el Plan Nacional de Desarrollo 2018 - 2022 "*Pacto por Colombia, Pacto por la Equidad*", en sus bases, componente III "*Pacto por la equidad: política social moderna centrada en la familia, eficiente, de calidad y conectada a los mercados*", dispone en el numeral "*2. Objetivos y Estrategias*", subnumeral 2, como objetivo el de "*Definir prioridades e implementar las intervenciones en salud pública, para la transformación de la calidad de vida con deberes y derechos*", en el que se determinó como uno de sus objetivos, priorizar las intervenciones en salud pública, entre las que se encuentra la tuberculosis, para lo cual, bajo el liderazgo de este Ministerio, se establecerán estrategias territoriales para el fortalecimiento de capacidades básicas y gestión de la salud pública.

Que la Resolución 1841 de 2013, adoptó el Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021- PDSP, mediante el que se establecen como objetivos del país: avanzar hacia la garantía del goce efectivo del derecho a la salud, mejorar las condiciones de vida y salud de la población y lograr cero tolerancia frente a la morbilidad, mortalidad y discapacidad evitables, y plantea las metas y las estrategias para su cumplimiento, incorporando los enfoques de derechos, de ciclo de vida, de género, diferencial, étnico y el modelo de determinantes sociales de salud, en coherencia con los indicadores de situación de salud, las políticas de salud nacionales, los tratados y convenios internacionales suscritos por Colombia, las políticas sociales transversales a otros sectores y las responsabilidades en salud pública a cargo de la Nación, las entidades territoriales y los actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 2 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Que el PDSP responde a las políticas de salud priorizadas y fundamentadas en el análisis de la situación de salud, cuya formulación y puesta en marcha, genera un gran impacto en los indicadores de salud, dentro de los cuales se encuentra la reducción de la morbi mortalidad derivada de la tuberculosis.

Que la Resolución 2626 de 2019 adoptó el Modelo de Acción Integral Territorial – MAITE, que comprende entre sus acciones, la línea de salud pública, en el marco de la cual, se deben desarrollar acciones como la de *"Definir, implementar y evaluar políticas públicas sectoriales e intersectoriales y acciones desarrolladas por todos los sectores y las organizaciones sociales o comunitarias sobre los determinantes sociales y ambientales de la salud y su incidencia en los resultados en salud, en la reducción de inequidades y en las metas sectoriales e intersectoriales"*.

Que en concordancia con los compromisos adquiridos para el logro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible -ODS para el 2030, Colombia, en el marco de su Política de Atención Integral en Salud y el MAITE, trabaja por el logro de las metas en la prevención, atención y control de la tuberculosis, planteadas en la Estrategia Mundial hacia el Fin de la Tuberculosis 2015-2035, desarrollada por la Organización Mundial de la Salud - OMS y materializada en el Plan de Acción para la Prevención y Control de la Tuberculosis para la Región de las Américas 2016-2019 de la OPS.

Que, a partir de las nuevas evidencias científicas e innovación tecnológica, la OMS ha generado recomendaciones para los programas nacionales de tuberculosis, acordes a la Estrategia Mundial hacia el Fin de la Tuberculosis 2015-2035, desarrollada por la OMS y materializada en el Plan de Acción para la Prevención y Control de la Tuberculosis para la Región de las Américas 2016-2019, de la Organización Panamericana de la Salud - OPS.

Que este Ministerio estableció el Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - PNPCT, constituido por el i) Plan Estratégico *"Hacia el Fin de la Tuberculosis"*, Colombia 2016-2025, publicado en el repositorio digital de su página web, <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freesearchresults.aspx?k=Plan%20Estrat%C3%A9gico%20Tuberculosis%20&ss=Todos>, en el cual, se establecieron las líneas de acción para el programa, orientadas a dar cumplimiento a las metas de prevención y control de la tuberculosis, definidas por los Objetivos de Desarrollo Sostenible - ODS, y el ii) Plan de Monitoreo y Evaluación, que va desde el nivel local al nacional, que establece la medición del cumplimiento de los objetivos planteados por el PNPCT, la evaluación de los procesos implementados y los recursos asignados para estos, cuyo propósito es sustraer información que permita la toma de decisiones, la construcción de conocimiento y, por ende, el fortalecimiento de las acciones del programa.

Que este Ministerio expidió la Circular 058 de 2009, *"Lineamientos para el manejo programático de tuberculosis y lepra en Colombia"*, a través de la cual, se adoptó el Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2006 - 2015, con el fin de fortalecer aspectos operativos para los programas de prevención y control de la tuberculosis; y posteriormente, expidió las Circulares 001 de 2013, 007 de 2015 y 055 de 2016, con las que se establecieron los lineamientos para el manejo programático de la tuberculosis sensible y farmacorresistente, y se fijaron instrumentos técnicos y científicos de apoyo al fortalecimiento de la gestión de los programas departamentales, distritales y municipales, de prevención y control de la tuberculosis.

amys

as

CP

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Que, en sesiones del 02 de mayo de 2018, 14 de agosto y 15 de octubre de 2019, el Comité Asesor de Tuberculosis reorganizado mediante la Resolución 5195 de 2010, efectuó el análisis técnico – científico a los algoritmos de diagnóstico y esquemas de tratamiento de la tuberculosis en el país, con base en la evidencia científica disponible, recomendando establecer los lineamientos técnicos y operativos, acordes con la Estrategia Mundial "Hacia el Fin de la Tuberculosis 2015-2035".

Que los precitados lineamientos y los anexos, fueron construidos con base en las recomendaciones internacionales de la OMS/OPS, de sus guías de tuberculosis y de la literatura científica disponible. Igualmente, se sometieron a consulta pública y se recibieron aportes de diferentes actores del SGSSS, que fueron analizados y tenidos en cuenta en la construcción de los mismos.

Que conforme con lo anterior, se hace necesario adoptar los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Tuberculosis, como parte del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - PNPCT, los cuales contienen las directrices para el diagnóstico, tratamiento y atención integral de las personas afectadas por tuberculosis, con intervenciones individuales de detección temprana, protección específica, tratamiento y seguimiento integral de casos y sus contactos, lineamientos que son de obligatorio cumplimiento para avanzar hacia la eliminación de la enfermedad en el país. En todo caso, se mantienen vigentes las disposiciones relacionadas con la enfermedad de lepra y/o hansen, previstas en la Circular 058 de 2009.

Que el artículo 105 de la Ley 65 de 1993, modificado por el artículo 66 de la Ley 1709 de 2014, reguló lo correspondiente a la prestación de los servicios de salud de la población privada de la libertad bajo la custodia y vigilancia del Instituto Nacional Penitenciario y Carcelario - INPEC, que deberá gestionarse por parte de la Unidad de Servicios Penitenciarios y Carcelarios - USPEC, en cuyo marco este Minsiterio adoptó el Modelo de Atención en Salud para dicha población, que incluye acciones en salud pública, en las cuales, deberán entenderse inmersos los lineamientos técnicos y operativos adoptados en el presente acto administrativo.

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE

Artículo 1. Objeto. La presente resolución tiene por objeto adoptar los lineamientos técnicos y operativos como parte del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis - PNPCT, y los siguientes documentos técnicos:

- Anexo 1. Algoritmos de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa
- Anexo 2. Algoritmos de diagnóstico de la tuberculosis latente
- Anexo 3. Algoritmo de decisiones según los resultados microbiológicos del segundo mes en el seguimiento de la tuberculosis pulmonar bacteriológicamente confirmada
- Anexo 4. Esquemas terapéuticos recomendados para la enfermedad tuberculosa activa y la infección tuberculosa latente
- Anexo 5. Instrumento psicosocial para la identificación de factores de riesgo de no adherencia al tratamiento antituberculoso
- Anexo 6. Derechos y deberes de las personas afectadas por la tuberculosis
- Anexo 7. Recomendaciones para el hogar

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 4 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Anexo 8. Recomendaciones para la persona afectada, y
Anexo 9. Códigos CUPS

Parágrafo. Los lineamientos técnicos y operativos de que trata el presente acto administrativo y sus anexos, hacen parte integral de esta resolución, y serán actualizados de acuerdo con la generación de nuevo conocimiento científico e innovación en métodos de diagnóstico y manejo terapéutico de la tuberculosis que el país adopte, acorde con las directrices internacionales y nacionales en sus diferentes instancias.

Artículo 2. *Ámbito de aplicación.* Las disposiciones contenidas en la presente resolución son de obligatorio cumplimiento por parte de las entidades territoriales de salud del orden departamental, distrital y municipal, las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios – EAPB, que incluyen los regímenes especiales y de excepción, las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud – IPS, los trabajadores de la salud, la Unidad de Servicios Penitenciarios y Carcelarios -USPEC y el Instituto Nacional Penitenciario y Carcelario –INPEC.

Artículo 3. *Responsabilidades y participación de los agentes del sistema de salud en el Programa Nacional de Tuberculosis.* Las entidades destinatarias del presente acto administrativo deberán fortalecer sus acciones para la prevención y control de la tuberculosis en los niveles departamental, distrital y municipal, para el logro de las metas del Programa Nacional de Tuberculosis, con miras a la eliminación de dicho evento en el país. Para ello, las acciones deberán articularse y reflejarse en la planeación integral en salud, la idoneidad del talento humano, la calidad y efectividad de las intervenciones individuales y colectivas y la complementariedad de otras acciones en salud.

Para el efecto, deberán adelantar las siguientes acciones, en el marco de sus competencias:

3.1. Instituto Nacional de Salud

- 3.1.1** Actuar como Laboratorio Nacional de Referencia para el control de pruebas de diagnóstico de la tuberculosis y la vigilancia de las micobacterias de importancia en salud pública y propender porque este diagnóstico sea actualizado continuamente para mejorar la capacidad técnica de la red nacional de laboratorios.
- 3.1.2** Brindar asesoría, capacitación y asistencia técnica, dirigida principalmente a los laboratorios departamentales de salud, frente a la estandarización de las técnicas diagnósticas para detección de micobacterias a nivel molecular, cultivo líquido y pruebas de sensibilidad.
- 3.1.3** Participar en la planeación, desarrollo y coordinación de las acciones de vigilancia en salud pública de la tuberculosis para las personas afectadas y las reportadas por los puntos de contacto, en coordinación con el Ministerio de Salud y Protección Social, las entidades territoriales y demás agentes del SGSSS, conforme con la normatividad vigente sobre el SIVIGILA.
- 3.1.4** Coordinar, ejecutar y dirigir la investigación científica en tuberculosis, en consonancia con las políticas, planes y lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social; y coordinar la Red Nacional de Investigación, Innovación y Gestión del Conocimiento en Tuberculosis.
- 3.1.5** Apoyar el fortalecimiento del sistema de información de la vigilancia en salud pública de la tuberculosis en las direcciones territoriales de salud, generando capacidades y fomentando el análisis conjunto de la información procedente de la Red Nacional de Laboratorios (RNL), el Programa Nacional de Tuberculosis y su concordancia con las

0000227

0000227

0000227

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

demás fuentes oficiales de información, acorde con lo establecido en el Plan de Monitoreo y Evaluación.

3.2. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima

- 3.2.1** Participar en la planeación, desarrollo y coordinación de acciones de vigilancia y control en salud pública de la tuberculosis, de acuerdo con sus competencias y en coordinación con el Ministerio de Salud y Protección Social, el Instituto Nacional de Salud y las entidades territoriales.
- 3.2.2** Colaborar en el trabajo interinstitucional de farmacovigilancia que requiere el PNPCT, analizando y divulgando la información generada por la vigilancia de los eventos adversos, relacionados con los medicamentos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis sensible y resistente.
- 3.2.3** Vigilar el cumplimiento de la reglamentación para el adecuado desarrollo y adopción de las tecnologías y medicamentos que se requieran para el cumplimiento del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis.
- 3.2.4** Apoyar al Ministerio de Salud y Protección Social en los procesos de incorporación de nuevas moléculas para el tratamiento de la tuberculosis, acorde con la normatividad vigente.
- 3.2.5** Participar en el Comité Asesor Nacional de Tuberculosis (CENCET), de acuerdo con las convocatorias realizadas por el Ministerio de Salud y Protección Social.

3.3. Direcciones departamentales y distritales de salud

- 3.3.1** Incluir y priorizar en el Plan Territorial de Salud, en el Plan de Acción MAITE, en el Plan de Acción en Salud y en el Plan de Intervenciones Colectivas (PIC), metas y recursos financieros de diferentes fuentes, para el cumplimiento de las acciones del Programa Nacional de Tuberculosis, acorde con la situación epidemiológica en su jurisdicción.
- 3.3.2** Desarrollar e implementar los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis, asignando recursos técnicos humanos y financieros desde el Sistema General de Participaciones y complementarlos con los recibidos por transferencias nacionales, específicos para el Programa Nacional de Tuberculosis, u otros, tales como regalías, recursos propios, proyectos con donantes, entre otros.
- 3.3.3** Administrar, almacenar, distribuir y monitorear las existencias de medicamentos en todos los municipios de su jurisdicción, de manera que se garantice su seguridad y estabilidad.
- 3.3.4** Realizar asistencia técnica y desarrollo de capacidades a las direcciones locales de salud de su jurisdicción, a la red de referencia de la prestación de servicios de su territorio y a las EAPB que cuenten con red de servicios en su jurisdicción.
- 3.3.5** Concurrir con las direcciones locales de salud, en las acciones de promoción, gestión del riesgo, vigilancia y control de la tuberculosis, de acuerdo con las competencias establecidas en la Ley 715 de 2001 o la norma que la modifique o sustituya.
- 3.3.6** Vigilar el cumplimiento de las disposiciones contenidas en el lineamiento adoptado en esta resolución, en todos los aspectos allí regulados, para garantizar la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis, incluyendo la atención a los contactos y la gestión del riesgo de egresos por "pérdida del seguimiento", en coordinación con las EAPB y su red prestadora.
- 3.3.7** Realizar la captura, depuración, verificación y consolidación de la calidad del dato del sistema de información nominal y análisis de información de casos y contactos de su

amro

amro

09

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- jurisdicción, con su reporte al nivel nacional. Esta labor deberá adelantarse de manera mensual y/o trimestral, acorde con el Plan de Monitoreo y Evaluación o los requerimientos del Ministerio de Salud y Protección Social.
- 3.3.8** Realizar el análisis y difusión de los indicadores propuestos en el Plan Nacional de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis, con desagregación a nivel municipal y según la estructura operativa del programa, en coordinación con los municipios y las EAPB.
- 3.3.9** Realizar el mapeo epidemiológico de casos y generar salas situacionales de análisis de la incidencia y mortalidad departamental y municipal, anual, identificando zonas de alta carga de tuberculosis, que permita la focalización de intervenciones de seguimiento a casos y contactos.
- 3.3.10** Elaborar y analizar cohortes de seguimiento al tratamiento de su población, discriminados según grupos priorizados (casos nuevos pulmonares, casos nuevos extra pulmonares, previamente tratados, TB/VIH, niños, niñas, adolescentes menores de 15 años, indígenas, PPL, entre otros), generando las acciones de seguimiento prioritario.
- 3.3.11** Facilitar la articulación de las acciones de gestión de la salud pública y del PIC entre los programas y estrategias, con otras instituciones u organizaciones, para la canalización de personas afectadas por la tuberculosis, en situación de alta vulnerabilidad a programas de seguridad alimentaria, vivienda, empleo, emprendimiento, entre otros.
- 3.3.12** Fortalecer el desempeño de los laboratorios de salud pública departamentales y distritales, de conformidad con sus competencias, de manera articulada con el Instituto Nacional de Salud -INS y el programa de tuberculosis en su jurisdicción.
- 3.3.13** Fortalecer los Comités de Evaluación Regional de Casos Especiales de Tuberculosis. En el evento de que el departamento o distrito no cuente con esta instancia, deberá gestionar la presentación de los casos que lo requieran con el CERCET de su regional.
- 3.3.14** Vigilar que toda su población tenga acceso a los servicios y tecnologías que se disponen para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tuberculosis, previstos en el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC, los cuales, deben garantizarse por las EAPB y su red prestadora de servicios.
- 3.3.15** Garantizar el acceso a las tecnologías de diagnóstico y seguimiento de la tuberculosis en la población pobre no asegurada, que sean requeridas o derivadas de la atención de urgencias, mientras se realiza la afiliación al régimen contributivo o subsidiado de salud, en el caso de que la atención se efectúe en un municipio no certificado en salud.
- 3.3.16** Vigilar que cada EAPB de su jurisdicción, estructure y ordene su red de prestación de servicios de manera que se garantice una oferta de servicios para tuberculosis sin ningún tipo de barreras, como trámite de autorizaciones y traslados, entre otros.
- 3.3.17** Apoyar, implementar y promover iniciativas de investigación operativa sobre tuberculosis, propias o propuestas por el nivel nacional, tales como el estudio de costos catastróficos a razón de la tuberculosis en Colombia, entre otras iniciativas.
- 3.3.18** Identificar la oferta de programas de protección social en su jurisdicción y generar la ruta de acceso a ellos por parte de las personas con vulnerabilidad social y económica que lo requieran.
- 3.3.19** Realizar articulación, acompañamiento y seguimiento a las EAPB para garantizar el acceso al tratamiento de las personas afectadas, generando alianzas estratégicas con la red prestadora de servicios de salud, pública, privada y otros actores sociales pertinentes y apoyar la implementación de los tratamientos directamente observados (TDO).

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 7 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- 3.3.20** Apoyar el proceso de referencia y contrarreferencia de personas con diagnóstico de tuberculosis cuando el usuario cambie de lugar de domicilio, realizando el envío de la ficha de tratamiento con dosis actualizada, fórmula médica, resultados bacteriológicos previos, entre otros, que permitan dar continuidad en la administración del tratamiento y seguimiento del usuario en coordinación con la EAPB. Quien realice la recepción del paciente será el responsable de definir la condición de egreso al tratamiento.
- 3.3.21** Diseñar, financiar y ejecutar en el marco de las acciones colectivas, intervenciones integradas en los entornos familiar, educativo, laboral, comunitario, e institucional, donde se priorice el abordaje de la tuberculosis en poblaciones con contextos de vulnerabilidad social y económica, tales como las privadas de la libertad, afrodescendientes, habitantes de calle, indígenas, desplazados, víctimas del conflicto, migrantes, entre otros.
- 3.3.22** Garantizar la vinculación de talento humano en salud de manera continua e ininterrumpida para la gestión de los programas de tuberculosis departamentales y distritales, con recursos propios e incorporación de recursos de transferencias nacionales.
- 3.3.23** Desarrollar las acciones de vigilancia en salud pública, estudio de contactos, seguimiento a casos especiales y las unidades de análisis de mortalidad evitable, generando planes de mejora a IPS y EAPB, en el marco de la prestación de servicios de salud y la garantía del aseguramiento.
- 3.3.24** Desarrollar visitas de asistencia técnica y seguimiento a los municipios y las instituciones prestadoras de servicios de salud, para el seguimiento de las metas de captación de sintomáticos respiratorios, implementación de los lineamientos técnicos y el control de infecciones en tuberculosis, esto último en el marco de los Comités de Control de Infecciones.
- 3.3.25** Consolidar el registro nominal o base de datos de contactos de sus municipios (en caso de departamentos) o de sus localidades o comunas (en caso de los distritos) y enviarla de manera mensual a las EAPB de su jurisdicción y trimestralmente, al Programa Nacional de Tuberculosis para que la EAPB realice el respectivo seguimiento individual del riesgo.
- 3.4. Direcciones departamentales y distritales de salud, a través de sus laboratorios de salud pública**
- 3.4.1** Coordinar la red de laboratorios en su jurisdicción, en el tema de tuberculosis, de acuerdo con los lineamientos del Instituto Nacional de Salud y el Ministerio de Salud y Protección Social.
- 3.4.2** Garantizar la vigilancia de la resistencia a fármacos de segunda línea, la vigilancia de las micobacterias no tuberculosas, la vigilancia de pruebas de sensibilidad a los fármacos y el envío de los cultivos para confirmación de resistencias al Instituto Nacional de Salud, de conformidad con sus directrices.
- 3.4.3** Implementar y mantener el control de calidad al diagnóstico de tuberculosis, mediante la evaluación interna del desempeño a todos los laboratorios de su red.
- 3.4.4** Realizar capacitación, asistencia técnica, monitoreo y evaluación a la red de laboratorios de su jurisdicción.
- 3.4.5** Recolectar, consolidar, analizar y difundir la información de tuberculosis de los laboratorios a su red y enviar el informe de notificación de laboratorio de tuberculosis trimestralmente o según directrices del Laboratorio Nacional de Referencia.
- 3.4.6** Articularse de forma continua y sistemática para el ajuste y análisis de la información procedente de la Red Nacional de Laboratorios, el SIVIGILA y el Programa de

amg R

WV B

cu

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Tuberculosis de su jurisdicción.

3.4.7 Apoyar las iniciativas de investigación operativa propuestas por el nivel nacional sobre tuberculosis, en los aspectos de su competencia.

3.4.8 Fortalecer la asistencia técnica a la red de prestadores de servicios de salud, para el fomento del control de infecciones en los laboratorios clínicos.

3.5. Direcciones municipales de salud

3.5.1 Incluir y priorizar en los Planes Territoriales de Salud, el Plan de Acción en Salud y en el PIC, acciones del Programa Nacional de Tuberculosis, acorde con sus competencias y la situación epidemiológica del evento en su municipio.

3.5.2 Realizar asistencia técnica y desarrollo de capacidades en el manejo programático de la tuberculosis, al talento humano de las instituciones que hagan parte de la red de prestación de servicios de su territorio.

3.5.3 Realizar la consolidación, verificación de la calidad del dato, los cruces con otras fuentes de información oficiales del SISPRO, el seguimiento a los egresos de tratamiento de manera nominal, metas de captación y el reporte al nivel departamental, de la información nominal de los Programas de Tuberculosis, de su red prestadora.

3.5.4 Realizar el análisis y difusión de los indicadores contenidos en el Plan Nacional de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis, con desagregación a nivel de ámbitos territoriales (urbano, rural y rural disperso) y otras, según la complejidad de la red de prestación de servicios, en coordinación con las instituciones prestadoras de servicios de salud y las EAPB.

3.5.5 Consolidar la información de los prestadores de servicios de salud de su jurisdicción, de manera que se cumpla con la veracidad, oportunidad y calidad requerida, tal y cual se establece en el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa.

3.5.6 Elaborar y analizar cohortes de seguimiento al tratamiento de su población, desagregando la información según grupos priorizados (casos nuevos pulmonares, casos nuevos extrapulmonares, previamente tratados, TB/VIH, niños, niñas, adolescentes menores de 15 años, indígenas, PPL, entre otros).

3.5.7 Realizar, en relación con el Sistema de Vigilancia en Salud Pública y de acuerdo con sus funciones, la investigación epidemiológica de campo de manera oportuna, acorde con los lineamientos nacionales vigentes y de forma coordinada con las EAPB y prestadores de servicios de salud respectivos, incluidos los contactos intra y extramurales de la población privada de la libertad; registrar la información de los contactos en el sistema de información del Programa Nacional de Tuberculosis y enviarla oportunamente al nivel departamental para su consolidación.

3.5.8 Realizar mapeo epidemiológico de casos y generar salas situacionales de análisis de la incidencia y mortalidad municipal, identificando zonas de alta carga de tuberculosis, con actualización anual, que permita la focalización de intervenciones de seguimiento a casos y contactos.

3.5.9 Realizar el seguimiento a los casos y contactos de personas de su jurisdicción, afectadas por tuberculosis, por medio de las visitas de campo, según lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis y reportar a la EAPB para su atención individual. Si la persona afectada por tuberculosis presenta pérdida en el seguimiento del tratamiento, se deberán realizar nuevas visitas domiciliarias, hasta que se logre reingresar el caso; una vez reingrese al programa se programaran las siguientes visitas: a la semana, 6 meses y al año, en caso de tuberculosis sensible, y para el evento de tuberculosis farmacorresistente, a los 8 días de captado el caso, luego de

anexo P

anexo P

anexo P

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 9 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

manera trimestral hasta finalizar el tratamiento y posteriormente, cada 6 meses, hasta completar los 2 años después de finalizado el tratamiento.

- 3.5.10 Administrar, distribuir y supervisar las existencias en el stock de medicamentos, en toda la red de prestación de servicios de su jurisdicción y notificar a la dirección departamental de salud los inventarios o saldos de estos.
- 3.5.11 Vigilar que todas las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) públicas y privadas, realicen las actividades de detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de personas con tuberculosis, garantizando el TDO, en el marco de los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis.
- 3.5.12 Realizar, en concurrencia con el departamento, análisis de la información generada por el Sistema de Vigilancia en Salud Pública, para contribuir al control de la enfermedad en su territorio.
- 3.5.13 Garantizar el acceso a las tecnologías de diagnóstico y seguimiento en tuberculosis a la población pobre no asegurada, que sea requerida en la atención de urgencias, mientras se realiza la afiliación al régimen contributivo o subsidiado de salud, en el caso de que el municipio este certificado en salud.
- 3.5.14 Realizar las acciones de promoción, prevención y control de la tuberculosis, de acuerdo con las competencias establecidas, generando la articulación sectorial e intersectorial establecida en la Ley 715 de 2001 o las normas que la modifiquen, adicionen o sustituyan.
- 3.5.15 Facilitar la articulación de las acciones del Programa Nacional de Tuberculosis, con los programas y estrategias de otras instituciones u organizaciones para la atención integral de las personas afectadas por la tuberculosis e implementar medidas más eficaces para el control y la adherencia de los pacientes; esto incluye la articulación con las IPS y EAPB de su jurisdicción.
- 3.5.16 Participar en las iniciativas de investigación operativa, propuestas por el nivel nacional y departamental sobre tuberculosis.
- 3.5.17 Identificar la oferta de programas de protección social en su jurisdicción, y promover el acceso a estos programas, de las personas afectadas por tuberculosis que lo ameriten.
- 3.5.18 Realizar la georreferenciación de todos los casos de tuberculosis sensible y farmacorresistente, según el lugar de residencia de personas afectadas, con el fin de generar mapas que permitan identificar conglomerados de casos que requieran intervención diferencial.
- 3.5.19 Enviar la base de datos de contactos identificados en las vistas epidemiológicas de campo al Programa Departamental de Tuberculosis de su jurisdicción, de manera mensual y canalizar los contactos sintomáticos respiratorios a la red prestadora de servicios de salud para su atención prioritaria.

3.6. Entidades Administradoras de Planes de Beneficio - EAPB (incluyen los regímenes especiales y de exepción)

- 3.6.1 Incluir y priorizar actividades de gestión integral del riesgo frente a la prevención y control de la tuberculosis en sus planes indicativos de salud, incluyendo recursos técnicos, humanos y financieros, de acuerdo con el perfil epidemiológico de su población afiliada.
- 3.6.2 Garantizar la práctica de pruebas de diagnóstico establecidas en los algoritmos de los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis.

5/10/20

MM

CAS

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 10 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- 3.6.3** Verificar a través de sus procesos de auditoría, que, en la red de prestadores de servicios contratada, se implementen los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis para la atención integral de sus afiliados.
- 3.6.4** Articular y gestionar con oportunidad las atenciones individuales requeridas, derivadas de las acciones de los equipos de salud pública de las entidades territoriales, que se generen en los entornos (hogar, comunitario, educativo, laboral e institucional), según algoritmos definidos por el Programa Nacional de Tuberculosis y las actividades de la Ruta de Promoción y Mantenimiento de la Salud.
- 3.6.5** Realizar monitoreo y seguimiento al cumplimiento de las metas de programación de sintomáticos respiratorios, definidas a la red prestadora de servicios de salud básica y complementaria, en conjunto con la entidad territorial de salud.
- 3.6.6** Propender porque en su contratación con la red prestadora de servicios de salud, se contemplen todos los requerimientos en materia de talento humano, infraestructura y demás, que demanda la gestión del programa de tuberculosis, con énfasis en las consultas médicas y de enfermería, entre otras.
- 3.6.7** Garantizar el seguimiento de sus afiliados con diagnóstico de tuberculosis, cuando cambien de lugar de domicilio, realizando el envío de la tarjeta individual de tratamiento con las dosis actualizadas, la fórmula médica, resultados bacteriológicos previos, entre otros, para dar continuidad en la administración del tratamiento y seguimiento en la IPS receptora. Quien realiza la recepción del paciente será el responsable de definir la condición de egreso al tratamiento.
- 3.6.8** Asegurar recursos técnicos, financieros y humanos para la gestión individual del riesgo, generado por los afiliados que se encuentren afectados por tuberculosis, propendiendo de manera prioritaria por su valoración y controles, sin que implique para el usuario procesos administrativos de autorización o agenda de citas que retrasen el tratamiento y/o seguimiento.
- 3.6.9** Asegurar la continuación de las atenciones en salud de las personas afectadas por tuberculosis, en caso de cambio de régimen (contributivo a subsidiado o viceversa), traslados, movilidad, o portabilidad que se surtan en el marco del aseguramiento en salud, orientando de manera efectiva al usuario.
- 3.6.10** Velar porque su red prestadora cumpla con el reporte de información de la totalidad de los casos diagnosticados de tuberculosis sensible, resistente y tuberculosis latente, en los respectivos formatos, acorde con lo establecido en el Plan Nacional de Monitoreo y Evaluación, propendiendo porque la información reportada sea veraz, oportuna y de calidad.
- 3.6.11** Garantizar a través de su red de prestadores de servicios de salud, la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios, según las definiciones programáticas, bajo un enfoque diferencial, enfatizando en los grupos poblacionales vulnerables y de alto riesgo, tales como: contactos de personas con tuberculosis, desplazados, víctimas de la violencia, habitantes de calle, personas que ejerzan el trabajo sexual, población LGBTI, consumidores de sustancias psicoactivas, personas en condición de discapacidad, diabéticos, PPL, personas viviendo con VIH, menores de 15 años, grupos étnicos y personas con tratamientos inmunosupresores o antecedentes de alteración del sistema inmunológico, entre otros.
- 3.6.12** Garantizar a sus afiliados, enfatizando en la población vulnerable, el acceso a las tecnologías de diagnóstico tales como: prueba molecular, cultivo en medio líquido, baciloscopia seriada, pruebas de identificación y de sensibilidad a fármacos de primera y segunda línea, radiografía de tórax, PPD, y demás exámenes paraclínicos, financiados con la UPC, así como el acceso oportuno a los controles por las diferentes especialidades tales como, medicina, enfermería, laboratorio, personal del área

amp

MA

MA

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 11 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

social, entre otros, conforme con lo establecido por el lineamiento adoptado en esta resolución, sin fragmentación de los servicios.

- 3.6.13** Gestionar la hospitalización o la atención domiciliaria del TDO, en personas con diagnóstico de tuberculosis sensible y resistente, que presenten complicaciones de su situación clínica o vulnerabilidades sociales, según consideración del especialista tratante.
- 3.6.14** Velar porque los contactos de tuberculosis que se identifiquen en la investigación epidemiológica de campo, realizada por la entidad territorial de salud, accedan oportunamente a las pruebas de diagnóstico, sin fragmentación, de los servicios, ni la exigencia de autorizaciones, copagos o cuotas moderadoras, esto último por tratarse de un evento en salud pública y conforme con la normativa vigente.
- 3.6.15** Garantizar desde el primer nivel la realización de los paraclínicos de ingreso a los servicios de VIH para reducir demoras en el inicio del tratamiento antirretroviral para las personas con coinfección TB/VIH.
- 3.6.16** Fomentar en su red prestadora, la implementación de la estrategia Engage TB para fortalecer la adherencia de las personas afectadas por tuberculosis al tratamiento y reducir el riesgo de egresos por "pérdida del seguimiento".
- 3.6.17** Fortalecer la participación de las personas afectadas por tuberculosis en las instancias de control social que se conformen al interior de la respectiva entidad aseguradora.
- 3.6.18** Realizar el análisis y difusión de los indicadores contenidos en el Plan Nacional de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis para la toma de decisiones que afecten la salud individual o colectiva de su población afiliada, en articulación con su red de prestadores y las entidades territoriales de salud de cada jurisdicción.
- 3.6.19** Elaborar y analizar cohortes de seguimiento al tratamiento de su población afiliada, discriminando cohortes según grupos priorizados (pulmonares, extrapulmonares, previamente tratados, TB/VIH, menores de 15 años, indígenas, PPL, entre otros).
- 3.6.20** Adquirir de manera oportuna y completa los medicamentos de primera o segunda línea de esquemas no estandarizados o no disponibles por el Programa Nacional de Tuberculosis, no incluidos en este lineamiento, así como el tratamiento antirretroviral en las personas con TB/VIH, que deberá prescribirse por especialistas o médicos expertos tratantes, con oportunidad, continuidad, calidad y sin interrupciones.
- 3.6.21** Suministrar a la autoridad sanitaria nacional y de su jurisdicción, la información de su población afiliada, requerida para los fines propios del Programa Nacional de Tuberculosis.
- 3.6.22** Realizar actividades de información y educación para la salud sobre temas de prevención y control de la tuberculosis, a nivel individual y grupal en su población afiliada, de manera directa o a través de su red prestadora de servicios, acorde con las especificaciones técnicas establecidas en este lineamiento.
- 3.6.23** Fortalecer competencias en el talento humano de su red prestadora, en aspectos programáticos de la tuberculosis, particularmente, en los responsables de adelantar acciones de promoción y prevención.
- 3.6.24** Participar en las iniciativas de investigación operativa, propuestas por el nivel nacional sobre tuberculosis.
- 3.6.25** Participar en las Unidades de Análisis de Mortalidad y en las reuniones de los Comités Regionales de Evaluación de Casos Especiales de Tuberculosis y otras a las cuales sean convocados para generar acciones de mejoramiento, derivadas de estas instancias, realizando seguimiento a los compromisos con su red prestadora.

3.7. Instituciones prestadoras de servicios de salud

nm

ok

no

cut

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 12 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- 3.7.1 Garantizar la prestación del servicio de manera integral, a las personas afectadas por tuberculosis, TB/VIH y TB farmacorresistente, de acuerdo con los lineamientos, algoritmos y esquemas de manejo clínico y programático de tuberculosis, contenidos en el lineamiento adoptado mediante esta resolución.
- 3.7.2 Realizar la programación y ejecución de la búsqueda de sintomáticos respiratorios, según los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis, tanto para las estrategias de búsqueda activa institucional, como de búsqueda activa comunitaria en grupos poblacionales vulnerables, definidos en el mencionado lineamiento.
- 3.7.3 Prestar los servicios que requieran las intervenciones individuales desde la búsqueda activa institucional, la confirmación del diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las personas afectadas por tuberculosis, con oportunidad y calidad, sin barreras de acceso o garantizar la remisión de la persona en caso que se requiera, de acuerdo con el lineamiento adoptado en esta resolución.
- 3.7.4 Implementar estrategias concertadas con la persona afectada, para garantizar la administración del tratamiento antituberculoso directamente observado (TDO) y el tratamiento preventivo para la infección tuberculosa latente, en cumplimiento de los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis.
- 3.7.5 Vigilar, notificar y tratar las reacciones adversas a los medicamentos, identificar el riesgo de pérdida del seguimiento de la persona afectada y aplicar estrategias para fortalecer la adherencia al tratamiento y el reingreso de los casos con limitantes en la adherencia.
- 3.7.6 Realizar vigilancia de posibles eventos adversos, asociados al tratamiento antituberculoso y notificarlos bajo las directrices del Programa de Farmacovigilancia, en el formato FOREAM, vigente u otro sistema que disponga para tal fin, el INVIMA o el Ministerio de Salud y Protección Social.
- 3.7.7 Conformar el equipo interdisciplinario de salud, el cual deberá estar capacitado y entrenado en i) los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis; ii) el sistema de información; iii) el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis; iv) el control de infecciones y uso de elementos de protección personal para la disminución del riesgo de exposición laboral en los trabajadores de la salud.
- 3.7.8 Garantizar la entrega de frascos para la recolección de muestras de esputo y disponer de protocolos de bioseguridad para la toma y procesamiento de pruebas en los diferentes servicios.
- 3.7.9 Suministrar información sobre el VIH, su relación con la tuberculosis y la prueba voluntaria de VIH a todas las personas afectadas por tuberculosis, reportando los resultados de esta última en un tiempo máximo de 48 horas.
- 3.7.10 Entregar preservativos a personas con tuberculosis y VIH, en las cantidades y periodicidad definidas por la Resolución 3280 de 2018, o la norma que la modifique o sustituya, como parte de las actividades colaborativas de tuberculosis y VIH, de prevención.
- 3.7.11 Diligenciar de manera completa, clara y oportuna las variables de seguimiento, controles y egreso de tratamiento a cada caso registrado en el sistema de información del Programa Nacional de Tuberculosis, garantizando la coherencia con las otras fuentes de información, según lo definido en el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis y enviar oportunamente la información a la entidad territorial, en los canales definidos para ello.
- 3.7.12 Mantener actualizada y completa la tarjeta individual de tratamiento de tuberculosis y los demás formatos e instrumentos de recolección de información, definidos por el Programa Nacional de Tuberculosis.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 13 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- 3.7.13 Garantizar la hospitalización o remisión de las personas con diagnóstico de tuberculosis sensible y resistente, que presenten complicaciones de su situación clínica, vulnerabilidad social, cuando el especialista tratante así lo considere.
- 3.7.14 Realizar la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios en los diferentes servicios, contar con libro de procesamiento de baciloscopias, cultivos y pruebas moleculares, base nominal de casos y contactos, fichas de notificación y de tratamiento, acorde con lo dispuesto por el Sistema de Información del Programa Nacional de Tuberculosis del Ministerio de Salud y Protección Social.
- 3.7.15 Realizar las acciones de búsqueda activa comunitaria de sintomáticos respiratorios, que le sean contratadas en el marco del PIC, de acuerdo con los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis.
- 3.7.16 Participar en iniciativas de investigación operativa, promovidas por la autoridad sanitaria territorial o nacional, acorde con las prioridades en salud pública.
- 3.7.17 Implementar herramientas para detectar el riesgo de incumplimiento o abandono del tratamiento antituberculoso, desde el inicio de la atención de cada persona afectada.
- 3.7.18 Garantizar la implementación de medidas de control de infecciones en tuberculosis y la prevención y monitoreo de la exposición laboral en los trabajadores de la salud, acorde con lo establecido en este lineamiento y demás afines.
- 3.7.19 Garantizar las acciones administrativas que demanda la gestión del programa de tuberculosis en la institución, con énfasis en las consultas médicas y de enfermería, entre otras.
- 3.7.20 Brindar desde las áreas de trabajo social, orientación a las personas afectadas por tuberculosis, en materia de trámites administrativos y de aseguramiento en salud, relacionados con su patología, así como la oferta de programas sociales, nutricionales, laborales, o de apoyo, que mejoren la adherencia al tratamiento.
- 3.7.21 Garantizar la valoración integral, la prescripción de medicamentos y exámenes paraclínicos y el desarrollo de las actividades educativas a la persona afectada y a su grupo familiar.
- 3.7.22 Utilizar los enfoques y estrategias definidas en el lineamiento adoptado en esta resolución, en el abordaje de poblaciones vulnerables, entre otras, indígenas, afrodescendientes, habitante de calle y niños. Esta obligación igualmente será exigible en el modelo de aseguramiento y prestación de servicios de la PPL.
- 3.7.23 Realizar la supervisión del tratamiento directamente observado en la persona afectada, sin ningún tipo de barrera o restricción de acceso, siempre que por cercanía geográfica se le facilite a la persona acceder a dicha institución.
- 3.7.24 Brindar atención de urgencias de manera prioritaria y sin que se generen barreras administrativas de acceso a personas vulnerables como habitantes de calle, migrantes en situación de vulnerabilidad social y económica, afectadas con diagnóstico de tuberculosis pulmonar o presuntiva, así como a los contactos de casos confirmados.
- 3.7.25 Fomentar la participación de las personas afectadas por tuberculosis y/o de ex pacientes, en los Comités de Participación Comunitaria y comités de usuarios.
- 3.7.26 Desarrollar y evaluar estrategias educativas para prevención de la tuberculosis y difusión de información sobre el evento en salas de espera, consultorios y diferentes servicios de la IPS.
- 3.7.27 Implementar bases de datos del Programa Nacional de Tuberculosis y las medidas de seguridad pertinentes para proteger los datos personales allí consignados.
- 3.7.28 Participar en las unidades de análisis de mortalidad y Comités de Evaluación de Casos Especiales de Tuberculosis, aportando la información requerida por la dirección territorial de salud, relacionada con seguimiento a casos y contactos.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 14 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

3.7.29 Realizar seguimiento y análisis de cohortes diferenciales de pacientes ingresados a la base de datos nominal del Programa Nacional de Tuberculosis, discriminándola por tuberculosis pulmonar sensible; tuberculosis extrapulmonar, tuberculosis VIH y tuberculosis farmacorresistente, en pro de adoptar las acciones de mejora que correspondan.

3.7.30 Garantizar el manejo adecuado de los medicamentos antituberculosos, en términos de temperatura, humedad y seguridad, de acuerdo con el lineamiento del Programa Nacional de Tuberculosis.

3.8. Instituto Nacional Penitenciario y Carcelario – INPEC

3.8.1 Garantizar el acceso oportuno de la PPL al examen médico de ingreso y egreso, facilitando la integración de la información en la historia clínica y en el módulo de salud del Sistema de Información del Sistema Penitenciario y Carcelario (SISIPEC), requerida por el Programa Nacional de Tuberculosis.

3.8.2 Garantizar el acceso de la PPL a las intervenciones individuales y colectivas, desarrolladas por el prestador de servicios de salud intramural o extramural, para la identificación de sintomáticos respiratorios, detección temprana de casos, administración supervisada de los tratamientos, controles por enfermería, medicina, especialistas, de laboratorio y de nutrición, y para el desarrollo de las actividades colaborativas de tuberculosis/VIH, de acuerdo con los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis, preservando la seguridad al equipo de salud, requerida según la situación de cada establecimiento.

3.8.3 Garantizar el cumplimiento de las medidas sanitarias por parte de guardias, custodios, administrativos y personas del servicio institucional, mediante las acciones de salud pública, incluyendo información, educación y capacitación sobre la prevención y control de la tuberculosis, así como la dotación de mascarillas quirúrgicas para los sintomáticos respiratorios y de respiradores N-95, para el personal de salud y guardias según corresponda.

3.8.4 Gestionar la disponibilidad de lugares de aislamiento físico adecuados dentro de los establecimientos penitenciarios y carcelarios, de acuerdo con los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis y acatar las orientaciones de la entidad territorial, gestionando igualmente lo pertinente ante la Unidad de Servicios Penitenciarios y Carcelarios (USPEC).

3.8.5 Garantizar las condiciones y medios para el traslado de la PPL, a la prestación de servicios de salud, tanto a nivel intramural, como extramural.

3.8.6 De manera articulada con la USPEC, garantizar la ruta de referencia y contrarreferencia de muestras, así como de la PPL, con síntomas presuntivos o con diagnóstico de tuberculosis.

3.8.7 En caso de PPL, afiliada al Régimen Contributivo, Especial o de Excepción, articularse con la USPEC, para garantizar la derivación oportuna de esta población ante la entidad responsable de brindarle la atención en salud.

3.8.8 Cooperar con el prestador de servicios de salud para el reporte oportuno y veraz de la información programática de la tuberculosis y su reporte a la entidad territorial.

3.8.9 Promover el cumplimiento de las medidas sanitarias por parte de la PPL, personal de custodia y visitantes, como parte de la estrategia del control de la tuberculosis.

3.8.10 Garantizar el acceso del personal de la entidad territorial de salud, para el adecuado y oportuno desarrollo de las actividades de vigilancia en salud pública y del Programa Nacional de Tuberculosis, que impacten favorablemente en el control de la tuberculosis.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

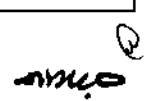
2020 PÁGINA 15 DE 175

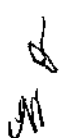
Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- 3.8.11 Requerir al prestador de servicios de salud, la información que permita la adopción de las medidas sanitarias para la prevención y control de la tuberculosis en los establecimientos penitenciarios y carcelarios.
- 3.8.12 Solicitar, consolidar y analizar la información de vigilancia en salud pública de los establecimientos penitenciarios y carcelarios, para la toma de decisiones que afecten o puedan afectar la salud individual o colectiva de la PPL.
- 3.8.13 Cuando se realice confirmación de un caso de tuberculosis en el establecimiento carcelario, el INPEC, en conjunto con el prestador de servicios de salud intramural, definido por la USPEC, deberá reportar la información a la entidad territorial de salud de carácter municipal, quien adelantará el estudio de contactos intramural o extramural, según sea el caso.
- 3.8.14 Verificar que el prestador de servicios de salud intramural, entregue la información necesaria como: formulación, medicación e información actualizada para la continuidad del tratamiento y seguimiento de la PPL con tuberculosis, que sea trasladada o excarcelada e informar a la entidad territorial de salud de la jurisdicción del establecimiento penitenciario o carcelario, la dirección o domicilio exacto, al cual será trasladada la persona afectada.
- 3.8.15 Facilitar el desarrollo de iniciativas de investigación operativa, planteadas por la autoridad sanitaria nacional o territorial, acorde con las prioridades en salud pública.
- 3.8.16 Promover la capacitación de agentes y líderes comunitarios de patios que apoyen las actividades de búsqueda de casos y contactos.
- 3.8.17 Participar en las unidades de análisis de casos especiales de tuberculosis, convocadas por la entidad territorial.

3.9. Unidad de Servicios Penitenciarios y Carcelarios – USPEC

- 3.9.1 Garantizar la implementación del Programa Nacional de Tuberculosis, a través de sus prestadores de servicios de salud, incluyendo la búsqueda de sintomáticos respiratorios en los exámenes médico de ingreso y egreso, al igual que la búsqueda diaria de casos, así como apoyar la búsqueda intramural de los contactos.
- 3.9.2 Garantizar el acceso efectivo y en condiciones de calidad y oportunidad, tanto a las pruebas diagnósticas, como a las muestras y entrega de resultados, según el lineamiento del Programa Nacional de Tuberculosis, en el marco de la contratación que efectúe con su red prestadora.
- 3.9.3 Garantizar los mecanismos de entrega y supervisión del tratamiento antituberculoso en la población a su cargo, así como la vigilancia y notificación de eventuales reacciones adversas a los fármacos, a través de sus prestadores de salud intramurales.
- 3.9.4 Garantizar un sistema de referencia y contrarreferencia para la atención de la PPL con tuberculosis y la remisión de muestras con fines de diagnóstico o control, en coordinación con el INPEC.
- 3.9.5 De manera articulada con el INPEC, garantizar la ruta de referencia y contrarreferencia, de muestras, así como de la PPL, con síntomas presuntivos o con diagnóstico de tuberculosis.
- 3.9.6 En caso de tener PPL afiliada al Régimen Contributivo, Especial o de Excepción, articularse con el INPEC, para garantizar la derivación oportuna de la PPL, ante la entidad responsable de brindarle la atención en salud.
- 3.9.7 Facilitar el desarrollo de iniciativas de investigación operativa, planteadas por la autoridad sanitaria nacional o territorial, acorde con las prioridades en salud pública.







20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 16 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- 3.9.8 Analizar y utilizar la información de la vigilancia para la toma de decisiones que afecten o puedan afectar la salud individual o colectiva de su población, y compartir esta información tanto con la autoridad territorial de salud de la respectiva jurisdicción, como con el Ministerio de Salud y Protección Social.
- 3.9.9 Garantizar las adecuaciones locativas para el aislamiento físico de la PPL, afectada por tuberculosis, en condiciones higiénico sanitarias adecuadas, de acuerdo con los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis.
- 3.9.10 Garantizar la contratación de los servicios de salud sin interrupciones, bajo estándares de calidad y oportunidad; realizar la entrega de mascarillas quirúrgicas a la PPL, sintomática respiratoria, o con diagnóstico de tuberculosis bacilífera, así como la entrega de preservativos para la prevención del VIH de la PPL, afectada por tuberculosis. También debe garantizar la entrega de material educativo, con enfoque diferencial, a toda la PPL.
- 3.9.11 Garantizar que el prestador de servicios de salud, cumpla con las actividades individuales y colectivas y de información, educación y capacitación, orientadas por el Programa Nacional de Tuberculosis.
- 3.9.12 Suministrar la información programática de tuberculosis de la PPL, bajo su custodia, a la entidad territorial de salud, al Ministerio de Salud y Protección Social y al INS, tales como base de casos y contactos de personas con tuberculosis, fichas de notificación epidemiológica, tarjeta individual de tratamiento, metas de captación, formatos de remisión de traslados de personas con tuberculosis a otros establecimientos o a prisión o detención domiciliaria, entre otras, de conformidad con los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis, manteniendo la protección de los datos, de acuerdo con la normativa vigente.
- 3.9.13 Reportar la información necesaria para la continuidad y seguimiento de la PPL, con tratamiento de tuberculosis, que sea trasladada o excarcelada, e informar a la entidad territorial de salud de la jurisdicción del establecimiento penitenciario o carcelario o el domicilio al cual será trasladada la persona afectada.
- 3.9.14 Realizar auditoría para el control, seguimiento y monitoreo del uso de los servicios de salud en el marco del Programa Nacional de Tuberculosis.
- 3.9.15 Garantizar la entrega del tratamiento, a través del prestador de servicios de salud contratado, y la supervisión del mismo, independientemente del aseguramiento a nivel intramural.
- 3.9.16 Realizar articulación con las EAPB, frente a la continuidad de las atenciones de las personas afectadas por tuberculosis en modalidad extramural o excarcelable.

Artículo 4. Reporte de información. Las entidades destinatarias de la presente resolución deberán reportar la información del Programa Nacional de Tuberculosis en cumplimiento del artículo 19 de la Ley 1751 de 2015 y en los términos del Capítulo 9 del anexo técnico "Lineamientos Técnicos y Operativos del Programa Nacional de Tuberculosis", que hace parte integral del presente acto administrativo.

Parágrafo. Las entidades que participen en el flujo y consolidación de la información, serán responsables del cumplimiento del régimen de protección de datos y demás aspectos relacionados con el tratamiento de información que le sea aplicable en el marco de las Leyes 1581 de 2012 y 1712 de 2014, el capítulo 25 del Título 2 del Libro 2 de la Parte 2 del Decreto 1074 de 2015 y las normas que las modifiquen, o sustituyan, en virtud de lo cual, se hacen responsables de la privacidad, seguridad, confidencialidad y veracidad de la información suministrada y de los datos a los cuales tengan acceso.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Artículo 5. Seguimiento y control. La inobservancia de las disposiciones sobre reporte de información del Programa Nacional de Tuberculosis por parte de los obligados a ello, constituye infracción a lo establecido en el artículo 114 de la Ley 1438 de 2011 y dará lugar a las sanciones descritas en el artículo 116 ibídem, por parte de los órganos y entes de control respectivos, así como a las previstas en el artículo 130 de la Ley 1438 de 2011, modificado por el artículo 3 de la Ley 1949 de 2019.

Artículo 6. Vigencias y derogatorias. La presente resolución rige a partir de la fecha de su publicación, deroga parcialmente la Circular 058 de 2009, en lo que respecta a las acciones programáticas de prevención y control de la tuberculosis, y deroga las Circulares 001 de 2013, 007 de 2015 y 055 de 2016.

PUBLÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

20 FEB 2020

IVÁN DARÍO GONZÁLEZ ORTIZ
Ministro de Salud y Protección Social (E)

Aprobó: Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios
Directora de Promoción y Prevención
Directora Jurídica

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 18 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

LINEAMIENTOS TÉCNICOS Y OPERATIVOS DEL PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

TABLA DE CONTENIDO

	Página
PRESENTACIÓN	26
CAPÍTULO 1. DEFINICIONES PROGRAMÁTICAS	29
1.1 Definiciones de sintomático respiratorio	29
1.2 Definición de tuberculosis presuntiva	29
1.3 Definiciones de caso de tuberculosis	30
1.4 Clasificación de los casos diagnosticados de tuberculosis	30
1.4.1 Clasificación basada en la localización anatómica de la enfermedad	30
1.4.2 Clasificación basada en la historia de tratamiento previo de tuberculosis	31
1.4.3 Clasificación basada en el estado de la prueba para VIH	31
1.4.4 Clasificación basada en la resistencia a medicamentos	32
1.4.5 Clasificación basada en el resultado del tratamiento	33
1.5 Caso de tuberculosis descartado	35
CAPÍTULO 2. CAPTACIÓN DE SINTOMÁTICOS RESPIRATORIOS	36
2.1 Grupos de riesgo a considerar para el mejoramiento de la búsqueda activa institucional y comunitaria de personas sintomáticas respiratorias	37
2.2 Búsqueda activa de sintomáticos respiratorios en contactos de personas afectadas por tuberculosis	38
2.3 Búsqueda activa de poblaciones en riesgo de tuberculosis a nivel comunitario	40
2.4 Búsqueda activa institucional	41
2.5 Responsabilidades de los agentes del sistema de salud frente al cumplimiento de los algoritmos diagnósticos	42
2.6 Búsqueda activa de sintomáticos respiratorios en personas que viven con VIH (PVV)	47
2.7 Búsqueda activa de casos de tuberculosis en personas privadas de la libertad (PPL)	48
CAPÍTULO 3. DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS	50
3.1 Criterio microbiológico	50
3.2 Criterio clínico	55
3.2.1 Radiografía de tórax y otros estudios imagenológicos	56
3.2.2 Nexo epidemiológico	56
3.2.3 Estudio histopatológico	56

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

3.2.4 Prueba de tuberculina.....	57
3.2.5 Ensayo de liberación de interferón.....	58
3.2.6 Adenosina deaminasa (ADA).....	58
3.3 Algoritmos diagnósticos de tuberculosis activa pulmonar	58
3.3.1 Criterios diagnósticos de tuberculosis activa pulmonar en población general sin compromiso del estado inmunológico.....	59
3.3.2 Criterios diagnósticos de tuberculosis activa pulmonar en poblaciones vulnerables	59
3.3.3 Criterios diagnósticos de tuberculosis activa pulmonar en personas con enfermedades o tratamientos inmunosupresores.....	60
3.3.4 Criterios para el diagnóstico de tuberculosis en menores de 15 años.....	61
3.4 Recomendaciones según los resultados de las pruebas diagnósticas y su correlación	62
CAPÍTULO 4. DIRECTRICES Y RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA ACTIVA	66
4.1. Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis en adultos con enfermedad tuberculosa activa sensible:.....	68
4.2 Manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos	69
4.3. Directrices y recomendaciones para el tratamiento de niños, niñas y adolescentes con enfermedad tuberculosa activa sensible	71
4.4 Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis en personas que viven con el VIH (PVV)	72
4.5 Manejo terapéutico de la tuberculosis activa sensible en otras situaciones clínicas	74
4.6 Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa farmacorresistente.....	78
4.6.1 Tratamiento de casos de tuberculosis resistente a la isoniacida con sensibilidad conocida a la rifampicina	79
4.6.2 Tratamiento de casos de tuberculosis MDR/RR.....	79
4.6.3 Tratamiento de casos de tuberculosis resistente a cualquier fluoroquinolona o al menos un medicamento inyectable de segunda línea y casos de tuberculosis XDR.....	81
CAPÍTULO 5. DIRECTRICES Y RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE	82
5.1 Grupos prioritarios para la búsqueda de infección tuberculosa latente	82
5.2 Diagnóstico de la infección tuberculosa latente.....	83
5.3 Diagnóstico de la infección tuberculosa latente en PVV.....	84
5.4 Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la infección tuberculosa latente (quimioprofilaxis)	85

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

CAPÍTULO 6. ACTIVIDADES COLABORATIVAS TB/VIH.....	87
6.1 Coordinación de las actividades colaborativas TB/VIH	87
6.2 Actividades para la reducción de la carga de tuberculosis en PVV	87
6.3 Actividades para la reducción de la carga de VIH en personas con tuberculosis	88
CAPÍTULO 7. ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO A LAS PERSONAS EN TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS SENSIBLE Y FARMACORRESISTENTE.....	91
7.1 Apoyo Social.....	94
7.2 Investigación epidemiológica de campo.....	94
7.3 Consideraciones para el seguimiento del tratamiento de tuberculosis sensible adultos.....	95
7.4 Comités regionales de evaluación de casos especiales de tuberculosis (CERCET).....	96
7.5 Seguimiento de personas afectadas por tuberculosis en centros penitenciarios.....	97
CAPÍTULO 8. ENFOQUES Y ESTRATEGIAS TRANSVERSALES DEL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS	100
8.1 Enfoques del Programa Nacional de Tuberculosis.....	106
8.2 Integración de actividades comunitarias de lucha contra la tuberculosis- Engage TB.....	109
8.3 Información, educación y comunicación para la salud	111
8.4 Acciones colaborativas tuberculosis y exposición al tabaco.....	113
8.5 Atención a migrantes afectados por tuberculosis	114
8.6 Atención a población en condición o situación de habitabilidad en calle.	115
8.7 Control de infecciones en tuberculosis.....	116
8.7.1 Etiqueta de tos.....	117
8.7.2 Higiene de manos	117
8.7.3 Aislamiento.....	117
8.7.4 Minimizar tiempos en servicios de salud.....	118
8.7.5 Medidas de control administrativo y gerencial.....	119
8.7.6 Medidas de control ambiental	120
8.7.7 Medidas de protección personal	122
8.8 Monitoreo de tuberculosis latente y tuberculosis activa en trabajadores de la salud.....	124
8.9 Vacuna antituberculosa (BCG)	125
8.10 Gestión de medicamentos	126
CAPÍTULO 9. SISTEMA DE INFORMACIÓN DEL PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS	128
9.1 Insumos del sistema de información para la gestión del Programa Nacional de TB.....	129
9.2 Información de seguimiento a personas afectadas por tuberculosis y sus contactos	129

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 SDE 2020

2020 PÁGINA 21 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

9.2.1 Vigilancia en salud pública.....	131
9.2.2 Vigilancia por laboratorio.....	131
9.2.3 Farmacovigilancia	131
9.3 Gestión de transferencias nacionales	131
9.4 Participación comunitaria.....	131
9.5 Gestión de medicamentos	132
9.6 Programas de asistencia y protección social.....	132
9.7 Investigación e innovación.....	132
9.8 Información de costos catastróficos	132
9.9 Generación de capacidades	133
9.10 Carácter confidencial de la información.....	133
9.11 Obligatoriedad del reporte de información	133
9.12 Complementariedad de las fuentes	133

CAPÍTULO 10. RESPONSABILIDADES DE LOS TRABAJADORES DE LA SALUD FRENTE AL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS..... 134

ANEXOS

	Página
ANEXO 1. Algoritmos de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa	141
ANEXO 2. Algoritmos de diagnóstico de la tuberculosis latente	146
ANEXO 3. Algoritmo de decisiones según los resultados microbiológicos del segundo mes en el seguimiento de la tuberculosis pulmonar bacteriológicamente confirmada.	149
ANEXO 4. Esquemas terapéuticos recomendados para la enfermedad tuberculosa activa y la infección tuberculosa latente	150
ANEXO 5. Instrumento psicosocial para la identificación de factores de riesgo de no adherencia al tratamiento antituberculoso	166
ANEXO 6. Derechos y deberes de las personas afectadas por la tuberculosis.....	168
ANEXO 7. Recomendaciones para el hogar	172
ANEXO 8. Recomendaciones para la persona afectada.....	173
ANEXO 9 Códigos CUPS	174

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 22 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

TABLAS UTILIZADAS

	Página
Tabla 1. Definiciones programáticas de sintomático respiratorio.....	29
Tabla 2. Resultados del tratamiento de personas afectadas por tuberculosis sensible.....	33
Tabla 3. Resultados del tratamiento de personas afectadas por tuberculosis RR/MDR/XDR que recibieron medicamentos de segunda línea.....	34
Tabla 4. Grupos priorizados para la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios	37
Tabla 5. Ejemplo de programación de sintomáticos respiratorios a nivel comunitario.....	41
Tabla 6. Ejemplo para programación de sintomáticos respiratorios en las IPS	42
Tabla 7. Elementos básicos para la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios.....	49
Tabla 8. Puntos de corte e interpretación de la prueba de tuberculina según tipo de población.....	57
Tabla 9. Recomendaciones según los resultados de las pruebas diagnósticas en personas sin antecedentes de enfermedades o tratamientos inmunosupresores	62
Tabla 10. Recomendaciones según los resultados de las pruebas diagnósticas en personas con enfermedades o tratamientos inmunosupresores o en condiciones de vulnerabilidad	63
Tabla 11. Recomendaciones según los resultados de las pruebas diagnósticas en los menores de 15 años.....	64
Tabla 12. Inicio escalonado de tratamiento tras suspensión por hepatotoxicidad	70
Tabla 13. Medicamentos antirretrovirales para tratamiento del VIH en pacientes con TB.....	73
Tabla 14. Criterios de evaluación de la severidad de la enfermedad hepática.....	76
Tabla 15. Manejo medicamentoso en personas con enfermedad hepática y tuberculosis	77
Tabla 16. Esquema de manejo de la tuberculosis en pacientes con insuficiencia renal, de acuerdo con los niveles de depuración de creatinina	77
Tabla 17. Abordaje programático de la tuberculosis latente en personas que viven con VIH en Colombia	85
Tabla 18. Exámenes de ingreso al programa de VIH.....	88
Tabla 19. Seguimiento de personas afectadas por tuberculosis sensible y farmacorresistente	91
Tabla 20. Clasificación resumida de casos especiales de tuberculosis.....	96
Tabla 21. Contacto de los Comités de Evaluación Regionales de Casos Especiales de Tuberculosis	97
Tabla 22. Área de influencia de los comités de evaluación de casos especiales de TB.....	97
Tabla 23. Clasificación del riesgo de exposición de los trabajadores de la salud	120
Tabla 24. Recomendaciones de recambio de aire	122
Tabla 25. Recomendaciones para aplicación de PPD, según criterio de riesgo en trabajadores de la salud	124
Tabla 26. Dosis recomendadas de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis activa en adultos y niños o niñas con peso mayor o igual a 25 kg	150
Tabla 27. Dosis recomendadas de medicamentos para uso diario en el tratamiento de la tuberculosis activa en niños o niñas con peso menor a 25kg.....	150
Tabla 28. Esquema de tratamiento de la tuberculosis activa en adultos y niños o niñas con peso mayor a 25 kg, usando la dosis fija combinada de RHZE 150/75/400/275mg y RH 150/75mg.....	151
Tabla 29. Esquema de tratamiento de la tuberculosis activa en niños o niñas con peso menor a 25 kg, usando la dosis fija combinada (RHZ 75/50/150mg y RH 75/50mg). Presentaciones dispersables	151

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Tabla 30. Duración de la segunda fase en condiciones particulares de tuberculosis activa, sensible	154
Tabla 31. Recomendaciones para el tratamiento de casos con monorresistencia o polirresistencia que incluya la isoniacida y sea sensible a la rifampicina*	155
Tabla 32. Clasificación de los medicamentos utilizados en los esquemas de tratamiento largos para la tuberculosis multidrogorresistente y resistente a la rifampicina	158
Tabla 33. Dosis diarias de medicamentos en los esquemas recomendados para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente y resistente a la rifampicina	159
Tabla 34. Dosis de medicamentos recomendados para los esquemas de tratamiento para la tuberculosis latente	164

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Momentos de la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios en contactos, según tipo de tuberculosis	39
Figura 2. Dirección de la ventilación y ubicación del puesto de trabajo en las áreas de atención de personas con diagnóstico de tuberculosis	122
Figura 3. Insumos de información para la gestión del Programa Nacional de TB	123

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE 2020

2020 PÁGINA 24 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ADA	Adenosina deaminasa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
APGAR	<i>Adaptation, Parnership, Growth, Affection and Resolve</i> . Cuestionario de evaluación de la funcionalidad familiar.
ARL	Administradora de riesgos laborales
ASSIST	<i>Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test</i> . Prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias psicoactivas
ASIS	Análisis de situación de salud
AUDIT	<i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i> . Prueba de identificación de trastornos relacionados con el consumo de alcohol
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> . Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades
CERCET	Comité Regional de Evaluación de Casos Especiales de Tuberculosis
CENCET	Comité Nacional de Evaluación de Casos Especiales de Tuberculosis
CUPS	Clasificación Única de Procedimientos en Salud
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
DFC	Dosis fija combinada
DTS	Direcciones territoriales de salud
E	Etambutol
ET	Entidades Territoriales
EAPB	Entidad Administradora de Planes de Beneficios en Salud
EPS	Entidad Promotora de Salud
ESE	Empresa Social del Estado
H	Isoniacida
RH	Compuesto biconjugado de Rifampicina e Isoniacida
RHZE	Compuesto tetra conjugado de Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida y Etambutol
IGRA	<i>Interferón gamma release assay</i> . Ensayo de liberación de interferón gamma
INPEC	Instituto Nacional Penitenciario y Carcelario
INS	Instituto Nacional de Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IPS	Institución Prestadora de Servicios de Salud
LAM-LF	Prueba de Lipoarabinomanano en flujo urinario lateral
LSP	Laboratorio de Salud Pública
LNR	Laboratorio Nacional de Referencia
MAITE	Modelo de Acción Integral Territorial
MIPRES	Herramienta tecnológica que permite a los profesionales de salud reportar la prescripción de tecnologías en salud no financiadas con recursos de la UPC o servicios complementarios.
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NARP	Comunidades negras, afrocolombianas, raizales y palanqueras
OIT	Organización Internacional del Trabajo
OMS/WHO	Organización Mundial de la Salud/ World Health Organization

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

OPS	Organización Panamericana de la Salud
PA	Radiografía de tórax en proyección Posterior- Anterior.
PAIS	Política de Atención Integral en Salud
PDSP	Plan Decenal de Salud Pública
PIC	Plan de Salud Pública de Intervenciones Colectivas
PNT	Programa Nacional de Tuberculosis
PPD	Derivado Proteico Purificado
PPL	Población Privada de la Libertad
PSF	Pruebas de Sensibilidad a Fármacos
PVV	Persona que vive con VIH
R	Rifampicina
RAH	Recambios de aire por hora
RQC	<i>Reporting Questionnaire for Children</i> . Cuestionario de reporte para niños (tamizaje en salud mental)
RNL	Red Nacional de Laboratorios
RxTx	Radiografía de Tórax
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SISPI	Sistema Indígena de Salud Propia e Intercultural
SISPRO	Sistema Integral de Información de la Protección Social
SIVIGILA	Sistema de Vigilancia en Salud Pública
SRQ	<i>Self Reporting Questionnaire</i> . Cuestionario de evaluación de síntomas para adolescentes, jóvenes y adultos (tamizaje en salud mental)
TAR	Tratamiento Anti Retroviral
TB	Tuberculosis
TB/VIH	Coinfección tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana
TBMDR	Tuberculosis Multidrogorresistente
TBRR	Tuberculosis resistente a la Rifampicina
TBXDR	Tuberculosis Extensamente Resistente
TDO	Tratamiento Directamente Observado
UPC	Unidad de Pago por Capitación
USPEC	Unidad de Servicios Penitenciarios y Carcelarios
VIH	Virus de la inmunodeficiencia Humana
TBXDR	Tuberculosis Extensamente Drogorresistente
Z	Pirazinamida

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

PRESENTACIÓN

La tuberculosis es una de las diez (10) principales causas de mortalidad en el mundo; de acuerdo con el reporte global de casos de la Organización Mundial de la Salud -OMS, se estima que en el 2018 causó cerca de 10 millones de enfermos y 1.2 millones de muertes. Así mismo, se destacan más de 251 mil fallecimientos por tuberculosis en personas afectadas por el VIH/SIDA a nivel global¹. En Colombia se reportaron en el año 2018, 14.420 casos de tuberculosis con una incidencia de 26.7 casos por cada 100 mil habitantes, constituyéndose en el quinto país de Las Américas con mayor carga de la enfermedad². En el país, la tuberculosis afecta principalmente a los hombres en un 65.8%, comparado con un 34.2% en mujeres y se concentra en población adulta laboralmente activa, con edades comprendidas entre los 29 a 59 años, en quienes se diagnostica cerca del 46% de los casos. En cuanto a la mortalidad por tuberculosis, el país, reporta un estimado de mil muertes anuales, con una tasa de 2.0 muertes por 100 mil habitantes, constituyéndose en un evento prioritario y de relevancia importante para la salud pública³.

Se considera que la mayoría de las muertes por tuberculosis podrían haberse evitado con un diagnóstico y tratamiento oportuno desde la atención primaria en salud, así como también, mediante el abordaje de los determinantes sociales de la salud. Si bien, esta enfermedad puede ocurrir en cualquier persona, se destaca que en el contexto del país, existe una afectación importante de personas pertenecientes a grupos poblacionales en estado de vulnerabilidad social y económica, lo cual implica la necesidad de planificar las intervenciones de atención integral en salud centradas en las personas y sus necesidades, y garantizar el abordaje integral de factores como la desnutrición, la infección por VIH, el consumo de sustancias psicoactivas, el tabaquismo, las limitadas condiciones de vivienda y las barreras de acceso a los servicios de salud, que pueden afrontar las personas afectadas por esta enfermedad.

El control efectivo de la tuberculosis protege a la comunidad, a las personas y sus familias pero también, a los trabajadores del sector salud, para lo cual el Programa Nacional de Tuberculosis presenta los lineamientos técnico operativos, dirigidos a todos los colombianos en los diferentes entornos y ámbitos del territorio nacional, con el propósito de que se garantice desde la Ruta de Promoción y Mantenimiento de la Salud⁴, las acciones del Plan de Intervenciones Colectivas y de los Planes de Beneficio en Salud, para la captación temprana de las personas sintomáticas respiratorias en las diferentes etapas del curso de vida, para su diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación integral y oportuna.

El abordaje de la tuberculosis requiere de un compromiso intersectorial acorde con lo dispuesto en el marco de la Ley Estatutaria (Ley 1751 de 2015) que garantice el derecho a la salud de la población en todo el territorio nacional, con acciones de promoción de la salud y la prevención de la enfermedad, afectando positivamente los determinantes sociales, mediante la gestión de la salud individual y colectiva. Todos los agentes del sistema de salud, deben garantizar la gestión del riesgo individual y colectivo, con un enfoque diferencial étnico, territorial, poblacional, por curso de vida y de discapacidad, fomentando el autocuidado y velando por la disponibilidad de acceso a tecnologías modernas y eficaces que facilitan un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado para que las personas puedan recobrar su salud.

¹ World Health Organization. TB Global Report 2019. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

² Ministerio de Salud y Protección Social. Programa Nacional de Tuberculosis, informe de casos y actividades año 2018* datos preliminares. Incidencia calculada con casos reportados al Programa Nacional de Tuberculosis, según lo definido en el Plan Nacional de Monitoreo y Evaluación.

³ Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Casos de mortalidad fallecidos por tuberculosis. Datos preliminares del Año 2018.

⁴ Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3280 de 2018, modificada por la Resolución 276 de 2019. Colombia. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-276-de-2019.pdf>

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 000227 DE

2020 PÁGINA 27 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

De igual forma, la sociedad civil organizada ha tenido y tiene un papel fundamental para avanzar en la garantía de los derechos de las personas afectadas con tuberculosis y sus familias en Colombia; por lo tanto, deben ser agentes reconocidos por las Entidades Territoriales y otros agentes del sistema, para unir esfuerzos y establecer alianzas, que permitan avanzar hacia una atención integral que vaya más allá de la medicalización y trascienda hacia el reconocimiento y abordaje de otras necesidades de protección, equidad e inclusión social.

Con esta visión Colombia trazó el Plan Estratégico Hacia el Fin de la Tuberculosis, 2016-2025,⁵ en el cual se plasman las estrategias necesarias para el logro de las metas de prevención y control de la tuberculosis tendientes a su eliminación, y con ello se pretende contribuir a las metas de los Objetivos de Desarrollo Sostenible⁶ para poner fin a la epidemia global de tuberculosis al año 2035. De igual forma, se plantea una visión de reducción progresiva de la incidencia, la mortalidad y de los costos catastróficos por causa de esta enfermedad, mitigando la carga económica y social que puede generar en las personas y sus familias, a través de la planeación, ejecución, monitoreo y evaluación de acciones en salud pública, articuladas e integradas, intra e intersectoriales.

Por lo anterior, el Programa Nacional de Tuberculosis, teniendo como marco el Plan Estratégico Hacia el Fin de la Tuberculosis en Colombia, 2016-2025 y alineado con el Plan Decenal de Salud Pública (PDSP) 2012 – 2021⁷ adopta las recomendaciones internacionales de la Organización Mundial de la Salud, del Comité Nacional Asesor de Tuberculosis, de las sociedades científicas y de los expertos clínicos nacionales e internacionales y establece el siguiente lineamiento en el cual se definen las intervenciones poblacionales, colectivas e individuales para la prevención y el control de la tuberculosis en el país.

Estos lineamientos están estructurados en 10 capítulos, en los cuales están plasmados los aspectos relacionados con las definiciones operativas, la captación de sintomáticos respiratorios, el diagnóstico, el tratamiento de la tuberculosis activa, sensible y farmacorresistente, la quimioprofilaxis en los grupos priorizados para la tuberculosis latente, las actividades colaborativas frente a la coinfección TB/VIH, las actividades de seguimiento de las personas afectadas por la enfermedad, las estrategias transversales, el enfoque del Programa Nacional de Tuberculosis, los componentes del sistema de información del Programa y lo relacionado con las responsabilidades de los diferentes agentes del Sistema de Salud.

Los presentes lineamientos marcan un hito importante para la prevención y control de la tuberculosis en Colombia y con ellos se busca avanzar hacia el cumplimiento de la estrategia mundial Fin a la Tuberculosis, mediante la implementación de nuevos algoritmos y esquemas de tratamiento que garanticen una atención integral con acciones costo/efectivas centradas en las personas afectadas.

Los contenidos para la operación de los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis se desarrollan de la siguiente manera:

- Algoritmos de diagnóstico para los diferentes grupos poblacionales, tanto para la enfermedad como para la infección tuberculosa latente.

⁵Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Estratégico Hacia el Fin de la Tuberculosis, 2016-2025. Colombia. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/Plan-estrategico-fin-tuberculosis-colombia-2016-2025.pdf>

⁶Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>

⁷Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública (PDSP) 2012 – 2021. Colombia. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/PDSP.pdf>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- Esquemas de tratamiento para la tuberculosis sensible, farmacorresistente y la infección tuberculosa latente.
- Recomendaciones para el manejo de la tuberculosis en situaciones clínicas especiales.
- Un instrumento psicosocial para la identificación de factores de riesgo de no adherencia al tratamiento.
- La declaración de derechos y deberes de las personas afectadas por tuberculosis, adoptada en julio de 2019 por la Asociación Stop TB Partnership, que debe leerse en correspondencia con el artículo 10 de la Ley 1751 de 2015, relativo a los derechos y deberes de las personas frente al sistema de salud. Esta declaración constituye un avance significativo para la protección integral de las personas afectadas por este padecimiento.
- Obligaciones y actividades a desarrollar por cada uno de los agentes del sistema de salud acordes a sus competencias de ley.
- Las recomendaciones para los hogares de personas afectadas por tuberculosis,
- Lista de los principales códigos CUPS vigentes, los cuales serán actualizados anualmente de acuerdo con la normatividad.

Estos lineamientos son de obligatorio cumplimiento y están dirigidos a todos los agentes del Sistema General de Seguridad Social de Salud y demás entidades que realizan acciones en salud para la población residente en el territorio nacional.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

CAPÍTULO 1. DEFINICIONES PROGRAMÁTICAS

1.1 Definiciones de sintomático respiratorio.

La captación de sintomáticos respiratorios es una actividad fundamental para lograr la detección oportuna de la tuberculosis en los entornos hogar, institucional, educativo, laboral y comunitario. Dadas las particularidades inmunológicas de los individuos, así como las brechas en la accesibilidad a los servicios de salud, estas definiciones programáticas deberán ser aplicadas en el marco de la gestión individual y colectiva de los riesgos en salud, tal y como se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Definiciones programáticas de sintomático respiratorio

Población General	Personas con VIH o inmunosupresión	Poblaciones vulnerables	Niños y niñas menores de 15 años
En población general, se considerará sintomático respiratorio a toda persona que presente tos y expectoración por más de 15 días ⁸ . Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis pueden variar según la edad, el estado inmunológico, la presencia de comorbilidades y el órgano afectado, por lo cual, el profesional de medicina podrá definir la presunción de la enfermedad frente a una tos persistente sin expectoración.	En personas que viven con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) o que presenten patologías o tratamientos inmunosupresores, se considerará sintomático respiratorio a quien presente tos con o sin expectoración, fiebre, pérdida de peso, o sudoración nocturna, de cualquier tiempo de duración.	En privados de la libertad, grupos étnicos, habitantes de calle, migrantes, trabajadores de la salud, población rural o rural dispersa el criterio será tos y expectoración por más de 15 días; sin embargo, cuando exista difícil acceso a la atención en salud, podrá tomarse un tiempo menor a 15 días cuando exista presunción de la enfermedad. Para contactos de personas afectadas por tuberculosis, se tomará como criterio tos y expectoración de 1 o más días de duración ^{9,10} .	En los niños y niñas, los síntomas clínicos más relevantes para sospechar tuberculosis son tos con o sin expectoración por más de 15 días, fiebre mayor de > 8 días, pérdida o no ganancia de peso en los tres meses precedentes, disminución del nivel de actividad o juego, e historia de contacto con un adulto con tuberculosis.

1.2 Definición de tuberculosis presuntiva

Se refiere a una persona con síntomas o signos sugestivos de tuberculosis identificados a partir de una valoración médica. Corresponde a los casos conocidos anteriormente como con sospecha de tuberculosis.¹¹ Aunque bajo este término se incluyen quienes cumplen el criterio de sintomático

⁸ Ministerio de Salud y Protección Social – Organización Internacional para las Migraciones. Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/plan-monitoreo-evaluacion-tuberculosis.pdf>

⁹ Caminero JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Francia. 2003. Consultado el 12 de junio de 2018. Disponible en: https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/spanish/pub_guia_medicos_especialistas_spa.pdf "El mayor riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa en una persona son los dos primeros años de adquirida la infección por M. tuberculosis". Caminero JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Francia. 2003. Consultado el 12 de junio de 2018. Disponible en: https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/spanish/pub_guia_medicos_especialistas_spa.pdf

¹⁰ Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Centro Nacional para la Prevención de VIH/ Sida, Hepatitis Virales, ETS y Tuberculosis. División de la eliminación de la tuberculosis. Investigaciones de contactos de tuberculosis, Atlanta, Georgia, 2014. Disponible en:

<https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/guides/ssmodules/spanishssmodule8.pdf> "Se considera contacto a toda persona expuesta a un caso con la enfermedad de tuberculosis infecciosa. Este término puede incluir a familiares, compañeros de habitación o de vivienda, amigos cercanos, compañeros de trabajo, compañeros de clase y otros".

¹¹ World Health Organization (WHO). Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013. (Updated December 2014). Génova, 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

respiratorio, el profesional de la medicina podrá definir la presunción de la enfermedad fundamentado en síntomas o signos como fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, astenia, adinamia u otras manifestaciones sugestivas, así no se cumplan los criterios de una persona sintomática respiratoria.

En los adultos mayores de 65 años, los síntomas de tuberculosis pueden ser muy inespecíficos, tales como fiebre persistente de origen desconocido.

1.3 Definiciones de caso de tuberculosis

Caso de tuberculosis bacteriológicamente confirmado: es aquel caso que se configura por el resultado positivo para alguna de las pruebas de laboratorio como baciloscopia (coloración directa de la muestra), cultivo en medio líquido o prueba molecular.

Caso de tuberculosis clínicamente diagnosticado: es aquel caso diagnosticado por un profesional de la medicina, quien ha decidido darle un ciclo completo de tratamiento antituberculoso, con pruebas bacteriológicas negativas. Esta definición incluye casos diagnosticados sobre la base de un cuadro clínico sugestivo acompañado de anomalías en exámenes radiográficos (radiografía simple o tomografía), o histopatología sugestiva o nexo epidemiológico (contacto con un caso de tuberculosis confirmado) y en el cual no se tuvo o no fue posible la confirmación bacteriológica.

Si alguno de los casos diagnosticados por la clínica, posteriormente resulta ser bacteriológicamente positivo (antes o después de iniciar el tratamiento), debe ser reclasificado como un caso de tuberculosis bacteriológicamente confirmado.

Todos los casos de tuberculosis, bacteriológicamente confirmados o clínicamente diagnosticados, deben ser registrados en el sistema de información del Programa Nacional de Tuberculosis, independientemente de si inicia o no tratamiento y deben ser notificados al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA).¹²

1.4 Clasificación de los casos diagnosticados de tuberculosis

Los casos bacteriológicamente confirmados o clínicamente diagnosticados de tuberculosis se clasifican según los siguientes criterios⁸:

- Localización anatómica de la enfermedad.
- Historia de tratamiento previo.
- Estado serológico con respecto al VIH.
- Perfil de resistencia a los medicamentos antituberculosos.
- Resultado del tratamiento antituberculoso.

1.4.1 Clasificación basada en la localización anatómica de la enfermedad

Tuberculosis pulmonar: se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis, que afecta el parénquima pulmonar o el árbol faringotraqueobronquial. La tuberculosis laringea y la miliar se deben clasificar como tuberculosis pulmonar.

¹² Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública - Tuberculosis. Colombia. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Direcciones/Vigilancia/Paginas/SIVIGILA.aspx>

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Tuberculosis extrapulmonar: se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis, que afecta otros órganos que no sean los pulmones; por ejemplo, la pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges. Las linfadenopatías tuberculosas intratorácicas (mediastinales o hiliares) o el derrame pleural causado por la tuberculosis sin alteraciones radiográficas de los pulmones, configuran un caso de tuberculosis extrapulmonar.

Si una persona presenta tuberculosis pulmonar y extrapulmonar debe notificarse e ingresarse al Programa, como un caso de tuberculosis pulmonar.

1.4.2 Clasificación basada en la historia de tratamiento previo de tuberculosis

Caso nuevo: aquel que nunca ha sido tratado por tuberculosis o que ha recibido medicamentos antituberculosos por menos de un mes.

Caso previamente tratado: persona que ha recibido un mes o más de tratamiento con medicamentos antituberculosos en el pasado. Se clasifica además por el resultado de su más reciente ciclo de tratamiento, de la siguiente manera:

- **Reingreso tras recaída:** persona que ha sido previamente tratada por tuberculosis, fue declarada como *curada* o con *tratamiento terminado* al final de su último ciclo de tratamiento y ahora se le diagnostica con un episodio recurrente de tuberculosis (ya sea una verdadera recaída o un nuevo episodio de tuberculosis causado por reinfección).¹³
- **Reingreso tras fracaso:** persona previamente tratada por tuberculosis, cuyo tratamiento fracasó, evidenciado mediante un resultado de baciloscopia o cultivo de esputo positivo en el cuarto mes, o posterior, durante el tratamiento (ver definición de fracaso, en las tablas 2 y 3 del presente lineamiento).
- **Recuperado tras pérdida de seguimiento:** persona que había sido tratada previamente por tuberculosis y fue declarada como pérdida en el seguimiento realizado al final de su tratamiento más reciente y reingresa nuevamente al Programa.
- **Otros casos previamente tratados:** son aquellos que han sido previamente tratados por tuberculosis, pero cuyo resultado después del tratamiento más reciente es desconocido o no se ha documentado.

1.4.3 Clasificación basada en el estado de la prueba para VIH

Persona con tuberculosis y VIH: se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis y que tiene un resultado positivo de la prueba del VIH realizado al momento del diagnóstico de tuberculosis, o que reporta evidencia documentada de atención en un programa de VIH o de tener confirmado el diagnóstico de VIH (por ejemplo, estar reportado en la base histórica de VIH del SIVIGILA o como persona que vive con VIH en la Cuenta de Alto Costo - VIH).

Persona con tuberculosis y sin VIH: se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis y que tiene un resultado negativo de la prueba de VIH realizada al momento del diagnóstico de la tuberculosis. Cualquier persona con tuberculosis y sin VIH que posteriormente se encuentra que tiene VIH, debe ser reclasificada en el Programa y debe actualizarse su condición en el SIVIGILA.

¹³ En los casos con recaídas tempranas se deberá evaluar la necesidad de ajustar la condición de egreso en el anterior de tratamiento si realmente correspondió a un caso curado o tratamiento terminado.

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Persona con tuberculosis y estado de VIH desconocido: se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis que no tiene ningún resultado de la prueba de VIH, y no hay otra evidencia documentada de atención en un programa de VIH o de que se le hubiese confirmado el diagnóstico con anterioridad al evento de tuberculosis. Si posteriormente se determina el estado de VIH de la persona, esta debe ser reclasificada en los registros del programa y realizar actualización en el SIVIGILA. Se incluyen en esta categoría las personas que fallecieron antes de realizarse la prueba de VIH o cuando existe un disentimiento informado de la realización del examen para VIH.

1.4.4 Clasificación basada en la resistencia a medicamentos

Monorresistencia: resistencia a solo un medicamento antituberculoso de primera línea.

Polirresistencia: resistencia a más de un medicamento antituberculoso de primera línea (que no sea isoniacida y rifampicina a la vez).

Multidrogorresistencia (TBMDR): resistencia in vitro a isoniacida y rifampicina simultáneamente o combinada con otros fármacos antituberculosos.

Extensamente resistente (TBXDR): es un caso con multidrogorresistencia, que es resistente a una fluoroquinolona y al menos a uno de los medicamentos inyectables de segunda línea.¹⁴ Esta definición operará en el Programa hasta que la OMS lo defina, dada la supresión de los medicamentos inyectables del esquema de manejo.

Resistencia a la rifampicina (TBRR): incluye cualquier resistencia a la rifampicina, detectada utilizando métodos fenotípicos y genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos antituberculosos, es decir, puede ser un caso de monorresistencia, polirresistencia, multidrogorresistencia o extensamente resistente.

Estas categorías no son todas mutuamente excluyentes. Un caso clasificado como tuberculosis resistente a la rifampicina (TBRR), por ejemplo, puede ser una tuberculosis resistente tanto a la isoniacida como a la rifampicina (TBMDR) y, además, puede ser resistente a una fluoroquinolona y a un medicamento inyectable de segunda línea (TBXDR).

En caso de monorresistencia a isoniacida o rifampicina o de resistencia a ambos medicamentos, se deben realizar pruebas de sensibilidad a fármacos de segunda línea, y en caso de detectarse resistencia deberá enviarse el cultivo positivo al LNR del INS para vigilancia de la resistencia. Además de las pruebas fenotípicas, en estos casos, debe procesarse al comienzo del tratamiento una prueba molecular para fármacos de segunda línea. Se debe reclasificar la tuberculosis de conformidad con los resultados del perfil de resistencia que se obtenga con las pruebas genotípicas o fenotípicas que se realicen durante el seguimiento del tratamiento de la persona afectada.

A pesar de que las definiciones actuales de monorresistencia y polirresistencia se limitan a fármacos de primera línea, la frecuente necesidad de diseñar esquemas de medicamentos individualizados requiere clasificar a las personas afectadas por tuberculosis según los patrones de resistencia de las cepas del *Mycobacterium tuberculosis* a las fluoroquinolonas y a otros

¹⁴ La definición hace referencia a capreomicina, kanamicina y amikacina. Los casos de tuberculosis con multidrogorresistencia que son resistentes solo a una fluoroquinolona o un medicamento inyectable de segunda línea, son conocidos como tuberculosis pre – XDR. Dadas las recientes recomendaciones internacionales de la OMS desaconsejando el uso de estos medicamentos inyectables, esta clasificación de TBXDR podría modificarse.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

medicamentos antituberculosos de segunda línea para los cuales haya disponibilidad de pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF). Estas pruebas serán las controladas por Instituto Nacional de Salud, teniendo en cuenta las orientaciones de la OMS.¹⁵

1.4.5 Clasificación basada en el resultado del tratamiento

Para clasificar a las personas afectadas por tuberculosis bacteriológicamente confirmada, según el resultado del tratamiento, se definen dos grupos:

- Personas tratadas por tuberculosis sensible a los medicamentos.
- Personas tratadas para tuberculosis con medicamentos de segunda línea, bien sea tuberculosis TBMDR, TBRR o TBXDR.

Los dos grupos son mutuamente excluyentes. Toda persona con diagnóstico de tuberculosis sensible se evalúa de manera independiente a la cohorte de tuberculosis farmacorresistente. Esto significa que el registro estándar de tuberculosis y el registro de tratamiento de tuberculosis farmacorresistente con medicamentos de segunda línea, deben ser manejados de manera independiente para garantizar el análisis correcto de los resultados del tratamiento en las cohortes. Todos los casos de tuberculosis pulmonar sensible, clínicamente diagnosticada o bacteriológicamente confirmada, deben ser asignados a un resultado de la tabla 2.

Tabla 2. Resultados del tratamiento de personas afectadas por tuberculosis sensible

Resultado	Definición
Curado ^A	Persona afectada por tuberculosis pulmonar con bacteriología confirmada al inicio del tratamiento y que tiene baciloscopia o cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior por lo menos con un mes de diferencia.
Tratamiento terminado ^B	Persona afectada por tuberculosis que completó el tratamiento sin evidencia de fracaso, pero sin constancia que demuestre que la baciloscopia o el cultivo de esputo del último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior, fueron negativos, ya sea porque las pruebas no se hicieron o porque los resultados no están disponibles.
Fracaso ^C	Persona afectada por tuberculosis cuya baciloscopia o cultivo ^D de esputo es positivo en el mes 4 o posterior durante el tratamiento EFG.
Fallecido	Persona afectada por tuberculosis que muere por cualquier razón antes de comenzar el tratamiento o durante su curso.
Pérdida en el seguimiento	Persona afectada por tuberculosis que no inició tratamiento o interrumpió el tratamiento durante 1 mes o más.
No evaluado ^H	Persona afectada por tuberculosis a quien no se le ha asignado un resultado de tratamiento. Incluye los casos «transferidos» a otra IPS (sin seguimiento) y también los casos cuyo resultado del tratamiento es desconocido por la IPS que reporta el dato.
Tratamiento exitoso	La suma de curados y tratamientos terminados.

Fuente: Adaptado de "Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013" (actualizado en diciembre de 2014)" Organización Mundial de la Salud. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf

Notas de la tabla 2:

- Los casos de tuberculosis pulmonar clínicamente diagnosticados (sin confirmación bacteriológica) y que hayan culminado su tratamiento, se clasificarán como *tratamiento terminado*.
- Para los casos de tuberculosis extrapulmonares, se tendrá en cuenta la mejoría clínica y el haber completado el tratamiento y se clasificarán como *tratamiento terminado*.
- En casos de tuberculosis extrapulmonar se considerará fracaso, la falta de respuesta clínica. En algunos casos

¹⁵ WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. France 2013. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/112472>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

el equipo médico tratante deberá considerar la posibilidad de tomar nuevas muestras extrapulmonares para cultivo en medio líquido y PSF.

- D. El cultivo debe ser en medio líquido para mejorar la oportunidad y sensibilidad del diagnóstico.
- E. Se considera una sospecha de fracaso cuando el paciente presenta baciloscopia o cultivo positivo al segundo mes de tratamiento, en estos casos siempre se deberá solicitar una PSF molecular, cultivo líquido y mantener la fase intensiva de tratamiento hasta conocer el resultado de las PSF.
- F. Las personas con baciloscopia positiva al cuarto mes, cuyo cultivo correspondiente a ese mismo mes es negativo, cuyas baciloscopias y cultivos posteriores son negativos y que tienen sensibilidad a los medicamentos, requieren prolongación del tratamiento, pero no se consideran fracaso (bacilos persistentes no viables).
- G. Los casos considerados como fracasos deberán egresarse en la cohorte de tuberculosis sensible como fracaso. En caso de que se identifique resistencia a fármacos deberá realizar su registro en la base de tuberculosis farmacorresistente y ser evaluados en esta categoría.
- H. Siempre se deberá hacer lo posible por conocer los resultados del tratamiento del paciente, mediante la articulación de los diferentes prestadores de servicios de salud, la EAPB y la DTS.
 - **Conversión (a negativo):** la conversión de la baciloscopia a negativa es aquella que se obtiene cuando se tenía una baciloscopia positiva al inicio y en un control posterior en una muestra de buena calidad es negativa sin que se observan bacilos en la baciloscopia.
 - **Reversión (a positivo):** se considera que la baciloscopia se revierte a positivo cuando después de una conversión inicial negativa se encuentran bacilos en los siguientes controles por baciloscopia.

Por lo general, los verdaderos fracasos se presentan posterior al cuarto mes de tratamiento y se egresan de la cohorte de tuberculosis sensible como *fracaso*. Cuando no hay mejoría clínica y respuesta bacteriológica favorable antes del cuarto mes de tratamiento, generalmente se debe a una mala clasificación del caso desde su ingreso, por lo cual **se recomienda realizar a todos los casos bacteriológicamente diagnosticados pruebas de sensibilidad a fármacos desde el comienzo de su tratamiento**.

Todos los casos que se consideren *fracaso* en esquemas de primera línea deberán recibir un esquema de segunda línea si se comprueba farmacorresistencia; por lo anterior, este tipo de casos deben ser evaluados en la cohorte de tuberculosis farmacorresistente.

Todas las personas que recibieron medicamentos de segunda línea deben ser asignadas a un resultado de la tabla 3.

Tabla 3. Resultados del tratamiento de personas afectadas por tuberculosis RR/MDR/XDR que recibieron medicamentos de segunda línea

Resultado	Definición
Curado	Persona con tratamiento completo según lo recomendado por la política nacional sin evidencia de fracaso y tres o más cultivos negativos consecutivos con intervalo de por lo menos 30 días entre ellos, en los últimos meses del tratamiento.
Tratamiento terminado	Persona con tratamiento completo según lo recomendado por la política nacional sin evidencia de fracaso, pero sin constancia de tres o más cultivos negativos consecutivos con al menos 30 días de intervalo, en los últimos meses del tratamiento.
Fracaso	Persona con tratamiento suspendido o quien requirió cambio permanente de esquema o por lo menos de dos fármacos antituberculosos debido a: • Falta de conversión^A a negativo, al final de la fase intensiva, o, • Reversión bacteriológica (aparición de resultados positivos) en la fase de continuación después de haber tenido conversión a negativo, o, • Evidencia de resistencia adicional adquirida a las fluoroquinolonas o a medicamentos de segunda línea, o, • Reacciones adversas a medicamentos, o, • Evidencia de dos baciloscopias positivas (2 o 3 cruces) en la fase de continuación y ausencia de mejoría clínica (en lugares con acceso limitado al cultivo)¹⁶

¹⁶ International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). Field guide for the management of drug-resistant tuberculosis. France. 2018. Disponible en: https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/TheUnion_DR-TB-Guide.pdf

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Fallecido	Persona afectada con tuberculosis que muere por cualquier razón antes o durante el curso del tratamiento.
Pérdida en el seguimiento	Persona cuyo tratamiento fue interrumpido durante un mes o más. Personas que no iniciaron tratamiento para tuberculosis farmacorresistente.
No evaluado ^B	Persona a la que no se le ha asignado ningún resultado del tratamiento. Esto incluye los casos "transferidos a" otra IPS (sin seguimiento) y cuyos resultados del tratamiento se desconocen.
Tratamiento exitoso	La suma de curados y tratamientos terminados.

Fuente: Adaptado de "Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013" (actualizado en diciembre de 2014)" Organización Mundial de la Salud.

Notas:

A: Para el fracaso al tratamiento, la falta de conversión al final de la fase intensiva implica que la persona no convierte dentro de la duración máxima de la fase intensiva aplicada por el Programa. Los términos "conversión" y "reversión" del cultivo tal como se utilizan aquí se definen como sigue:

- **Conversión (a negativo):** la conversión negativa del cultivo se considera cuando dos cultivos consecutivos, tomados al menos con intervalo de al menos 30 días, se encuentran negativos. En tal caso, la fecha de recolección de la muestra del primer cultivo negativo se usa como la fecha de conversión.
- **Reversión (a positivo):** se considera que el cultivo revierte a positivo cuando, después de una conversión inicial, se encuentran dos cultivos consecutivos positivos, tomados al menos con intervalo de 30 días. Para el propósito de definir el fracaso al tratamiento, la reversión se considera sólo cuando se produce en la fase de continuación.
- El cultivo debe ser en medio líquido para mejorar la oportunidad del diagnóstico.

B: Estos casos se deben reclasificar una vez se obtenga la información faltante.

1.5 Caso de tuberculosis descartado

Estos se definen como las personas que iniciaron tratamiento para tuberculosis por criterio médico pero que como resultado de pruebas diagnósticas y por criterio clínico del equipo médico tratante se descarta el diagnóstico de tuberculosis.

Para efectos del diagnóstico de egreso en el registro del Programa Nacional de Tuberculosis y para la gestión de medicamentos, se deben reportar los casos de tuberculosis que hayan sido descartados; así mismo, se deberán ajustar por descarte en el SIVIGILA.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO

00002275 DE

2020 PÁGINA 36 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

CAPÍTULO 2. CAPTACIÓN DE SINTOMÁTICOS RESPIRATORIOS

La búsqueda activa de sintomáticos respiratorios es una de las principales estrategias del Programa de Tuberculosis y debe concentrarse en:^{17,18}

- Los contactos de personas afectadas por tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.
- En grupos poblacionales vulnerables o de riesgo, captados por trabajadores de la salud o por personas de la comunidad debidamente entrenados, identificados en los entornos del hogar, institucional, comunitario, educativo y laboral (Tabla 4).
- La búsqueda activa institucional.

Las entidades territoriales y las EAPB deben garantizar la generación de capacidades en los agentes comunitarios y en el personal de salud para que se capten únicamente las personas que cumplan con las definiciones de sintomático respiratorio (Capítulo 1) y para que las muestras de esputo que se recolecten cumplan con los criterios de calidad requeridos por el laboratorio.¹⁹

La programación de la captación de sintomáticos respiratorios, es una estrategia utilizada por programas de tuberculosis de la Región de las Américas^{20,21,22} y por Colombia desde hace varios años, que incentiva a las instituciones y al personal de salud a identificar de forma temprana los sintomáticos respiratorios, independientemente del motivo de consulta y centrada en poblaciones que reúnen factores de riesgo para adquirir la infección o desarrollar la enfermedad, tales como; contactos de casos de tuberculosis, poblaciones vulnerables, personas con inmunosupresión, niños menores de 15 años, entre otros.

En el entorno institucional, la búsqueda de sintomáticos respiratorios es una actividad gerencial para movilizar eficientemente los recursos del nivel territorial e institucional como un ejercicio sistemático y sostenido de captación de casos presuntivos de tuberculosis, los cuales posteriormente deben ser objeto de evaluación, mediante las pruebas diagnósticas definidas en los algoritmos, y de tratamiento según los resultados obtenidos. En el nivel hospitalario la búsqueda de sintomáticos respiratorios debe realizarse en los pacientes de todos los servicios, en visitantes y trabajadores de la salud, como parte de las actividades de control de infecciones y de los programas de seguridad y salud en el trabajo.

En el entorno comunitario, es necesario focalizar la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios en los grupos vulnerables y en los grupos poblacionales que presentan limitantes o barreras de acceso a los servicios de salud, en el marco de las acciones o estrategias de salud pública que se

¹⁷Ministerio de salud y Protección Social. Plan Estratégico Hacia el Fin de la Tuberculosis. Colombia. 2016-2025. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/Plan-estrategico-fin-tuberculosis-colombia-2016-2025.pdf>

¹⁸Organización Internacional para las Migraciones (OIM) Misión en Colombia. Los Agentes comunitarios en salud como enlaces entre la comunidad y los servicios de salud: Una experiencia hacia la eliminación de la tuberculosis en poblaciones vulnerables de Colombia 2012 – 2016. Primera Edición, mayo de 2017. <http://www.oim.org.co>

¹⁹ORAS-CONHU. Guía técnica para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. - Parte 1 Manual de actualización. Programa "fortalecimiento de la red de laboratorio de tuberculosis en la región de las Américas". Lima 2018. 88 páginas disponible en www.paho.org

²⁰Ministerio de Salud de Chile. Manual de Procedimientos para Atención Primaria del Programa Nacional para el Control y Eliminación de la Tuberculosis. Chile. 2016. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/11/MANUAL-TUBERCULOSIS-APS-2016.pdf

²¹Ministerio de Salud de Perú. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis / Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – Lima; 2013. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>

²²Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay. Dirección General de Atención Primaria de Salud. Manejo de Tuberculosis pulmonar en Atención de la Primaria: Protocolo 6. -- Asunción: OPS, 2013. -- 32 p. Disponible en: https://www.paho.org/par/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=epidemiologia-y-control-de-enfermedades&alias=476-aps-manejo-del-paciente-con-tuberculosis-en-atencion-primaria-de-la-salud&Itemid=253

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

desarrollen por los diferentes agentes del sistema de salud.

La asignación de metas de captación de sintomáticos respiratorios permitirá definir contractualmente, entre la EAPB y el prestador de servicios de salud, objetivos claros y medibles de cobertura, mediante un estudio de costos y un monitoreo de su cumplimiento, que se traduzcan en oportunidades de acceso a las actividades de detección temprana, tratamiento, seguimiento y rehabilitación.

2.1 Grupos de riesgo a considerar para el mejoramiento de la búsqueda activa institucional y comunitaria de personas sintomáticas respiratorias

Colombia prioriza las poblaciones en las que se recomienda hacer un mayor énfasis en la búsqueda de sintomáticos respiratorios²³, para quienes las EAPB y sus redes de prestación de servicios de salud deben garantizar el acceso prioritario a la atención en salud. Las entidades territoriales departamentales, distritales y municipales de salud, deben realizar el tamizaje de sintomáticos respiratorios, su canalización y el seguimiento a la activación de la ruta del prestador de servicios de salud y la EAPB respectiva, para asegurar la toma de muestras y la realización de todas las atenciones definidas en los algoritmos de diagnóstico (Anexo 1).

Tabla 4. Grupos priorizados para la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios

Momentos y lugares prioritarios para la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios	Grupos de riesgo o vulnerables
Investigación epidemiológica de campo	• Contactos de casos conocidos de tuberculosis sensible: al momento de su identificación, a los seis meses y al año. • Contactos de casos conocidos de tuberculosis farmacorresistente: al momento de su identificación, cada tres meses hasta completar el tratamiento del caso índice y continuar cada seis meses hasta completar dos años después de haber terminado el tratamiento del caso índice. Se debe hacer énfasis en: • Niños o niñas menores de 15 años, contactos de casos de tuberculosis en adultos. • Adultos mayores de 65 años.
En el entorno comunitario	Áreas geográficas con alta incidencia de tuberculosis. Poblaciones con barreras para la atención en salud y factores de riesgo asociados como: • Vivir en zonas urbanas rurales dispersas de difícil acceso. • Población indígena y afrodescendiente viviendo en comunidades. • Zonas de alta confluencia de migrantes y refugiados. • Personas en situación de habitabilidad en calle.
	Personas previamente tratadas por tuberculosis.
	Personas con lesiones fibróticas en la radiografía de tórax.
	Personas que viven con VIH y personas que se realizan la prueba para VIH.
	Personas con diabetes mellitus.
	Personas con enfermedades respiratorias crónicas y fumadores.
	Personas con desnutrición.
	Personas con gastrectomía o derivación yeyuno-ileal.

²³ World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. 2013. Disponible en: <http://www.who.int/tb/tb-screening/en/>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

En el entorno institucional <i>En los servicios de atención hospitalaria y ambulatoria, se recomienda incluir en la historia clínica un ítem precisando si la persona evaluada cumple o no con la definición de sintomático respiratorio.</i>	Personas consumidoras problemáticas de alcohol, personas que usan sustancias psicoactivas.
	Personas con enfermedad renal crónica.
	Personas con enfermedades o tratamientos que comprometen su sistema inmunológico.
	Personas mayores de 65 años institucionalizados.
	Personas en instituciones o centros para el manejo de enfermedades mentales o psiquiátricas.
	Población privada de la libertad y personal de guardia o custodia.
	Enfermos que acuden a instituciones especializadas de atención del VIH, centros de hemodiálisis y centros oncológicos.
	Personas en centros de atención para víctimas de la violencia, casas refugio de mujeres y de población LGTBI.
	Otras instituciones de congregación (batallones, conventos, etc.).
	Adultos que realizan actividades en instituciones de congregación de niños y adolescentes, con el fin de disminuir el riesgo de transmisión a la población pediátrica bajo su cuidado. ²⁴
	Inmigrantes procedentes de zonas con una alta incidencia de tuberculosis, con vulnerabilidades sociales y económicas.
	Personas en campos de refugiados.
En el entorno educativo	Niños o niñas menores de 15 años en zonas de difícil acceso a los servicios de salud.
En el entorno laboral	Trabajadores de la salud.
	Mineros u otros que están expuestos a la sílice.
	Poblaciones trabajadoras informales donde se evidencien factores de riesgo de transmisión de la tuberculosis.

Fuente: Adaptado de WHO. Systematic screening for active tuberculosis: principles and Recommendations. 2013.

2.2 Búsqueda activa de sintomáticos respiratorios en contactos de personas afectadas por tuberculosis

La búsqueda activa de contactos de personas afectadas por tuberculosis es la principal estrategia para la identificación de casos nuevos de tuberculosis en el entorno laboral, hogar, educativo, comunitario e institucional; es una actividad que deben realizar las entidades territoriales del orden municipal y distrital, en el marco de las acciones de vigilancia en salud pública durante la visita epidemiológica de campo y de las intervenciones colectivas a cargo del Programa de Tuberculosis; esta debe ser coordinada con las EAPB y los prestadores de servicios de salud para asegurar la canalización efectiva de las personas con síntomas presuntivos.²⁵

Durante la visita epidemiológica de campo se debe realizar la búsqueda de contactos, extendiéndose al núcleo familiar, laboral y educativo si aplica, con especial énfasis en niños, niñas, adolescentes, adultos mayores y personas con alguna patología inmunosupresora. Los contactos identificados deben transcribirse en una base de datos nominal (Libro de contactos) para facilitar su seguimiento y el cálculo de indicadores.

La gestión realizada con los contactos sintomáticos respiratorios debe diferenciarse según el tipo de tuberculosis del caso índice (ver la figura 1), de la siguiente manera:

²⁴ Detjen A, Gnanashanmugam D, Talens A. A Framework for Integrating Childhood Tuberculosis into Community-based Child Health Care. October 2013. Washington, D.C: CORE Group. Disponible en: https://coregroup.org/wp-content/uploads/media-backup/documents/Resources/Tools/Framework_for_Integrating_TB_Final.pdf
²⁵ Decreto 780 de 2016, Artículo 2.8.8.1.1.10, ítem g.

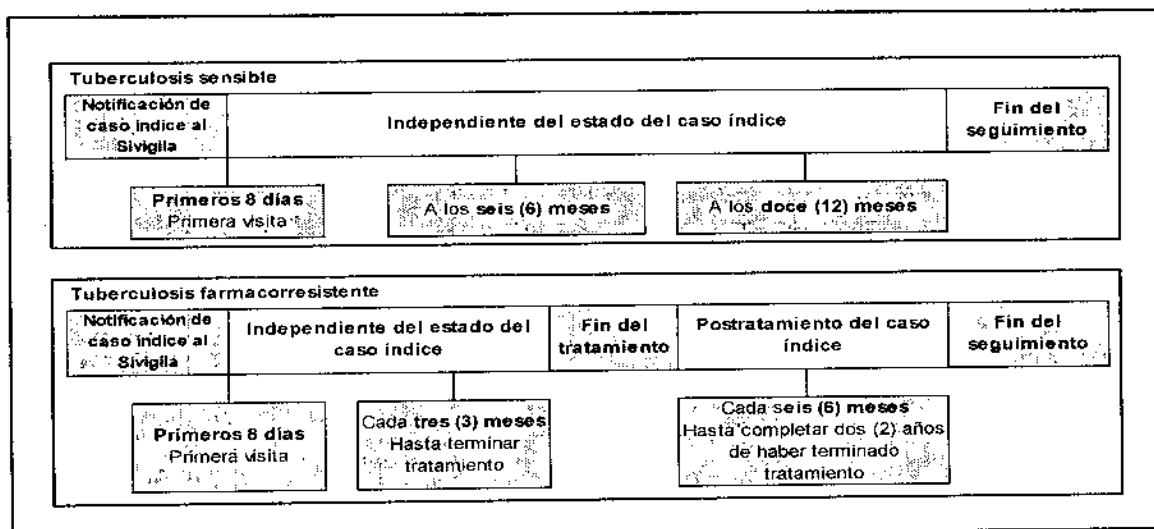
Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Casos de tuberculosis sensible: búsqueda de sintomáticos respiratorios en los contactos en la primera semana de detectado el caso índice, a los seis meses y al año de iniciado el tratamiento.

Casos de tuberculosis farmacorresistente: búsqueda de sintomáticos respiratorios en los contactos en la primera semana de detectado el caso índice, de manera trimestral hasta que el caso índice termine el tratamiento y posteriormente continuar cada seis meses durante 2 años después de terminado dicho tratamiento.

Para el desarrollo de las visitas a los contactos²⁶, el personal de salud y los agentes comunitarios deberán recibir un entrenamiento previo que permita brindar educación a la persona afectada y su familia. En zonas de alta incidencia de tuberculosis sensible y resistente los equipos de salud pública deberán disponer del uso de elementos de protección respiratoria en las actividades de búsqueda activa de casos y contactos, descritos en el ítem de control de infecciones del presente lineamiento. (Ver Capítulo 8).

Figura 1. Momentos de la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios en contactos, según tipo de tuberculosis



Fuente: Elaboración propia.

Durante las visitas de seguimiento a los casos y contactos, se deberá aplicar el instrumento que defina el Programa Nacional de Tuberculosis.

El estudio de contactos debe estar acompañado de acciones educativas y de una efectiva canalización a los servicios de salud y atención sin barreras de los casos potencialmente afectados por la enfermedad. Igualmente, durante las visitas se debe identificar si existen personas pertenecientes a los grupos priorizados para quimioprofilaxis por tuberculosis latente, y en tal caso, realizar la respectiva derivación para la atención de acuerdo con el presente lineamiento.

El Programa de Tuberculosis de la dirección territorial de salud (departamental, distrital y municipal), así como la IPS, deben asegurar el seguimiento de los contactos identificados, para lo cual, se llevará el registro nominal de la base de datos, que contenga las variables mínimas definidas por el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis y a partir del cual, se evaluará el comportamiento de los indicadores programáticos de seguimiento a contactos de tuberculosis, entre los cuales se encuentran:

²⁶ Se define como un contacto estrecho aquel que conviva más de 6 horas día con el caso índice de tuberculosis a nivel familiar, institucional, laboral o comunitario.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- ✓ % de captación de sintomáticos respiratorios.
- ✓ % de sintomáticos respiratorios con acceso a pruebas diagnósticas.
- ✓ % de positividad entre contactos (Protocolo de vigilancia de la tuberculosis, INS).
- ✓ % de cumplimiento en las visitas epidemiológicas de contactos (Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis).

2.3 Búsqueda activa de poblaciones en riesgo de tuberculosis a nivel comunitario

La búsqueda activa comunitaria de sintomáticos respiratorios es una actividad programática que debe concentrarse especialmente en zonas con difícil acceso a servicios de salud y en las poblaciones vulnerables a la infección, descritas en la tabla 4.

Las direcciones territoriales de salud que realicen búsqueda activa comunitaria de sintomáticos respiratorios en el marco del Plan de Salud Pública de Intervenciones Colectivas (PIC) y que hayan contratado estas acciones con las ESE o IPS públicas y privadas, deben monitorear el cumplimiento de esta meta de captación de manera independiente a la de la búsqueda activa institucional.

Las instituciones de protección social tales como (albergues, hogares de atención a niños, niñas, hogares de atención a indígenas, habitante de calle, adulto mayor, entre otros), son de interés especial para el Programa Nacional de Tuberculosis; por lo tanto, deberán realizar programación de captación de sintomáticos respiratorios tomando como meta indicativa un 10% de la población total atendida durante el año inmediatamente anterior. Las entidades territoriales deberán evaluar las particularidades epidemiológicas y de frecuencia de uso de los servicios, durante al menos un año de implementación, para así definir la necesidad de ajustar este porcentaje para contribuir adecuadamente al logro de las metas del programa.

En las búsquedas activas comunitarias realizadas en grupos étnicos, la programación de sintomáticos respiratorios se realizará con base en el 10% de la población registrada en el censo o listados censales de cada comunidad indígena, pueblo Rrom, Población Negra, Afrocolombiana, Raizal y Palenquera. Esta meta de captación, aunque sea realizada por las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud, e IPSI (instituciones prestadoras de servicios de salud indígenas), será diferente a la meta de captación mediante búsqueda activa institucional, por consiguiente, debe monitorearse de manera independiente.²⁷

En zonas portuarias, la entidad territorial debe definir estrategias específicas para la identificación de sintomáticos respiratorios que cumplan con el criterio, en las puertas de entrada de migrantes y en los sitios de concentración de población extranjera en condiciones de vulnerabilidad social y económica.

Igualmente, debido a la alta carga de tuberculosis que aporta la población privada de la libertad - PPL para el país, se debe realizar búsqueda sistemática de sintomáticos respiratorios, al 100% de los reclusos en el marco del examen de ingreso, durante los traslados, durante la visita epidemiológica de campo y de manera rutinaria durante la atención médica y en jornadas de búsqueda activa realizada por personal de salud, guardias o por personas de la misma comunidad privada de la libertad.

²⁷ En el caso de la población indígena aportó el 5,4% de todos los casos de TB en el 2018. La población indígena en Colombia acorde al último Censo del DANE 2018 representó el 4,4 % de la población nacional.

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Así mismo, se debe realizar la programación de captación de sintomáticos respiratorios por el prestador de salud intramural con base en el 10% del censo de cada establecimiento, incluyendo a quienes estén afiliados a los diferentes regímenes de aseguramiento y EAPB, con quienes se deben coordinar las acciones para la correcta canalización de los casos y contactos.²⁸

A continuación, se presentan ejemplos de la programación de captación de sintomáticos respiratorios en el entorno comunitario dirigida a centros de protección de habitantes de calle, personas privadas de la libertad, grupos étnicos (indígenas, pueblo Rrom, Población Negra, Afrocolombiana, Raizal, Palenquera), migrantes, refugiados y de zonas portuarias (Tabla 5).

Tabla 5. Ejemplo de programación de sintomáticos respiratorios a nivel comunitario

Grupo de riesgo	Censo o listado censal del año anterior (A)	Sintomáticos respiratorios a captar				
		Meta (B)	Captar en el año (C)	Captar en el trimestre D=(C/4)	Captar en el mes E=(D/3)	Captar en el día F= (E/30)
Habitante de calle	15.000	10%	1.500	375	125*	4*
PPL	7.000	10%	700	175	58*	2*
Grupos étnicos	2.320	10%	232	58	20*	1*
Albergue	300	10%	30	8*	2*	1**
Migrantes, refugiados	Se deberán definir estrategias de búsqueda de sintomáticos respiratorios dependiendo de la vulnerabilidad social y económica.					
Zonas portuarias						

Nota: Solo se captarán sintomáticos respiratorios que cumplan con la definición prevista en el lineamiento nacional, sin que exista detrimento de esta definición por el cumplimiento de meta.

*Los valores decimales se aproximan al número entero; esta es la cifra que se distribuye en el personal de salud de la institución. **en este caso es quincenal.

2.4 Búsqueda activa institucional

Para las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS públicas y privadas), la meta anual de captación de sintomáticos respiratorios será del 2,5% de su población atendida ≥15 años por primera vez en consulta externa por cualquier causa, derivada del año inmediatamente anterior. Esta cifra debe entenderse como indicativa y de ser necesario, después de un año de evaluación, puede ajustarse por parte de la entidad territorial en un porcentaje superior o inferior, de acuerdo con las características de la población atendida, la frecuencia de uso de los servicios e información histórica del indicador de captación; así mismo, cada profesional y técnico de la IPS debe conocer la meta diaria de captación que le sea asignada, con el fin de contribuir a la búsqueda activa institucional y al control de infecciones.

A continuación, se presenta un ejemplo de programación de sintomáticos respiratorios a nivel de las IPS (Tabla 6).

²⁸ La PPL aportó el 7,7% de todos los casos de tuberculosis, reportados en el Programa Nacional de Tuberculosis en el año 2018.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Tabla 6. Ejemplo para programación de sintomáticos respiratorios en las IPS

Consulta de personas mayores de 15 años en servicios de consulta externa del año anterior (A)	Sintomáticos respiratorios a captar	Sintomáticos Respiratorios a captar			
	Meta	Captar en el año	Captar en el trimestre	Captar en el mes	Captar en el día
	(B)	(C)	$D=(C/4)$	$E=(D/3)$	$F=(E/30)$
15.000	2,5%	375	93*	31*	1*

*Los valores decimales se aproximan al número entero; esta es la cifra que se distribuye en el personal de salud de la institución.

Aunque para efectos de definir la meta se emplee la población de la consulta externa descrita en el recuadro anterior, la búsqueda también debe incluir personas de otros servicios de salud, especialmente con las condiciones enunciadas en la tabla 4 (hospitalización, UCI, trabajadores de la salud); así mismo, no se debe desatender la búsqueda de casos de tuberculosis en población menor de 15 años, especialmente en los que son contactos de personas afectadas por tuberculosis.

Las EAPB garantizarán el monitoreo y evaluación trimestral del cumplimiento de las metas establecidas en su red de prestadores de servicios de salud con énfasis en los prestadores de salud del nivel de atención básico, generando las acciones de mejora en los casos que sea necesario. Los gestores de salud o equipos que desarrollen acciones extramurales de las EAPB deben contribuir al cumplimiento de las metas de captación de la red prestadora.

Para la evaluación de la meta programática de captación de sintomáticos respiratorios, se tendrá como parámetro de referencia el cumplimiento mayor o igual al 90% de captación de los sintomáticos respiratorios programados, tanto en los entornos comunitarios como en los institucionales.

A los sintomáticos respiratorios identificados se les debe garantizar el algoritmo diagnóstico establecido, de acuerdo con el grupo poblacional al que pertenezcan.

El esfuerzo por dar cumplimiento a la meta de captación de sintomáticos respiratorios no debe ir en detrimento del cumplimiento de las definiciones programáticas de sintomático respiratorio, ni de la calidad de las muestras de esputo recolectadas.

Las EAPB remitirán a la entidad territorial municipal o distrital de manera trimestral el resultado de la evaluación y monitoreo de las metas de captación de sintomáticos respiratorios de su red prestadora discriminada por IPS del nivel básico y complementario.

Las entidades territoriales de orden departamental, distrital y municipal deberán registrar estos datos en el sistema de información del Programa Nacional de Tuberculosis acorde con el Plan Nacional de Monitoreo y Evaluación. La dirección territorial de salud departamental y distrital, deberá consolidar las actividades de captación y búsqueda de sintomáticos respiratorios, a partir de los resultados de la búsqueda activa en los entornos comunitarios e institucionales de su jurisdicción e informar trimestralmente al nivel nacional.

2.5 Responsabilidades de los agentes del sistema de salud frente al cumplimiento de los algoritmos diagnósticos

Para la detección oportuna de los sintomáticos respiratorios y el diagnóstico de casos se requiere

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

el compromiso efectivo de los diferentes integrantes del sistema de salud, quienes tendrán las siguientes obligaciones, enmarcadas en sus roles y competencias de ley.

Prestadores de Servicios de Salud públicos y privados.

- Los trabajadores de las instituciones prestadoras de servicios de salud deberán conocer las definiciones operativas de cada grupo poblacional y las metas de captación a ser alcanzadas en la atención en salud.²⁹
- El personal de laboratorio y personal de salud debe contar con entrenamiento para evaluar la calidad de las muestras y participar en la evaluación interna y externa del desempeño, acorde con lo solicitado por el Laboratorio de salud pública departamental o distrital.
- Cuando la red prestadora identifique sintomáticos respiratorios en el área de influencia de una EAPB con la cual no tenga contrato o afiliados, debe gestionar las atenciones necesarias de acuerdo a los algoritmos definidos en el presente lineamiento, coordinando de manera previa estas intervenciones con las EAPB de su jurisdicción.
- En los laboratorios de las IPS no existirán horarios o restricciones para la recepción de muestras de esputo.
- La contratación de las pruebas moleculares y el cultivo líquido para el diagnóstico rápido de la tuberculosis sensible y farmacorresistente deben ser las sujetas a control por el INS y avaladas por la OMS, que permitan la detección del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y determinar la sensibilidad a fármacos de primera y segunda línea.
- La IPS deberá mantener un registro nominal de las personas sintomáticas respiratorias captadas y hacer seguimiento a los resultados, de acuerdo con lo establecido en el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis y remitirlo mensualmente a la dirección local de salud.
- Contar con protocolos para la toma y procesamiento de muestras de esputo, cultivos y pruebas moleculares, así como con protocolos para transporte de muestras, conservando las medidas de bioseguridad requeridas y definidas por el INS.
- Proveer los frascos para la recolección de muestras de esputo y garantizar un sitio ventilado e iluminado para su recolección.
- Garantizar las medidas de bioseguridad y los elementos de protección respiratoria en la recolección o procesamiento de muestras de esputo en los trabajadores de la salud.
- Los laboratorios de las IPS deben diseñar un sistema de alerta crítico para reporte de casos positivos al profesional médico tratante, con el fin de establecer el inicio del tratamiento antes de las 24 horas de confirmación del caso.
- Los laboratorios de las IPS deben llevar el registro de procesamiento de pruebas diagnósticas de baciloscopia, cultivo líquido, pruebas moleculares, en los formatos dispuestos por el PNT y el LNR del INS y reportar los resultados dentro de las primeras 48 horas. Esta información deberá estar disponible para las EAPB y las direcciones territoriales de salud con fines de auditoría y asistencia técnica respectivamente.
- En caso de que sean muestras procedentes de zonas diferentes a su jurisdicción, el laboratorio centralizado deberá garantizar un sistema de referencia y contrarreferencia de resultados antes de 48 horas al prestador solicitante.
- Realizar reporte de información de pruebas moleculares con resistencia a fármacos, de manera mensual al laboratorio de salud pública de la entidad territorial de su jurisdicción, así como el envío de muestras detectadas con resistencia a fármacos para vigilancia por parte del LNR del INS.

²⁹ Stop TB Partnership. Improving Tuberculosis Case Detection. Switzerland. 2014. Disponible en: http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/publications/technical/TB_Case_Studies.pdf

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227

DE :

2020 PÁGINA 44 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- Generar estrategias de información y educación a las personas sintomáticas respiratorias para garantizar la correcta recolección y buena calidad de las muestras de esputo recolectadas.
- La baciloscopia, el cultivo líquido, la prueba molecular y la PSF, no requieren autorización previa por el asegurador para su realización, y pueden ser prescritas por un profesional de la salud o por un trabajador de la salud (médico, enfermero, bacteriólogo, agente comunitario de salud, otros) capacitado y entrenado por la Dirección Territorial de Salud, para la identificación de personas que cumplan con el criterio operativo de sintomático respiratorio, sin omitir la correcta canalización a la IPS primaria de atención en salud.

Las instituciones prestadoras de servicios de salud deberán definir un procedimiento para recibir las muestras o personas sintomáticas respiratorias, derivadas de la búsqueda activa comunitaria, sin que se presente fragmentación y barreras de acceso a la atención.

Entidades Administradoras de Planes de Beneficios (incluyendo regímenes especiales y de excepción)

- Garantizar el acceso a todas las tecnologías de diagnóstico previstas en el Plan de Beneficios, según los algoritmos nacionales, sin ninguna barrera y sin costos económicos directos para su afiliado o grupo familiar acorde al aseguramiento.
- Concertar con su red de prestadores, en el marco de la contratación, lo pertinente a las condiciones de realización de los medios diagnósticos (baciloscopia, cultivo en medio líquido, pruebas moleculares de identificación y sensibilidad a fármacos), sus tarifas, pagos, entre otros requisitos.
- Generar mecanismos para que cualquier prestador de servicios de salud de su red contratada, pueda realizar solicitud de métodos diagnósticos como baciloscopia, cultivo líquido, pruebas moleculares y pruebas de sensibilidad a fármacos de primera y segunda línea, sin mediar autorizaciones o restricciones por el sitio de asignación de IPS primaria al afiliado.
- Generar mecanismos para que los usuarios captados, sintomáticos respiratorios, por equipos de salud pública o agentes comunitarios, sean examinados de manera efectiva por su red prestadora de servicios contratada, sin que implique para el usuario demoras o autorizaciones para el procesamiento de exámenes diagnósticos. Esta actividad deberá ser coordinada y concertada entre la EAPB y la IPS y monitoreada por la Dirección Territorial de Salud.
- Coordinar con el prestador de servicios de salud y los equipos del Plan de Salud Pública de Intervenciones Colectivas de su jurisdicción, para asegurar que las muestras sean recolectadas en el momento de la visita de contactos, sean procesadas de acuerdo con los algoritmos descritos en el presente lineamiento.
- Garantizar la contratación del cultivo de muestras de esputo en medio líquido, las pruebas moleculares, las pruebas de identificación y de sensibilidad a fármacos, la radiografía de tórax, entre otras tecnologías, para el diagnóstico de la tuberculosis acorde al presente lineamiento, teniendo en cuenta que son procedimientos incluidos en el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC. En caso de no contar con la infraestructura para hacerlo en su red prestadora de servicios, deberá garantizar una ruta de envío y transporte de las muestras, mediante una contratación de estos servicios en red no propia, de manera permanente.
- Estructurar la red de prestación de servicios básica y complementaria de manera que todos sus afiliados tengan acceso a las tecnologías y procedimientos diagnósticos definidos en este lineamiento.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE 20

2020 PÁGINA 45 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- Garantizar que la red prestadora de servicios de salud que procese pruebas de baciloscopia, cultivo, prueba molecular y sensibilidad a fármacos, tenga un reporte máximo al clínico dentro de las 48 horas de envío al laboratorio.
- Contratación de actividades de búsqueda y seguimiento de casos a nivel extramural en su población afiliada en zonas de difícil acceso de alta incidencia de tuberculosis, en alta ruralidad o en entornos rurales dispersos, o donde existan poblaciones de alto riesgo de tuberculosis, tales como población indígena, afrodescendiente, PPL entre otras, como parte de las acciones de gestión integral del riesgo.
- Monitorear y evaluar el cumplimiento de las metas de captación de sintomáticos respiratorios en su red de prestadores de servicios de salud, con especial énfasis en las de atención básica generando mecanismos de incentivos por resultados.
- Garantizar las atenciones requeridas derivadas del estudio de contactos de casos de tuberculosis en la población afiliada y su núcleo familiar.
- Garantizar que la información generada por su red prestadora sea oportuna, de calidad y completa y se realice un reporte de manera trimestral a la entidad territorial, acorde a los instrumentos, periodicidad y flujos de información definidos en el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis.
- La EAPB debe garantizar en su red prestadora de servicios de salud la recolección de muestras de esputo, asumiendo el traslado de aquellas que no puedan ser procesadas en esa institución, sin que represente trámites adicionales para el usuario. En caso de que se requiera trasladar a la persona, la EAPB lo asumirá sin mediar recobros.
- En el ámbito rural y rural disperso, las EAPB deben disponer del acceso a la detección de la enfermedad con los prestadores de salud disponibles en la zona y velará para que el personal de la IPS que preste servicios extramurales a su población, esté debidamente capacitado; así mismo, asegurará que los equipos móviles de salud estén dotados con recursos necesarios para el diagnóstico, incluyendo elementos de bioseguridad, propendiendo por disminuir los tiempos de entrega de los resultados y los desplazamientos de las personas que están siendo estudiadas.

Direcciones departamentales de salud

- Asistencia técnica a los municipios para la programación de metas de captación de sintomáticos respiratorios a ser realizada por los prestadores de servicios de salud de su jurisdicción, en los entornos institucionales y comunitarios.
- Garantía del acceso a baciloscopia, cultivo en medio líquido, pruebas moleculares de identificación y sensibilidad a fármacos, a la población pobre no asegurada identificada como sintomática respiratoria de su jurisdicción, en el caso de que el municipio de origen no esté certificado en salud.
- Validación de la información de sintomáticos respiratorios que reportan los municipios, consolidación de los datos y remisión de la información requerida por el Ministerio de Salud y Protección Social de manera oportuna, acorde con lo establecido en el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis.
- Identificación de la red de prestación de servicios que realiza baciloscopia, cultivo líquido, pruebas moleculares, pruebas de identificación y de sensibilidad a fármacos en el departamento. En el caso de que se evidencien poblaciones sin acceso a estas tecnologías, establecer ruta de procesamiento y seguimiento con las EAPB para la mejora respectiva.
- Garantizar la búsqueda activa de personas sintomáticas respiratorias en grupos poblacionales de riesgo, con énfasis en los contactos de pacientes bacilíferos en los entornos de vida cotidiana, en el marco de ejecución del PIC o de la ejecución de las transferencias nacionales utilizadas en concurrencia a los municipios, en los entornos tales como:

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- ✓ Entorno institucional: albergues, centros de protección de población adulta mayor, niños y niñas, establecimientos penitenciarios y carcelarios, centros de atención a habitantes de calle, entre otros.
- ✓ Entorno hogar: familias en condiciones de vulnerabilidad social, económica, con hacinamiento crítico, pobre acceso a servicios de salud, pertenecientes a grupos étnicos, migrantes y con casos presuntivos de tuberculosis.
- Brindar asistencia técnica a las EAPB y a la red prestadora de servicios de salud, frente a la implementación de los algoritmos para el diagnóstico y seguimiento de la tuberculosis, definidos en el presente lineamiento.
- Fortalecimiento de las capacidades en el talento humano de salud y agentes comunitarios para la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios en los ámbitos comunitario e institucional.

Direcciones distritales de salud

- Asistencia técnica a la red prestadora de servicios de salud públicos y privados para la programación de metas de captación de sintomáticos respiratorios en su jurisdicción, en los entornos institucionales y comunitarios.
- Garantía del acceso a baciloscopia, cultivo en medio líquido, pruebas moleculares de identificación y sensibilidad a fármacos, a la población pobre no asegurada identificada como sintomática respiratoria de su jurisdicción.
- Validación de la información de sintomáticos respiratorios que reportan los prestadores y las EAPB, consolidación de los datos y remisión de la información requerida por el Ministerio de Salud y Protección Social de manera oportuna, acorde con lo establecido en el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis.
- Identificación de la red de prestación de servicios que realiza baciloscopia, cultivo líquido, pruebas moleculares, pruebas de identificación y de sensibilidad a fármacos en el departamento. En el caso de que se evidencien poblaciones sin acceso a estas tecnologías, establecer ruta de procesamiento y seguimiento con las EAPB para la mejora respectiva.
- Garantizar la búsqueda activa de personas sintomáticas respiratorias en grupos poblacionales de riesgo, con énfasis en los contactos de pacientes bacilíferos en los entornos de vida cotidiana, en el marco de ejecución del PIC o de la ejecución de las transferencias nacionales utilizadas en concurrencia, en los entornos tales como:
 - ✓ Entorno institucional: albergues, centros de protección de población adulta mayor, niños y niñas, establecimientos penitenciarios y carcelarios, centros de atención a habitantes de calle, entre otros.
 - ✓ Entorno hogar: familias en condiciones de vulnerabilidad social, económica, con hacinamiento crítico, pobre acceso a servicios de salud, pertenecientes a grupos étnicos, migrantes y con casos presuntivos de tuberculosis.
- Brindar asistencia técnica a las EAPB y a la red prestadora de servicios de salud, frente a la implementación de los algoritmos para el diagnóstico y seguimiento de la tuberculosis, definidos en el presente lineamiento.
- Fortalecimiento de las capacidades en el talento humano de salud y agentes comunitarios para la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios en los ámbitos comunitario e institucional.

Direcciones municipales de salud

- Asistencia técnica a la red prestadora de servicios de salud para la programación de metas de captación de sintomáticos respiratorios a ser realizada en su jurisdicción, en los entornos institucionales y comunitarios.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- Garantía del acceso a baciloscopia, cultivo en medio líquido, pruebas moleculares de identificación y sensibilidad a fármacos, a la población pobre no asegurada identificada como sintomática respiratoria, siempre y cuando el municipio esté certificado en salud, de lo contrario lo debe realizar el departamento.
- Validación de la información de sintomáticos respiratorios que reportan los prestadores de servicios, consolidación de los datos y remisión al nivel departamental de manera oportuna, acorde con lo establecido en el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis.
- Identificación de la red de prestación de servicios que realiza baciloscopia, cultivo líquido, pruebas moleculares, pruebas de identificación y de sensibilidad a fármacos. En el caso de que se evidencien poblaciones sin acceso a estas tecnologías, establecer seguimiento con las EAPB para la mejora respectiva.
- Garantizar la búsqueda activa de personas sintomáticas respiratorias en grupos poblacionales de riesgo, con énfasis en los contactos de pacientes bacilíferos en los entornos de vida cotidiana en el marco de ejecución del PIC, tales como:
 - ✓ Entorno institucional: albergues, centros de protección de población adulta mayor, niños y niñas, establecimientos penitenciarios y carcelarios, centros de atención a habitantes de calle, entre otros.
 - ✓ Entorno hogar: familias en condiciones de vulnerabilidad social, económica, con hacinamiento crítico, pobre acceso a servicios públicos, pertenecientes a grupos étnicos, migrantes y con casos confirmados de tuberculosis.
- Brindar asistencia técnica a las ESE e IPS públicas y privadas frente a la implementación de los algoritmos para el diagnóstico y seguimiento de la tuberculosis definidos en el presente lineamiento.
Fortalecimiento de las capacidades en el talento humano de salud y agentes comunitarios para la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios en los ámbitos comunitario e institucional.

2.6 Búsqueda activa de sintomáticos respiratorios en personas que viven con VIH (PVV)

En las PVV el riesgo de reactivación de infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* es del 5-10% anual y sus manifestaciones son ampliamente variables de acuerdo con el nivel de inmunosupresión³⁰. Por ello, en este grupo de personas no aplica la definición tradicional de sintomático respiratorio, por lo que se recomienda el tamizaje clínico para tuberculosis en cada consulta basado en los siguientes síntomas: tos, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna de cualquier duración³¹.

La ausencia de estos cuatro síntomas tiene un valor predictivo negativo de tuberculosis del 97,7%³² que incluso ha mostrado valores más altos en estudios posteriores en personas que se encuentran bajo tratamiento antirretroviral³³, y una sensibilidad del 93% que, al adicionar la radiografía de tórax, se incrementa al 97%. En caso de presentarse uno o más de estos síntomas, se debe descartar la tuberculosis activa u otras posibles causas de enfermedad. Este tamizaje debe registrarse en la

³⁰ McShane H, Co-infection with HIV and TB: double trouble. International Journal of STD & AIDS 2005; 16: 95-101. Citado en: Gutiérrez R, Gotuzzo E, Co- infección VIH y Tuberculosis. Uso de antirretrovirales. Instituto de Medicina Tropical "AvH", Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. TELEMEDICINA. [consultado 12 de noviembre de 2014]. Disponible en: <http://www.upch.edu.pe/tropicales/telemedicinatarga/REVISION%20DE%20TEMAS/VIH-TB%20modificado.pdf>

³¹ Organización Panamericana de la Salud (OPS). Coinfección TB/VIH: Guía Clínica. Versión - 2010. Washington D.C., OPS, 2010.

³² Getahun H, Kitikraisak W, Heilig C, Corbett E, Ayles H, Cain K, et al. Development of a Standardized Screening Rule for Tuberculosis in People Living with HIV in Resource-Constrained Settings: Individual Participant Data Meta-analysis of Observational Studies. PLoS Med [serie en internet]. 2011 [citado 9 diciembre de 2013]; 8(1): [aprox. 23 p]. Disponible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000391>

³³ WHO, 2018, Latent tuberculosis infection – Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

historia clínica en cada consulta a la cual asista la PVV.

2.7 Búsqueda activa de casos de tuberculosis en personas privadas de la libertad (PPL)

La búsqueda de sintomáticos respiratorios debe intensificarse y realizarse por estrategias acordes con la dinámica de este entorno institucional. El servicio de salud del centro penitenciario debe buscar de manera activa sintomáticos respiratorios en los siguientes momentos:

- ✓ Al ingreso al centro penitenciario. El examen médico de ingreso³⁴ debe incluir la evaluación de síntomas presuntivos de tuberculosis, antecedentes de la enfermedad, contacto cercano con personas afectadas por tuberculosis y factores de riesgo de infección con VIH.
- ✓ De manera activa y diaria, mediante la búsqueda de sintomáticos respiratorios por parte del personal de salud, el personal de guardia o las mismas personas privadas de la libertad, capacitadas y entrenadas para su identificación y canalización al servicio de salud.
- ✓ Durante la consulta espontánea por cualquier motivo, al servicio de salud intramural o a la IPS asignada para los afiliados a los regímenes de salud contributivo, subsidiado, especial o de excepción.
- ✓ Al momento del egreso. Antes del traslado de un recluso a otro centro penitenciario o a modalidad domiciliaria, o en caso de excarcelación, se debe indagar sobre la presencia de síntomas sugestivos y en tal caso derivarlo al servicio de salud del nuevo centro penitenciario o informar a la respectiva entidad territorial de residencia si es una liberación o terminación de condena³⁵.
- ✓ A partir de fuentes secundarias. Realizando el respectivo estudio de contactos de casos confirmados de tuberculosis, mediante acciones de búsqueda activa institucional en historias clínicas, informes de la visita epidemiológica de campo en las personas con detención domiciliaria.
- ✓ Mediante capacitación y entrenamiento a personal de guardia, promotores de salud de patios, búsqueda activa con apoyo de la población reclusa.

El prestador de servicios de salud intramural en los Establecimientos de Reclusión del Orden Nacional (ERON), en cárceles distritales o municipales, deberá realizar de manera continua, sistemática y organizada la tamización de personas con síntomas de tos y expectoración de más de 15 días, realizando los registros respectivos normados por el Programa Nacional de Tuberculosis y asegurando la toma y transporte, para el procesamiento de las muestras definidas en los algoritmos, en términos de calidad, accesibilidad y oportunidad, de manera coordinada con las EAPB que tienen personas privadas de la libertad en su establecimiento, cuando esto aplique.

La EAPB deberán coordinar la contratación de los servicios de salud con los prestadores de servicios de salud intramurales existentes en los Establecimientos de Reclusión, de manera que se asegure continuidad en la atención de la población privada de la libertad y se disminuyan las barreras de acceso a los servicios.

En caso de que los sintomáticos respiratorios sean contactos de personas bacilíferas, la definición de sintomático a aplicar es la de tos y expectoración de cualquier tiempo de duración. La tabla 7 resume los elementos básicos a considerar para la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios,

³⁴ República de Colombia. Ley 1709 de 2014, art. 64. Disponible en: http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/ley_1709_2014.html

³⁵ Guía para el control de la tuberculosis en personas privadas de la libertad de América Latina y el Caribe, página 42. 2008. Disponible en: https://www.aamr.org.ar/recursos_educativos/consensos/guia_tbc_pprivadas_ops_2008.pdf

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

a niveles comunitario e institucional.

Tabla 7. Elementos básicos para la búsqueda activa de sintomáticos respiratorios

	Búsqueda activa comunitaria	Búsqueda activa institucional
¿Quién la hace?	DTS, ESE e IPS en el marco del PIC, agentes comunitarios y gestores EAPB entrenados	Profesionales y auxiliares de salud de las IPS y prestadores de salud en general. En albergues y sitios de congregación: PIC
¿Dónde?	Zonas de difícil acceso y poblaciones vulnerables: Comunidades indígenas, habitantes de calle, PPL, zonas portuarias (puertas de entrada y albergues), donde se han notificado casos	IPS: consultorios médicos, centros penitenciarios o carcelarios, albergues e instituciones de protección social, entre otras.
¿Cómo?	Casa a casa, en sitios de congregación, visita epidemiológica de campo (contactos tuberculosis sensible y tuberculosis FR)	IPS: consulta externa, salas de espera, hospitalización, asignación de metas a los trabajadores de la salud. PPL: ingreso, egreso, traslado, consultas médicas, estudio de contactos, diariamente. Albergues: mediante el PIC
Base para la programación	Listados censales: Grupos étnicos 10% (Indicativo) En situación de habitabilidad en calle 10% (Indicativo) y en puertos (sin meta)	IPS: Mínimo 2,5% de la consulta externa de 1a. vez >15 años por todas las causas, del año anterior. PPL 10% Albergues, hogares infantiles (sin meta)
Metas de captación.	90% de lo programado*	90% de lo programado*

* Según lo establecido en el Plan Nacional de Monitoreo y Evaluación del PNT.

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

CAPÍTULO 3. DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS

La sospecha diagnóstica de la tuberculosis pulmonar se basa en las manifestaciones clínicas y en los estudios radiológicos. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante la demostración de la micobacteria, por diferentes métodos bacteriológicos o microbiológicos, fenotípicos o genotípicos.

En el caso de la tuberculosis extrapulmonar, la sospecha se basa en las manifestaciones clínicas y los estudios imagenológicos, y la confirmación se realiza mediante estudios microbiológicos, moleculares e histopatológicos.

El diagnóstico fundamentado únicamente en aspectos clínicos e imagenológicos (diagnóstico clínico) es aceptable, solo si se han agotado todos los esfuerzos por realizar la confirmación bacteriológica y no hay un diagnóstico alternativo más probable. La falta de accesibilidad a los exámenes de confirmación diagnóstica en presencia de un cuadro clínico muy sugestivo, especialmente si la persona está en una condición grave o se está deteriorando, es una justificación válida para el inicio de tratamiento; en todo caso, se deberán realizar los ajustes en el sistema de información del Programa y el SIVIGILA en caso de que se reclasifique a la persona afectada por la enfermedad con algún hallazgo microbiológico.

A todo sintomático respiratorio se le deben realizar pruebas microbiológicas y un estudio radiológico de conformidad con los algoritmos diagnósticos que se presentan en el Anexo 1 de este lineamiento. Todos los procedimientos para el diagnóstico de la tuberculosis presentados en este lineamiento, exceptuando el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA), son financiados dentro del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC y están incorporados en la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS), con sus respectivos códigos, los cuales se presentan en el Anexo 9.

Se señala que, las consultas por las diferentes especialidades y los exámenes para el diagnóstico y seguimiento de la tuberculosis están exentos de cuotas moderadoras y copagos y bajo ninguna circunstancia serán cobrados al usuario³⁶.

3.1 Criterio microbiológico

El estudio microbiológico se realiza cultivo en medio líquido y/o pruebas de biología molecular³⁷. En el caso de la tuberculosis pulmonar, el examen microbiológico se realiza a partir del esputo. Si la persona no expectora se puede realizar una inducción del esputo (esputo inducido) o una broncoscopia para toma de muestras bronquiales y alveolares (lavado bronquial y bronco alveolar)³⁸. La confirmación microbiológica es fundamental para el tratamiento y para el ingreso del caso al Programa Nacional de Tuberculosis. No se debe iniciar el tratamiento sin haber realizado una evaluación microbiológica de la enfermedad; el médico tratante determinará la pertinencia de iniciar el tratamiento, aunque los resultados microbiológicos sean negativos o cuyos resultados no se conozcan, soportado en la clínica, el nexo epidemiológico y los hallazgos radiológicos.

Prueba de sensibilidad fenotípica: se realiza en medios de cultivo líquido, para detectar si los medicamentos antituberculosos afectan o no el crecimiento del *M. tuberculosis* ante la inhibición del crecimiento en presencia de los fármacos antituberculosos³⁷.

³⁶ Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud. Acuerdo 260 de 2004. Colombia. Artículos 6, Parágrafo 2, y 7. Disponible en: https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/OtraNormativa/A_CNSSS_0260_2004.pdf

³⁷ Se deberán utilizar las pruebas de biología molecular controlada por el INS y avalada por la Organización Mundial de la Salud.

³⁸ Organismo Andino de Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. 2018. Consultado el 05 de junio de 2018, en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=guias-9705&alias=48215-manual-para-el-diagnostico-bacteriologico-de-la-tuberculosis-parte-1-manual-de-actualizacion-de-la-baciloscopia-2018&Itemid=270&lang=es

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 000227 SDE

2020 PÁGINA 51 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Prueba de sensibilidad genotípica: es la prueba que se realiza a través de métodos moleculares para la detección de ADN del *M. tuberculosis* e identificar mutaciones que identifican la resistencia a medicamentos antituberculosos por ejemplo PCR y LIPA.

- **Baciloscopia seriada de esputo.**

La baciloscopia seriada de esputo es una técnica fundamentada en la propiedad de ácido-resistencia de las micobacterias de unir a su pared celular la fucsina, a pesar de la acción de decolorantes basados en ácido y alcohol. Consiste en la recolección de muestras de esputo (expectoración o flema) de tipo mucopurulentas espesas y mucoides, provenientes del árbol traqueo bronquial de la persona sintomática respiratoria; esta deberá ser procesada antes de 24 horas en el laboratorio^{39,40}. Se destaca que para que una baciloscopia sea positiva la muestra deberá contener como mínimo, entre 5.000 a 10.000 bacilos por mm³ y su sensibilidad para la detección de casos dependerá en gran medida de la calidad en la muestra y la inmunidad de la persona.⁴¹

La recolección de muestras para el diagnóstico de la tuberculosis será así:

- **Primera muestra:** en el momento de detección del sintomático respiratorio (detecta el 80% de casos positivos).
- **Segunda muestra:** el día siguiente, el primer esputo del mañana tomado en casa (detecta el 15% de casos positivos).
- **Tercera muestra:** en el momento de la entrega de la segunda muestra (detecta el 5%)⁴²

La recolección de muestra de esputo para control en el tratamiento en casos de tuberculosis pulmonar se realizará con una sola muestra. Se deberá realizar control con baciloscopia en tuberculosis pulmonar al finalizar la fase intensiva, al cuarto mes y al finalizar el tratamiento. Se deberán tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- ✓ Se debe cultivar en medio líquido cualquier muestra de baciloscopia que resulte positiva. Si las tres son negativas cultivar preferiblemente la muestra tomada de mejor calidad.
- ✓ Si por alguna razón excepcional se realiza la toma de una sola muestra de esputo, se deberá realizar la prueba molecular y el cultivo en medio líquido en esta cuando aplique.
- ✓ Se debe garantizar una buena calidad de la muestra entre 3 a 5ml³, promoviendo el esputo inducido cuando el usuario tenga dificultades para expectorar.
- ✓ El frasco recolector deberá ser suministrado por la IPS, el cual deberá tener capacidad de 30 a 50ml y cierre hermético de tapa rosca; en las intervenciones colectivas, la DTS podrá suministrarlos, en el marco del PIC.
- ✓ A las personas que viven en áreas de difícil acceso tales como: zonas rurales, rurales dispersas, o cuando la persona manifieste dificultades económicas para acudir a los servicios de salud, las muestras seriadas se pueden recoger el mismo día, con intervalo

39 Organismo Andino de Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. 2018. Consultado el 05 de junio de 2018. en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=guias-9705&alias=48215-manual-para-el-diagnostico-bacteriologico-de-la-tuberculosis-parte-1-manual-de-actualizacion-de-la-baciloscopia-2018&Itemid=270&lang=es

40 Global Laboratory Initiative. Laboratory diagnosis of tuberculosis by sputum microscopy. The handbook Global Edition. Australia. 2013. Disponible en:

http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/tb%20microscopy%20handbook_final.pdf

41 OMS. Mejora del diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con baciloscopia negativa en adultos y adolescentes. Recomendaciones para entornos con alta prevalencia del VIH y recursos limitados. Ginebra. 2007. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69488/1/WHO_HTM_TB_2007.379_spa.pdf?ua=1&ua=1

42 Se mantendrá la tercera muestra hasta tanto el INS cuente con evidencia del aporte de esta muestra al diagnóstico.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

de al menos una hora.

- ✓ **En el laboratorio no debe haber horario de recepción para estas muestras; deben recibirse a cualquier hora⁴³** y procesarse, a más tardar, al día hábil siguiente, garantizando una conservación adecuada de las muestras, de conformidad con los lineamientos del Laboratorio de Micobacterias del INS.
- ✓ Si la primera muestra es positiva a la baciloscopia, no es necesario procesar las otras y con este criterio debe iniciarse el tratamiento; sin embargo, se deberán procesar las demás muestras cuando la calidad de la primera no sea lo suficientemente buena.
- ✓ La baciloscopia es la técnica de elección para el control del tratamiento de la tuberculosis pulmonar, a menos que el diagnóstico se haya hecho por cultivo.
- ✓ No se deberán rechazar las muestras de escasa cantidad de esputo, adicionalmente siempre se deberá brindar educación al paciente de cómo obtener una buena muestra.

En los entornos institucionales la recolección de las muestras debe realizarse en un lugar con buena iluminación, ventilación y preferiblemente al aire libre ofertando privacidad a la persona. En caso de que la IPS no cuente con un lugar adecuado para la toma de la muestra, la IPS deberá definir una estrategia para recoger la muestra y evitar la pérdida de la oportunidad en la captación del usuario; puede ser, ubicando un área en la zona del parqueadero que cumpla con las condiciones arriba mencionadas. En caso de no contar con un lugar adecuado, debe garantizar la gestión para la toma de la muestra en el domicilio del paciente, realizando seguimiento especial para evitar pérdidas en la oportunidad de la captación.⁴⁴

No se debe solicitar baciloscopia de esputo como requisito de ingreso a una institución educativa o laboral, pues este examen solo está indicado para los sintomáticos respiratorios.⁴⁵

• Inducción de esputo

En caso de dificultad para expectorar o ausencia de expectoración en adultos, se debe considerar la posibilidad de implementar la técnica de inducción de esputo, la cual consiste en fluidificar las secreciones mediante nebulización con solución hipertónica 3-5% por 15 minutos y facilitar su drenaje postural o acostando la persona boca abajo con la almohada debajo del tórax y la cabeza fuera de la camilla, realizando técnicas fisioterapéuticas. En el caso de los niños o las niñas, se realiza nebulización hipertónica 3-5% previa administración de broncodilatador de acción rápida, con dosis medida mediante inhalo cámara realizando técnicas fisioterapéuticas; en niños menores podrá realizarse aspirado nasofaríngeo o en el niño o niña más grande y adulto se puede pedir que expectore espontáneamente. Este procedimiento deberá ser realizado por profesionales de terapia respiratoria o de enfermería experimentados de acuerdo a disponibilidad, e implica el uso de mascarillas de protección respiratoria N-95 por parte del trabajador de la salud quien lo realiza³⁹.

• Lavado gástrico

Se utiliza para detectar bacilos en el esputo ingerido especialmente en los niños o en adultos que no son capaces de expectorar. La baciloscopia de lavado gástrico presenta limitantes por contar con poca cantidad de bacilos, por tanto, siempre se deberá realizar cultivo líquido y prueba molecular. La obtención de la muestra debe ser realizada por profesionales de enfermería experimentados y en servicios de salud complementarios. Se recolectan 3 muestras en ayunas, sin que el ayuno sea demasiado prolongado y no debe existir estímulo alimenticio que aumente la acidez en el estómago en niños, siempre antes de que el niño o niña despierte. Se pasa sonda

⁴³ OPS, OMS. Iniciativa Laboratorio Global. Paquete de entrenamiento Xpert MTB/RIF; 2016. Consultado el 06 de junio de 2018. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_details&gid=37764&Itemid=270&lang=es

⁴⁴ INS. Guía para la vigilancia por laboratorio de tuberculosis. 2017. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/buscador-
eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Gu%C3%ADa%20para%20la%20vigilancia%20por%20laboratorio%20de%20Tuberculosis.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Gu%C3%ADa%20para%20la%20vigilancia%20por%20laboratorio%20de%20Tuberculosis.pdf)

⁴⁵ Ministerio de Protección Social Resolución 2346 del 16-07-2007. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-2346-2007.pdf>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

nasogástrica y una vez este en el estómago se aspira contenido gástrico (3-5ml), antes de que despierte el niño. En caso de obtener una succión escasa se irriga con 10 a 15ml de agua destilada o solución fisiológica estéril y se succiona el contenido gástrico. Para neutralizar la acidez del contenido gástrico en la muestra, se debe adicionar solución de bicarbonato de sodio al 8% y remitir inmediatamente al laboratorio para su cultivo líquido y prueba molecular para su procesamiento antes de 24 horas.³⁹

- En niños o niñas mayores de 7 años y que sean capaces de expectorar, las muestras para los estudios microbiológicos deben obtenerse a partir del esputo obtenido por expectoración espontánea.
- En niños o niñas menores de 7 años y en los demás que no sean capaces de expectorar, las muestras deben obtenerse a partir de esputo inducido o aspirado gástrico, o aspirado y lavado gástrico, procurando como mínimo dos especímenes diferentes. Se debe priorizar la prueba molecular como técnica de diagnóstico en niños dada su mayor sensibilidad. La prueba molecular y el cultivo líquido deberán ser realizados de cada uno los especímenes tomados.
- Los siguientes atributos se brindan para mejorar el rendimiento del diagnóstico de la tuberculosis infantil:
 - ✓ Variedad: en niños o niñas obtener más de un espécimen, por ejemplo, aspirado gástrico más el esputo espontáneo o inducido.
 - ✓ Calidad: propender por una calidad de la muestra adecuada, por ejemplo; considerar esputo versus saliva, dado a que esto tendrá un impacto en la sensibilidad de la detección de la prueba.
 - ✓ Debe preferirse el aspirado gástrico (muestra pura) sobre el lavado gástrico.
 - ✓ Cantidad de la muestra: obtener más de 5ml de muestra tiene mayor rendimiento que una de menor volumen en niños.
 - ✓ En lactantes la cantidad de muestras deberá ser mínimo 3 mililitros.
 - ✓ Número de muestras: si es de un mismo espécimen por ejemplo aspirado gástrico, tomar tres muestras. Si es de más de un espécimen, tomar dos muestras de cada uno por ejemplo aspirado gástrico y esputo inducido.

Adaptado: Especímenes respiratorios para el diagnóstico microbiológico de las infecciones pulmonares en niños. Roy-Pabón C. Neumología Pediátrica Año 2016. Disponible en <https://pneumonia.biometcentral.com/articles/10.1186/s41479-016-0023-9>.

• Pruebas de detección molecular

Son pruebas basadas en la detección de componentes específicos del ADN del complejo *M. tuberculosis* por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, con resultados obtenidos en 2 horas; permiten detectar, de manera simultánea, mutaciones genéticas que confieren resistencia a medicamentos antituberculosos con una sensibilidad de detección entre el 68 y 88% y especificidad del 98%. Para la detección de la tuberculosis resistente a rifampicina tienen una sensibilidad del 95% y una especificidad del 98%.⁴⁶ Son técnicas implementadas en la red de laboratorios del país, que corresponden al componente del cuidado primario y se encuentran contempladas en el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la unidad de pago por capitación (UPC), adicionalmente no requieren medidas de bioseguridad adicionales a las habitualmente utilizadas para hacer una baciloscopia.

La prueba molecular de elección, debe permitir detectar la identificación del complejo *M.*

⁴⁶ Arias M, Fabiola; Herrera M, Tania. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. Rev. chil. enferm. respir., Santiago, v. 32, n. 4, p. 254-259, dic. 2016. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482016000400007&lng=es&nrm=iso. accedido en 02 nov. 2019. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482016000400007>.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

tuberculosis y determinar su sensibilidad a fármacos, por lo cual se debe utilizar como prueba diagnóstica de elección, particularmente en casos especiales como personas previamente tratadas, personas con VIH o inmunosupresión, niños o niñas menores de 15 años, poblaciones vulnerables o grupos de riesgo.

Se deberán realizar las pruebas moleculares avaladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y con control de calidad por parte del Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Nacional de Salud, con un tiempo de respuesta al clínico de máximo 48 horas.^{47,48,49,50,51,52,53}

- ✓ Las pruebas moleculares por PCR, detectan las secuencias del ADN específicas del complejo *M. tuberculosis*, al igual que las mutaciones que permiten identificar el perfil de resistencia a la rifampicina y, dependiendo de la tecnología, también permiten identificar resistencia a la isoniácida e inclusive a otros fármacos.
- ✓ La prueba que incluye la detección del complejo y sensibilidad a fármacos, deberá ser la prueba de elección para el diagnóstico de la tuberculosis en Colombia.
- ✓ Las mutaciones más frecuentes que determinan la resistencia a la rifampicina corresponden al gen *rpoB*, el cual es buen marcador de tuberculosis MDR.

De igual manera, dentro de la categoría de pruebas moleculares se encuentran los LiPA, por las siglas del nombre en inglés (*line probe assay*) o sistema de amplificación de ácidos nucleicos e hibridación con sondas inmovilizadas y dispuestas en línea sobre tiras. A partir de muestras directas la sensibilidad es del 95,7% a rifampicina, 95,8% para isoniácida y 95,3% para tuberculosis MDR; realizado a partir de cultivo tiene una sensibilidad del 100% en rifampicina, 97,5% para isoniácida y 96,9% para tuberculosis TBMDR.⁴²

Existe LiPA para fármacos de primera línea, que identifica simultáneamente el complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a rifampicina en el gen *rpoB* y para la isoniácida el *katG* y en el *inhA* e incluso puede identificar resistencia a medicamentos de segunda línea en el gen *gyrA*, *gyrB* compatible para fluorquinolonas con sensibilidad cercana al 80% a partir de muestra directa y cultivos positivos.⁵⁴

Es importante señalar que preferiblemente deberán ser utilizadas técnicas moleculares que tengan una alta sensibilidad para la detección del *M. tuberculosis* a partir de esputos positivos o negativos; es decir, aquellas que logren detectar (entre 16 a 130 unidades formadoras de colonias- UFC de MTB / ml) y que adicionalmente permitan conocer el perfil de resistencia a fármacos como

⁴⁷ WHO. Endorses new rapid diagnostic for TB. 2010. Disponible en: <http://www.newtbdrugs.org/news/who-endorses-new-rapst-tb>

⁴⁸ WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. France 2013. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/112472>

⁴⁹ WHO. Meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva; 2017. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254792/1/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf>

⁵⁰ WHO. Iniciativa Laboratorial Global. Paquete de entrenamiento pert MTB/RIF; 2016. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_details&gid=37764&Itemid=270&lang=es

⁵¹ WHO. Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework. Génova. 2015. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162712/9789241508612_eng.pdf?sequence=1

⁵² WHO. Xpert MTB/RIF implementation manual: Technical and operational "how-to": practical considerations. Geneva. 2014. Disponible en: http://who.int/tb/publications/xpert_implem_manual/en/

⁵³ OMS/OPS. Diagnóstico de Tuberculosis Xpert MTB/Rif®. 2014. Disponible en:

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=24334&Itemid

⁵⁴ Organismo Andino de Salud – Convenio Hipólito Unanue "Programa Fortalecimiento de la Red de Laboratorios de Tuberculosis en la Región de las Américas", OPS/OMS, COMISCA, SISCA. Manual de Algoritmos para el Diagnóstico de Tuberculosis. Lima; 2018. Disponible en:

https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=guias-9705&alias=48211-algorithms-for-the-diagnosis-of-tuberculosis-2018-1&Itemid=270&lang=fr

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPC y se dictan otras disposiciones"

rifampicina e isoniácida. En todo caso, en las muestras de esputo con resultado de baciloscopia negativa, solo se recomienda realizar pruebas moleculares capaces de detectar material genético en muestras con menos de 130UFC/ml.

- **Cultivo para *Mycobacterium tuberculosis***

El cultivo líquido para el diagnóstico de tuberculosis es un método del laboratorio que permite identificar entre 10 a 100 bacilos/mm³ en una muestra de esputo, con una sensibilidad entre el 90% y el 96% en un tiempo de detección entre 2 a 3 semanas. Esta técnica permite obtener una rápida evaluación microbiológica especialmente en pacientes inmunocomprometidos, niños, personas con VIH, poblaciones vulnerables entre otras, dada su mayor sensibilidad y especificidad comparado con la baciloscopia. Mediante el cultivo líquido es posible incrementar el diagnóstico de la tuberculosis del 15 al 20% del total de casos y en un 20 a 30% los casos de tuberculosis pulmonar; así mismo, permite identificar micobacterias no tuberculosas mediante la realización posterior de pruebas de identificación.⁵⁵

A todo cultivo positivo para *M. tuberculosis* se le deberá realizar inmediatamente una prueba molecular para determinar la sensibilidad a fármacos de primera línea; en caso de detectarse resistencia a ellos, deberá ser realizada una prueba de sensibilidad a medicamentos de segunda línea. Si la capacidad tecnológica lo permite y acorde con la disponibilidad, debe evaluarse también la resistencia a la isoniácida antes de iniciar el tratamiento.

A las personas que ya han recibido esquemas con medicamentos de primera línea y fracasan o tienen una recaída temprana (antes de cumplir dos años después de la curación) y que ya han estado expuestos a medicamentos de segunda línea, o que son contacto de personas con tuberculosis MDR o tuberculosis XDR conocida, se les deben realizar cultivos líquidos de control y pruebas de sensibilidad a medicamentos de segunda línea, de acuerdo con los métodos de referencia recomendados⁵⁶ y la disponibilidad en el país.⁵⁷

3.2 Criterio clínico

Los signos y síntomas sugestivos de tuberculosis dependen del o de los órganos afectados. Ante la presencia de síntomas respiratorios se debe sospechar una tuberculosis pulmonar. Las formas extrapulmonares pueden suponer entre el 10 al 20% del total de casos de tuberculosis en enfermos inmunocompetentes y hasta un 60% en personas con VIH/SIDA severamente inmunosuprimidas.⁵⁸ La tuberculosis extrapulmonar debe sospecharse frente a signos y síntomas de alteración de otros órganos como: hematuria, diarrea persistente, úlcera crónica en piel, signos meníngeos, cambios en el comportamiento, esterilidad, mal de Pott, artritis crónica, adenopatías, hepatoesplenomegalia, etc.

El criterio clínico podrá estar soportado de los siguientes aspectos:

⁵⁵ OPS-. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Parte 2 Cultivo. Disponible en: <https://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/tb-labs-cultivo.pdf>

⁵⁶ Organismo Andino de Salud. Manual de diagnóstico de la Tuberculosis parte 3 pruebas de sensibilidad. Año 2018 https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_id=9705&alias=48212-guia-tecnica-para-el-diagnostico-bacteriologico-de-la-tuberculosis-parte-3-pruebas-de-sensibilidad-2018&Itemid=270&lang=es

⁵⁷ WHO. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Suiza. 2018. [18 de julio de 2019]. Disponible en:

https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_drug_susceptibility_testing/en/

⁵⁸ Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. 2003. Carinero Luna, JA. Unión Internacional contra la tuberculosis y enfermedades respiratorias (UICER). ISBN: 2-914365-13-6

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 56 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

3.2.1 Radiografía de tórax y otros estudios imagenológicos

La radiografía simple de tórax es una técnica sencilla de fácil acceso y rápido resultado, considerada como una herramienta esencial para el tamizaje de la tuberculosis pulmonar⁵⁹; para hacerla, se deben tomar las proyecciones postero-anterior (PA) y lateral. En los individuos tamizados por sus síntomas clínicos e identificados como sintomáticos respiratorios, la radiografía de tórax aumenta la probabilidad diagnóstica⁶⁰ y complementa las pruebas microbiológicas⁶¹ las cuales se deben realizar para confirmar el diagnóstico. (Ver algoritmos en el Anexo 1).

La correlación clínico-radiográfica es de gran valor diagnóstica y define los estudios complementarios para cada caso, mediante un análisis clínico, epidemiológico y microbiológico. Igualmente, es una ayuda diagnóstica valiosa cuando la tuberculosis no puede ser confirmada por las pruebas del laboratorio.⁶²

Por otra parte, se señala la relevancia diagnóstica que puede proporcionar la tomografía de alta resolución de tórax en personas con patologías o tratamientos inmunosupresores tales como VIH/SIDA, personas con trasplantes, en terapia biológica, niños, entre otros, considerando que el uso de la radiografía de tórax en estas poblaciones puede tener un rendimiento subóptimo.

En los casos en los cuales se sospecha tuberculosis extrapulmonar, el estudio imagenológicos (radiográfico, ultrasónico o de resonancia magnética) se puede realizar de manera simultánea o previa al estudio bacteriológico, según indicación del profesional médico tratante.

3.2.2 Nexo epidemiológico

Estar expuesto o ser contacto de un caso confirmado de tuberculosis bacilífera hace positivo este criterio (signo de Combe positivo).⁶³

3.2.3 Estudio histopatológico

La presencia de granulomas con necrosis de caseificación y Ziehl-Neelsen positivo, en la biopsia de cualquier tejido, es un criterio diagnóstico de tuberculosis, excepto en casos de adenitis post-vacunal con BCG. Cuando no se pueda demostrar histopatológica ni microbiológicamente la tuberculosis, se debe acudir a métodos diagnósticos complementarios de acuerdo con la evaluación clínica de cada caso.

Es de anotar que, en el caso de las PVV con profunda depleción en el recuento de CD4, personas enfermas con neoplasia avanzada y quienes reciben de manera crónica terapia biológica a base de antagonistas de factor de necrosis tumoral, puede presentarse ausencia o alteración en la formación de granulomas y/o necrosis de caseificación, a pesar de cursar con enfermedad tuberculosa activa. Por otro lado, debido a la baja sensibilidad del Ziehl Neelsen en las muestras

⁵⁹ WHO. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. I. World Health Organization. 2016. Disponible en:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf?sequence=1>

⁶⁰ WHO. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. 2013. Disponible en:

<http://www.who.int/tb/tbscreening/en/>

⁶¹ Comité Nacional Asesor de Tuberculosis. Colombia. 02 de mayo de 2018.

*Para confirmar resistencia a fármacos de segunda línea se debe enviar al INS el cultivo en medio líquido.

⁶² WHO. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. 2016. Disponible en:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf?sequence=1>

⁶³ Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades CDC. Centro Nacional para la Prevención de VIH/ Sida, Hepatitis Virales, ETS y Tuberculosis. División de la eliminación de la tuberculosis. Investigaciones de contactos de tuberculosis, Atlanta, Georgia, 2014. Disponible en:

<https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/guides/ssmodules/spanishssmodule8.pdf>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

(25% en tejido extrapulmonar), la negatividad de dicha prueba no permite descartar enfermedad tuberculosa, por consiguiente, se recomienda que las muestras de tejido para histopatología con diagnóstico diferencial de infección por micobacterias, sean procesadas mediante cultivo líquido de micobacterias y pruebas moleculares (PCR para identificación de micobacterias tuberculosas y/o no tuberculosas, según la sospecha clínica).⁶⁴ Es necesario señalar que las pruebas moleculares a partir de muestras de tejidos para confirmar la presencia de *M. tuberculosis* están estandarizadas solamente para muestras de tejido óseo, ganglios, biopsias pulmonares, biopsia pleural, materia fecal, LCR, orina y otros líquidos.

Cuando la tuberculosis no se pueda demostrar microbiológica ni histopatológicamente, se puede acudir a pruebas complementarias de acuerdo con la evaluación clínica de cada caso. El diagnóstico fundamentado únicamente en aspectos clínicos, imagenológicos y estudios complementarios (diagnóstico clínico) es aceptable solo si se han agotado esfuerzos por realizar la confirmación bacteriológica y no hay un diagnóstico alternativo más probable.

3.2.4 Prueba de tuberculina

La tuberculina es un derivado proteico purificado (PPD), sintetizado a partir de una proteína del bacilo *M. tuberculosis*, que permite la identificación de la infección tuberculosa latente, aplicando la técnica de Mantoux; la tuberculina se aplica intradérmica 0.1ml, en el tercio medio superior de la cara externa del antebrazo con su correspondiente lectura a las 48-72 horas, mediante la medición del diámetro de la induración (no del eritema) con una regla en milímetros.⁶⁵

No es una prueba de diagnóstico de la enfermedad tuberculosa activa, aunque puede apoyar el diagnóstico clínico y debe ser utilizada especialmente en poblaciones de alto riesgo de contraer tuberculosis. Esta deberá ser aplicada por profesionales de enfermería entrenados y ser garantizada por las EAPB en la contratación con la red prestadora de servicios de salud sin restricción o barrera para aplicación y lectura. Se deberán seguir las recomendaciones previstas para su aplicación, lectura y conservación acorde con lo establecido en el lineamiento del Programa Nacional de Tuberculosis.⁶⁶ Los puntos de corte para evaluar la positividad de la prueba de tuberculina se presentan en la tabla 8.

Tabla 8. Puntos de corte e interpretación de la prueba de tuberculina según tipo de población

Resultado	Poblaciones	Interpretación
Induración menor a 5mm	• Cualquier grupo.	Negativa*
Induración mayor o igual a 5mm	• Conversión de PPD previamente negativa • Niños y niñas contactos. • En niños o niñas con desnutrición severa, marasmo o Kwashorkor. • Personas que viven con VIH. • Persona con contacto reciente con un caso de tuberculosis. • Personas con alteraciones radiológicas sugestivas. • Personas con patologías o tratamientos inmunosupresores.	Positiva*

⁶⁴ Organización Panamericana de la Salud. Coinfección TB/ VIH. Guía Clínica Regional. Actualización 2017. Washington, D.C.: OPS; 2017.

⁶⁵ CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. MMWR 2005; 54 (No. RR-17). <http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/infectioncontrol.htm>

⁶⁶ Ministerio de Salud y Protección Social. Guía para la aplicación de la prueba de Tuberculina convenio cooperación Técnica No. 485/10 octubre de 2012. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Paginas/buscar.aspx>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Induración igual o mayor a 10mm	• Niños y niñas que no pertenezcan a los grupos anteriores. • Personas inmunocompetentes. • Trabajadores de la salud.	Positiva*

Fuente: Tomado de National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, abril de 2012.
*Si es población viviendo con VIH o inmunosuprimidos se recomienda repetir aplicación de la prueba a la 3ª semana después de la primera para generar un efecto booster (efecto de empuje).
*Se deberá realizar siempre medición de la induración y reportar los resultados en milímetros.

3.2.5 Ensayo de liberación de interferón

Es una prueba realizada en sangre, que permite identificar con mayor sensibilidad la infección tuberculosa latente; se diferencian el IGRAS y el TB SPOT. Se requiere una sola visita por parte del usuario y sus resultados pueden estar disponibles entre 24-48 horas; no genera falsos positivos asociados a la vacunación con BCG; no obstante, su uso en nuestro medio no reemplaza la prueba de tuberculina.⁶⁷

3.2.6 Adenosina deaminasa (ADA)

La determinación de la ADA es útil como ayuda diagnóstica de la tuberculosis en líquido pleural, meníngeo y de otras serosas; debe estar acompañada siempre de un cultivo en medio líquido del tejido afectado, obtenido a partir de biopsia. Los valores de referencia de ADA son:

- Líquido pleural: mayor de 32 u/l a 37°C, compatible con tuberculosis pleural.
- Líquido cefalorraquídeo: mayor de 5 u/l a 37°C, compatible con tuberculosis meníngea.

En lo referente a las pruebas diagnósticas anteriormente descritas, se deben verificar sus códigos únicos de procedimientos en salud (CUPS)⁶⁸ en el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC (Anexo 9). En caso de que el procedimiento o tecnología no se encuentre incluido en el plan de beneficios, el médico tratante deberá realizar la solicitud de acuerdo con los procedimientos normativos establecidos.

3.3 Algoritmos diagnósticos de tuberculosis activa pulmonar

Para abordar el diagnóstico de la tuberculosis activa pulmonar en el país, el Ministerio de Salud y Protección Social adopta algoritmos diagnósticos para la población general, para grupos vulnerables o de alto riesgo, para personas con VIH/SIDA o inmunosuprimidas y para niños y niñas menores de 15 años, considerando las recomendaciones internacionales actuales y del Comité Nacional Asesor de Tuberculosis; lo anterior, teniendo en cuenta la capacidad de diagnóstico a nivel nacional, y la necesidad de avanzar progresivamente en la utilización de las pruebas moleculares, pruebas de sensibilidad a fármacos y en el uso de medios de cultivo líquidos⁶⁹. (Ver algoritmos en el Anexo 1).

El uso de las técnicas moleculares y cultivo líquido en tuberculosis constituyen los métodos de elección a nivel microbiológico por su sensibilidad, especificidad y rapidez; con su uso, se espera un incremento en el diagnóstico y tratamiento de casos no detectados en el país. Las diferentes entidades territoriales, EAPB y redes de prestación de servicios, deberán garantizar el acceso de

⁶⁷ World Health Organization. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement. 2011 disponible en:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44759/9789241502672_eng.pdf;jsessionid=FCD6B0D09208DE5725D456614BFE0474?sequence=1

⁶⁸ Resolución 5851 de 2018, actualizada anualmente mediante resolución ministerial. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/RBC/resolucion-5851-de-2018.zip>

⁶⁹ Comité Nacional Asesor de Tuberculosis. Colombia. 02 de mayo de 2018

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

la población a estas tecnologías en todo el territorio nacional y en los diferentes regímenes de aseguramiento, en cumplimiento del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC.

En el caso en que la red de prestación de servicios de salud y las EAPB no cuenten con cobertura de acceso geográfico a tecnologías para la realización de pruebas moleculares y los cultivos en medio líquido a la población, deberán contratar estos servicios con un laboratorio que las oferte y participe en los programas de control de calidad del Laboratorio de Salud Pública de la jurisdicción.

Para todos los casos se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Es necesario que, desde el inicio del diagnóstico de la tuberculosis, se cuente con una prueba de sensibilidad a fármacos molecular, como mínimo para rifampicina o para isoniácida y rifampicina, en el 100% de pacientes previamente tratados y con factores de riesgo de farmacoresistencia.
- Las personas que obtengan como resultado prueba molecular no detectada o no interpretable y presunción de tuberculosis deberán tener cultivo en medio líquido.
- Todo cultivo positivo para micobacterias de cualquier muestra con sospecha o presunción de tuberculosis debe tener una prueba de identificación de especie que evidencie la presencia de complejo *M. tuberculosis*. En caso de confirmarse este complejo se deberá garantizar la realización de pruebas de sensibilidad a fármacos.

3.3.1 Criterios diagnósticos de tuberculosis activa pulmonar en población general sin compromiso del estado inmunológico.

A todo sintomático respiratorio que cumpla con la definición de tos y expectoración de más de 15 días, que no presente compromiso de su estado inmunológico, se le deberán realizar baciloscopia seriada de esputo y radiografía de tórax. En caso de que la prueba de esputo sea positiva, se deberá realizar una prueba molecular con identificación y pruebas de sensibilidad a fármacos. Cuando la baciloscopia sea negativa y persista presunción de la tuberculosis, se debe realizar siempre cultivo en medio líquido y pruebas moleculares con pruebas de sensibilidad a fármacos a rifampicina e isoniácida desde el inicio.

Si las pruebas son negativas y la sospecha clínica es alta, es importante que el equipo clínico y de laboratorio evalúen conjuntamente la calidad de las muestras procesadas y considere solicitar nuevas muestras; igualmente, se deben tener en cuenta otros diagnósticos.

El criterio clínico definirá la necesidad de evaluaciones complementarias o diagnósticos diferenciales. Si se confirma otro diagnóstico o los síntomas desaparecen se descarta la tuberculosis, de lo contrario, frente a la persistencia de los síntomas el criterio clínico determinará si se instaure un esquema de tratamiento antituberculoso, el cual deberá cumplir con los tiempos y seguimiento de los esquemas recomendados por el Programa Nacional de Tuberculosis.

3.3.2 Criterios diagnósticos de tuberculosis activa pulmonar en poblaciones vulnerables o de riesgo

Las personas privadas de la libertad (PPL) se consideran un grupo poblacional de riesgo para tuberculosis dada la coexistencia de factores que comprometen el estado inmune, tales como coinfección con VIH, consumo de sustancias psicoactivas, alcoholismo y malnutrición, a lo cual se suman deficiencias sanitarias y hacinamiento carcelario^{70,71}. Dado lo anterior, se evaluarán las personas privadas de la libertad que presenten tos con expectoración de más de 15 días y aquellas

⁷⁰ E Navas Elorza*, S Moreno Guillén. Tuberculosis multiresistente y extremadamente resistente. E Navas Elorza*, Revista Española de Sanidad Penitenciaria. Vol. 12, No 3 (2010). Disponible en: <http://www.sanipe.es/OJS/index.php/RESP/article/view/45/117>

⁷¹ Comité Nacional Asesor de Tuberculosis. Colombia. 02 de mayo de 2018.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

con tos y expectoración de 1 día o más de evolución que sean contactos de pacientes con tuberculosis; en estas dos situaciones se deberán garantizar las siguientes pruebas diagnósticas, a saber: prueba molecular con cultivo en medio líquido y radiografía de tórax; en caso de que el cultivo sea positivo debe tener identificación de especie y prueba de sensibilidad a fármacos tales como rifampicina e isoniacida. Se deberán establecer acciones por parte del INPEC, USPEC y demás actores involucrados en la atención de la PPL para identificar los establecimientos carcelarios de alta incidencia de tuberculosis, para priorizar en ellas el acceso rápido a estas tecnologías.

En población étnica en asentamientos de difícil acceso geográfico o en condiciones de desplazamiento. En aras de garantizar oportunidad en el diagnóstico de la tuberculosis, se realizarán las pruebas diagnósticas ante la presencia de tos y expectoración de duración mayor o igual a 15 días y de un día para el caso de los contactos sintomáticos respiratorios de personas con diagnóstico de tuberculosis, priorizando las pruebas moleculares, el cultivo en medio líquido y la radiografía de tórax; en caso de que el cultivo sea positivo, se debe realizar la identificación de la especie y la prueba de sensibilidad a fármacos antituberculosos.

En habitantes de calle. Por las condiciones de acceso y oportunidad de la atención en salud, en estas personas se realizarán las pruebas diagnósticas de tuberculosis frente a la presencia de tos y expectoración de más de 15 días, priorizando una prueba molecular con cultivo en medio líquido y la radiografía de tórax; en caso de que el cultivo sea positivo, se debe realizar identificación de especie y pruebas de sensibilidad a fármacos tales como rifampicina e isoniacida.

En personas previamente tratadas, personas que provengan de zonas de alta prevalencia de tuberculosis farmacorresistente⁷² y personas que sean contactos de casos de tuberculosis pulmonar bacilífera con patrón de resistencia a fármacos. Se deberá evaluar desde el inicio la posibilidad de resistencia a la rifampicina y a isoniacida, por lo tanto, frente a la presencia de tos y expectoración de más de 15 días de evolución o incluso menos, se debe realizar una prueba molecular con cultivo en medio líquido y una radiografía de tórax; en caso de que el cultivo sea positivo se debe realizar identificación de especie y prueba de sensibilidad a fármacos tales como rifampicina e isoniacida.

En personas pertenecientes a otros grupos poblacionales de alto riesgo y vulnerabilidad⁷³. A toda persona sintomática respiratoria (tos y expectoración de más de 15 días de evolución) que pertenezca a población afrodescendiente, habite en zonas portuarias, sea migrante de países de alta carga de tuberculosis, esté en situación de desplazamiento, en condición de discapacidad, esté recluida en centros psiquiátricos o sea trabajador de la salud, se le debe realizar una prueba molecular con cultivo en medio líquido para micobacterias y una radiografía de tórax; en caso de que el cultivo sea positivo, se debe tener identificación de especie y prueba de sensibilidad a fármacos. En población migrante extranjera que presente situaciones de vulnerabilidad social y económica, se deberá contar como mínimo con acceso a baciloscopia, radiografía de tórax y cultivo en medio líquido.

3.3.3 Criterios diagnósticos de tuberculosis activa pulmonar en personas con enfermedades o tratamientos inmunosupresores

Para el diagnóstico de enfermedad tuberculosa activa pulmonar, se debe garantizar la realización de una prueba molecular, cultivo en medio líquido con identificación de especie, pruebas de

⁷² Según la caracterización de la entidad territorial.

⁷³ Ministerio de salud y Protección Social. Plan Estratégico Hacia el Fin de la Tuberculosis. Colombia. 2016-2025. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/Plan-estrategico-fin-tuberculosis-colombia-2016-2025.pdf>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

sensibilidad a fármacos antituberculosos y radiografía de tórax a todas las personas inmunocomprometidas o inmunosuprimidas (personas viviendo con el VIH, con diagnóstico de cáncer, diabetes, insuficiencia renal, desnutrición o con tratamiento inmunosupresor). El seguimiento del tratamiento antituberculoso de este grupo de personas se realiza con baciloscopia y cultivo en medio líquido siguiendo los lineamientos presentados en el capítulo 7.

A toda PVV que presente uno o más de los cuatro síntomas (fiebre, tos, pérdida de peso, sudoración nocturna de cualquier duración) se le debe descartar tuberculosis activa u otros posibles diagnósticos con las pruebas correspondientes a la presentación clínica. En presencia de tos de cualquier tiempo de evolución, se debe realizar una prueba molecular, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS, la cual será complementada con cultivo en medio líquido y radiografía de tórax⁷⁴.

En personas que viven con VIH (adultos, adolescentes o niños) en el contexto hospitalario, se podrá utilizar la prueba rápida LAM (Lipoarabinomannano) en orina como apoyo en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, teniendo en cuenta que en el consolidado de estudios clínicos en este contexto se ha demostrado una sensibilidad del 52% y una especificidad del 87% en personas que viven con VIH sintomáticas para tuberculosis y una sensibilidad del 62% y una especificidad del 84% en este grupo de pacientes independiente de su sintomatología⁷⁵. Esta prueba se puede prescribir bajo el código CUPS 906303 (antígenos bacterianos, manual o automatizado), cubierta por el Plan de Beneficios en Salud.*

Es de anotar que en algunos casos será necesario iniciar el tratamiento antituberculoso basado en criterios clínicos, a pesar del resultado negativo de las pruebas diagnósticas, teniendo en cuenta la sospecha clínica y el alto riesgo de mortalidad por tuberculosis en las PVV.⁷⁶

3.3.4 Criterios para el diagnóstico de tuberculosis en menores de 15 años

Los niños, niñas y adolescentes son considerados un grupo poblacional vulnerable por las condiciones inmunológicas y fisiopatológicas propias de las edades pediátricas, especialmente en los menores de 5 años, en quienes el paso de la infección tuberculosa a la enfermedad puede ser muy rápido y las formas extrapulmonares mucho más frecuentes o severas, la enfermedad es paucibacilar y las muestras suelen ser difíciles de obtener o son poco eficientes.⁷⁷

En los niños, las niñas y adolescentes pueden además coexistir otros factores de riesgo como ser contacto domiciliario o frecuente de persona bacilífera, tener infección por VIH, presentar desnutrición grave, pertenecer a una comunidad vulnerable o ser habitante de calle. En los niños y las niñas las manifestaciones clínicas clásicas de la tuberculosis son poco frecuentes y los signos radiológicos de la enfermedad son raros o comparten manifestaciones sugestivas de otras afecciones frecuentes en pediatría. Estas condiciones llevan al retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento, para lo cual se deberán realizar los esfuerzos necesarios por parte de los equipos de salud pública, los prestadores de servicios de salud y las EAPB, para garantizar el acceso a las

⁷⁴WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. WHO; 2013. France. [consultado 16 de enero 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/112472>.

⁷⁵WHO. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV Policy update 2019. Disponible en <https://www.who.int/tb/publications/2019/diagnose-tb-hiv/en/>

* Consulta del 8 de noviembre 2019 con la Dirección de Regulación de Beneficios de Costos y Tarifas del aseguramiento de este Ministerio.

⁷⁶Organización Panamericana de la Salud. Coinfección TB/VIH: Guía Clínica. Versión actualizada - 2010. Washington D.C.: OPS; 2010. Disponible en: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Coinfeccion_TB-VIH_Guia_Clinica_TB.pdf

⁷⁷WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of TB in children. Ginebra. 2014. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

tecnologías diagnósticas requeridas.⁷⁸

Para el Programa Nacional de Tuberculosis, los parámetros clínicos para iniciar estudio diagnóstico de tuberculosis en menores de 15 años son: tos con o sin expectoración mayor o igual a 15 días, fiebre mayor a 8 días, disminución del nivel de actividad o juego, pérdida o no ganancia de peso en los tres meses precedentes, antecedentes de contacto con una persona con tuberculosis.^{79,80}

A las diferentes muestras o especímenes obtenidos (espontáneo y aspirado gástrico o aspirado-lavado gástrico) de niños, niñas y adolescentes se les realizará prueba molecular y cultivo en medio líquido y radiografía de tórax; en caso de que este cultivo sea positivo, deben garantizarse la identificación de especie y las pruebas de sensibilidad a fármacos. Se deberá incluir la prueba de tuberculina PPD, como criterio de apoyo para evaluar el contacto con la enfermedad.

En todos los niños, niñas y adolescentes la EAPB deberá garantizar a través de su red prestadora la valoración integral por las diferentes disciplinas incluyendo medicina, enfermería, nutrición, trabajo social, psicología, así como su atención en los programas de vacunación, crecimiento y desarrollo, nutrición, entre otros, como parte de las acciones individuales previstas en la Ruta de Promoción y Mantenimiento de la Salud.

Siempre que se realice el diagnóstico de tuberculosis, se deberá ofrecer la prueba voluntaria de VIH, previa información a la persona afectada y su cuidador o representante legal.

3.4 Recomendaciones según los resultados de las pruebas diagnósticas y su correlación

Según los resultados de las pruebas diagnósticas mencionadas se pueden presentar las diferentes situaciones que se describen en las tablas 9, 10 y 11.

Tabla 9. Recomendaciones según los resultados de las pruebas diagnósticas en personas sin antecedentes de enfermedades o tratamientos inmunosupresores

Cultivo en medio líquido para micobacterias e identificación	Prueba molecular rápida.	Baciloscopia	Radiografía de tórax compatible con tuberculosis	Recomendación
En procesamiento	+	+/-	+/-	Iniciar tratamiento según el Anexo 4 del presente lineamiento y correlacionar con el resultado del cultivo y respuesta al tratamiento.
En procesamiento	-	+	+/-	Iniciar tratamiento, según el Anexo 4 y correlacionar con el resultado del cultivo y respuesta al tratamiento, descartando simultáneamente micobacteria no tuberculosa.
En procesamiento	-	-	+	Considerar exámenes complementarios, descartar diagnósticos diferenciales y considerar inicio de tratamiento (criterio clínico).

⁷⁸ Córdoba et al. Delays iEAPBn pulmonary tuberculosis diagnosis and treatment in Colombia. Rev Panam Salud Pública. 43. 2019. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642008000100009

⁷⁹ WHO. Childhood TB. Training toolkit. Año 2014. ISBN: 9789241507783 disponible en https://www.who.int/tb/publications/childtbtraining_manual/en/

⁸⁰ Roy-Pabon CL and Perez-Velez CM. Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach. Pneumonia (2016) 8:23 DOI: 10.1186/s41479-016-0023-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s41479-016-0023-9>

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE 2020

2020 PÁGINA 63 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Cultivo en medio líquido para micobacterias e identificación	Prueba molecular rápida	Baciloscopia	Radiografía de tórax compatible con tuberculosis	Recomendación
En procesamiento	-	-	-	Considerar diagnósticos diferenciales y el criterio clínico.
Resultado positivo	+/-	+/-	+/-	Continuar o iniciar el tratamiento según el Anexo 4.
Resultado negativo	+	+/-	+/-	Verificar las condiciones técnicas de las pruebas y, según la evolución clínica, continuar el tratamiento según el Anexo 4.
Resultado negativo	-	+	+/-	Verificar las condiciones técnicas de las pruebas y según la evolución clínica, continuar el tratamiento según el Anexo 4. Descartar la existencia de una micobacteria no tuberculosa. [*]
Resultado negativo	-	-	+	Considerar diagnósticos diferenciales y estudios complementarios acordes con ellos. Se recomienda valoración por especialista en neumología. Si inició tratamiento, evaluar su continuidad según evolución clínica o reconsiderar diagnósticos diferenciales.
Resultado negativo	-	-	-	Considerar diagnósticos diferenciales.

* En caso de que el resultado del cultivo indique la presencia de una micobacteria no tuberculosa, realizar un nuevo cultivo líquido; si se confirma la presencia de la misma micobacteria no tuberculosa, no suspender el tratamiento y remitir para evaluación por especialista.

Notas:

Una prueba molecular positiva indica la presencia de Complejo *M. tuberculosis*. El profesional de medicina podrá iniciar o mantener el tratamiento soportado en los criterios clínicos.

Ante un cultivo o prueba molecular negativa y una baciloscopia positiva, se debe evaluar la calidad de la muestra y su procesamiento, al igual que la presencia de una micobacteria no tuberculosa. En los casos de prueba molecular, baciloscopia o cultivo positivo se deberá realizar siempre PSF.

Tabla 10. Recomendaciones según los resultados de las pruebas diagnósticas en personas con enfermedades o tratamientos inmunosupresores o en condiciones de vulnerabilidad

Cultivo para micobacterias en medio líquido e identificación	Prueba molecular rápida	Radiografía de tórax compatible con tuberculosis	Recomendación
En procesamiento	+	+/-	Tratamiento según Anexo 4.
En procesamiento	-	+	Considerar inicio de tratamiento según el criterio clínico de neumología o infectología y evaluar posteriormente según resultados del cultivo y respuesta al tratamiento.
En procesamiento	-	-	Insistir en definir el diagnóstico; evaluar la necesidad de repetir las pruebas; evaluar la necesidad de exámenes complementarios; considerar diagnósticos diferenciales o necesidad de remitir a un nivel de atención de mayor complejidad. [*]
Resultado positivo	+/-	+/-	Continuar (si ya inició) o iniciar tratamiento según Anexo 4. [*]
Resultado negativo	+	+/-	Verificar las condiciones técnicas de las pruebas y, según la evolución clínica, continuar el tratamiento según el Anexo 4.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Resultado negativo	-	+	Si presentó mejoría clínica continuar el tratamiento. Si no mejoró, evaluar otros diagnósticos.
Resultado negativo	-	-	Considerar diagnósticos diferenciales.

* Considerar iniciar el tratamiento y reevaluar su continuidad según el resultado del cultivo.
 * En caso de que el resultado del cultivo indique la presencia de una micobacteria no tuberculosa, realizar un nuevo cultivo; si se confirma la presencia de la misma micobacteria no tuberculosa, no suspender el tratamiento y remitir para evaluación por especialista. En los casos de prueba molecular, baciloscopia o cultivo positivo se deberá evaluar siempre PSF.
 Nota: El profesional de medicina podrá iniciar o mantener el tratamiento soportado en los criterios clínicos.

La recomendación para los menores de edad se describe en el algoritmo del Anexo 1d. No obstante, en la tabla 11 se incorporan las recomendaciones frente a los casos en los cuales se cuente además con baciloscopia.

Tabla 11. Recomendaciones según los resultados de las pruebas diagnósticas en los menores de 15 años

Cultivo en medio líquido para micobacterias e identificación	Prueba molecular rápida	Baciloscopia	Radiografía de tórax compatible con tuberculosis	Recomendación
En procesamiento	+	+/-	+/-	Tratamiento según el Anexo 4.
En procesamiento	-	+	+	Iniciar tratamiento según Anexo 4* y evaluar según resultados de cultivo y evolución clínica.
En procesamiento	-	+	-	Iniciar tratamiento según Anexo 4* y evaluar según resultados de cultivo y evolución clínica
En procesamiento	-	-	+	Considerar diagnósticos diferenciales y estudios complementarios acordes con ellos. Se recomienda valoración por especialista en neumología. Descartar diagnósticos diferenciales e iniciar tratamiento según el Anexo 4*.
En procesamiento	-	-	-	Verificar las condiciones técnicas de las pruebas. Evaluar la necesidad de exámenes complementarios y considerar diagnósticos diferenciales*.
Resultado positivo	+/-	+/-	+/-	Continuar o iniciar el tratamiento según el Anexo 4.*
Resultado negativo	+	+/-	+/-	Verificar las condiciones técnicas de las pruebas y, según la evolución clínica, continuar el tratamiento según el Anexo 4.
Resultado negativo	-	+	+	Verificar las condiciones técnicas de las pruebas y, según la evolución clínica, continuar el tratamiento según el Anexo 4.
Resultado negativo	-	+	-	Evaluar la continuidad del tratamiento según la evolución clínica.
Resultado negativo	-	-	+	Continuar el tratamiento según la evolución clínica.
Resultado negativo	-	-	-	Considerar diagnósticos diferenciales. Si se inició tratamiento, evaluar su continuidad según la evolución clínica o

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Cultivo en medio líquido para micobacterias e identificación	Prueba molecular rápida	Baciloscopia	Radiografía de tórax compatible con tuberculosis	Recomendación
				descartar tuberculosis.

* Considerar iniciar el tratamiento y reevaluar su continuidad según el resultado del cultivo.
* En caso de que el resultado del cultivo indique la presencia de una micobacteria no tuberculosa, realizar un nuevo cultivo; si se confirma la presencia de la misma micobacteria no tuberculosa, no suspender el tratamiento y remitir para evaluación por especialista.
• En los casos de prueba molecular, baciloscopia o cultivo positivo se deberá evaluar siempre PSF.
Nota: El profesional de medicina podrá iniciar o mantener el tratamiento soportado en los criterios clínicos.

3.5 Diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar

La tuberculosis extrapulmonar tiene manifestaciones diferentes a nivel sistémico y se presentan dependiendo del estado inmunitario del individuo, tales como malestar general, astenia, fiebre, pérdida de apetito, pérdida de peso y sudoración nocturna. No obstante, las manifestaciones clínicas dependen del órgano afectado (pleura, ganglios, genitourinarios, meninges, hueso, laringe, entre otros) y del estado de avance de la enfermedad. Por lo tanto, las pruebas diagnósticas son guiadas por la evaluación clínica; en todos los casos se debe realizar la búsqueda de sintomatología pulmonar.

En las muestras de tejido o líquido, según el órgano afectado, se debe realizar cultivo en medio líquido con identificación de especie y pruebas de sensibilidad a fármacos en caso de ser un *M. tuberculosis*. Toda muestra extrapulmonar obtenida a partir de biopsia para cultivo y demás estudios microbiológicos, deberá ser conservada en solución salina fisiológica, y para estudio histopatológico en formol.

En cuanto a las pruebas moleculares, estas serán las recomendadas por la OMS⁸¹ y bajo control de calidad por el LNR del INS; se podrán utilizar criterios de apoyo como la radiología, histopatología y test de ADA.⁸²

⁸¹OPS. Organismo Andino de Salud – convenio Hipólito Unzué, 2018 algoritmos de diagnóstico de la tuberculosis. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=guias-9705&alias=48211-algorithms-for-the-diagnosis-of-tuberculosis-2018-1&Itemid=270&lang=es
⁸²WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children – policy update (WHO/HTM/TB/2013.16) Geneva: World Health Organization; 2013. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf?ua=1, accessed 16 August 2017

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 66 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

CAPÍTULO 4. DIRECTRICES Y RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA ACTIVA

Toda persona con tuberculosis confirmada por clínica o microbiología debe recibir tratamiento y atención integral, lo cual incluye la prescripción, suministro, supervisión y seguimiento del caso y sus contactos. Cada proceso lleva implícitas actividades administrativas y operativas para el personal de salud y actividades de educación hacia la persona afectada por tuberculosis, su familia y su contexto comunitario. La supervisión del tratamiento es absolutamente necesaria, pero no significa la asistencia obligatoria diaria de la persona afectada por tuberculosis a la institución de salud, lo cual, en muchos casos no sólo no es posible, sino que es una barrera para completar el tratamiento.

El Programa Nacional de Tuberculosis, con el fin de mejorar los resultados en el tratamiento y seguimiento a las personas afectadas por tuberculosis, establece diferentes modalidades de Tratamiento Directamente Observado (TDO) a nivel de la IPS, comunitario, domiciliario y virtual, que deben establecerse, a partir de la concertación y análisis de las necesidades de la persona afectada, garantizando la toma estricta de medicamentos con registro y supervisión por parte de los trabajadores de la salud o agentes comunitarios.

Toda persona con diagnóstico de tuberculosis activa debe ser valorada por un profesional de medicina quien debe realizar, la formulación del tratamiento según el peso de la persona y quien deberá solicitar los exámenes paraclínicos e interconsultas de control requeridas como parte de su atención integral. La prescripción médica deberá contener la identificación completa y clara de la persona y del profesional de la medicina tratante, la dosis en miligramos de cada medicamento, su presentación, vía de administración, cantidad de tabletas a administrar y el número de dosis totales previstas de forma legible. Así mismo, deberá brindar educación a la persona frente al cese de transmisión de la enfermedad, la mejoría clínica y la importancia de su adherencia al tratamiento, entre otros aspectos. (Véase Capítulo N°10 responsabilidades de los trabajadores de la salud.)

Los profesionales de enfermería deberán realizar consulta a la persona antes del inicio de tratamiento y mensualmente, estableciendo un plan de cuidado que mejore la adherencia al tratamiento de la enfermedad, generando un diálogo de saberes, que permita reforzar en la persona afectada los conocimientos, actitudes y cuidados frente a la enfermedad. También realizará apertura de la ficha individual de tratamiento y concertará con el usuario, la estrategia de supervisión del TDO más apropiada. El profesional de enfermería deberá evaluar el riesgo de pérdida en el seguimiento al tratamiento y realizar articulación con otros profesionales del equipo de salud, con el fin de generar, una estrategia de seguimiento y atención integral de cada usuario.⁸³

El equipo de salud deberá establecer el mecanismo de supervisión para el suministro de los medicamentos en la persona afectada, acorde con la evaluación individual de cada caso, que permita facilitar la adherencia y la seguridad en la administración de fármacos⁸⁴. Se deberá registrar la dosis administrada en la tarjeta individual de tratamiento, de manera oportuna y completa. Así mismo, se deberá garantizar la valoración integral de la persona afectada por tuberculosis por disciplinas como nutrición, psicología, trabajo social, entre otras, acorde a la periodicidad de seguimientos establecido por estos lineamientos (Véase Tabla 19 del Capítulo N°7).

Una vez diligenciada la tarjeta individual de tratamiento de la persona con tuberculosis, la IPS debe registrarla en la base nominal del sistema de información del Programa Nacional de Tuberculosis

83 Unión Internacional Contra La Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Guía de Enfermería Para la Implementación y Expansión de la Estrategia DOTS/TAES. Año 2004 https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/spanish/pub_guia-enfermeria_spa.pdf

84 Ministerio de Salud y Protección Social. Oficina de Calidad. (2014). Mejorar la seguridad en la utilización de medicamentos. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/seguridad-en-la-utilizacion-de-medicamentos.pdf>

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 67 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

y verificar su notificación al SIVIGILA.

Desde el inicio del tratamiento, se debe evaluar el riesgo de abandono al tratamiento o aquellos factores que limiten la adherencia, de manera que se establezca un plan de seguimiento integral en cada persona; se recomienda utilizar el instrumento adjunto al presente lineamiento el cual fue validado en el marco de una investigación operativa. (Véase el Anexo N°5).

Todos los prestadores de servicios de salud públicos y privados de los niveles básicos o complementarios de salud en todo el territorio nacional, deberán realizar la supervisión del tratamiento directamente observado sin barreras de acceso, independientemente de las condiciones de aseguramiento del usuario y deberán reportar la información en la tarjeta individual de tratamiento, dado el impacto que genera la tuberculosis en la salud pública nacional e internacional.

Las EAPB, en coordinación con las entidades territoriales de salud, deberán garantizar las estrategias más adecuadas para asegurar que el tratamiento de la tuberculosis se haga de manera supervisada, incluso en los entornos rurales y rurales dispersos, privilegiando aquellas que permitan la administración de los medicamentos cerca de la vivienda o trabajo del usuario, siempre brindando educación al grupo familiar.

En el caso de que la persona tenga dificultades de asistencia a la IPS, el equipo de salud deberá evaluar la posibilidad de utilizar herramientas de supervisión y soporte en la administración del tratamiento con apoyo en las tecnologías de la información y comunicaciones (TIC), para lo cual la EAPB y su red prestadora deberá contar con la disponibilidad de la tecnología y el conocimiento para su uso, tanto por el personal de salud, como por la persona afectada y su familia.⁸⁵

En cuanto a la gestión de los medicamentos, el Ministerio de Salud y Protección Social garantiza la compra centralizada de los medicamentos para los esquemas de tratamiento de los casos de tuberculosis sensible (medicamentos de primera línea) y para los esquemas estandarizados de tuberculosis farmacorresistente (medicamentos de segunda línea), previstos en los presentes lineamientos. Así mismo, realizará su distribución a través de las entidades territoriales y estas a su vez, a la red prestadora de servicios de salud, siempre y cuando los esquemas formulados estén acordes con estipulado en los presentes lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis. Los fármacos para el tratamiento de la tuberculosis en Colombia, son de carácter gratuito, controlados y objeto de seguimiento por parte de las entidades territoriales, para lo cual, no deberá existir ningún tipo de barrera administrativa o cobro del tratamiento, al usuario; se deberá garantizar su administración ininterrumpida independientemente las condiciones de su aseguramiento.

Le corresponde a la dirección territorial de salud (departamental o distrital) realizar la gestión pertinente y oportuna ante el Ministerio de Salud y Protección Social frente a la solicitud de los medicamentos acorde al comportamiento epidemiológico de casos, garantizando su recepción técnica, almacenamiento, conservación y distribución a la red prestadora para lo cual, se deberá tener actualizado el kárdex de ingresos y egresos de medicamentos, control de fechas de vencimiento, inventarios y generar reportes mensuales al Ministerio de Salud y Protección Social sobre las existencias de tratamientos, los 5 primeros días hábiles de cada mes.

El esquema terapéutico será establecido por el profesional de la medicina quien realiza el diagnóstico y evaluará las particularidades de cada persona, tales como sus antecedentes médicos

85 World Health Organization. Handbook for the use of digital technologies to support tuberculosis medication adherence. ISBN: 978 92 4 1513456. WHO/HTM/TB/2017.30. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/2018/TB_medication_adherence_handbook_2018/en/

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 68 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

o alérgicos, el consumo de otros medicamentos, comorbilidades, situación nutricional, psicosocial, entre otras. A toda persona con diagnóstico de tuberculosis, se le deberá garantizar una prueba voluntaria para VIH (previa información sobre la prueba), glicemia en ayunas, pruebas de función renal, hepática, hemograma entre otras. (Ver Tabla N°19 Capítulo N°7) De otro lado, cuando se presenten situaciones de interacciones medicamentosas, reacciones adversas al tratamiento, o la existencia de comorbilidades crónicas que impliquen ajuste al tratamiento, se deberá garantizar por parte de la EAPB y red prestadora de manera prioritaria la interconsulta con profesionales de medicina interna, neumología o infectología, entre otros según corresponda.

En los casos de personas con tuberculosis que requieran tratamientos individualizados de tuberculosis, sensible o farmacorresistente diferentes a los esquemas contemplados en este lineamiento y aquellos no disponibles por el Programa Nacional de Tuberculosis, previa solicitud del especialista tratante expresando la necesidad específica de cada caso, la respectiva EAPB deberá garantizar la adquisición y entrega completa, oportuna e ininterrumpida de los fármacos que componen el esquema, teniendo en cuenta el riesgo de morbilidad y transmisión de la enfermedad que puede generar su no disponibilidad y administración.

En todos los casos de tuberculosis sensible y farmacorresistente, se deberá hacer un seguimiento y manejo estricto de las reacciones adversas a fármacos para el tratamiento de la tuberculosis y reportarse al Programa Nacional de Farmacovigilancia en la plataforma del INVIMA u otro que disponga el Programa Nacional de Tuberculosis.⁸⁶

Las directrices generales y las recomendaciones programáticas para el tratamiento de las personas con tuberculosis, tanto adultos como niños o niñas, con enfermedad tuberculosa activa sensible, farmacorresistente o con coinfección TB-VIH se describen en el Anexo N°4 de este lineamiento.

4.1 Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis en adultos con enfermedad tuberculosa activa sensible:

El tratamiento de la persona con tuberculosis debe hacerse de manera ambulatoria en el nivel de atención básica; la hospitalización se realiza sólo en casos requeridos y justificados por el médico tratante considerando los parámetros clínicos, sociales y de la red de apoyo familiar.

Previo al inicio del tratamiento, toda persona debe ser evaluada por el médico quien debe diligenciar la ficha de notificación del SIVIGILA, incluyendo la prescripción del esquema de tratamiento. La administración del tratamiento debe ser supervisado por una persona entrenada, por ejemplo, médico, enfermera, auxiliar, promotores y agentes comunitarios capacitados; quien administre el tratamiento supervisado se hace responsable del diligenciamiento de la tarjeta individual de tratamiento en medio físico o en el sistema de información que disponga el Programa Nacional de Tuberculosis.

Recomendaciones para el personal de salud.

- ✓ Verificar en cada control, el peso de la persona y ajustar las dosis del medicamento acorde a resultado.
- ✓ Realizar estricta vigilancia de reacciones adversas de manera diaria, realizando registro en la tarjeta individual de tratamiento y notificando en el Programa de Farmacovigilancia.
- ✓ Canalizar a la persona afectada a las consultas por medicina, enfermería, nutrición, trabajo social o psicología y a la toma de exámenes de control que correspondan, de manera oportuna.
- ✓ Los controles y valoraciones de la persona afectada por tuberculosis están libres de copagos y

⁸⁶ Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Sistema de farmacovigilancia FOREAM. Disponible: <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3598-programa-nacional-de-farmacovigilancia.html>

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE 2020

2020 PÁGINA 69 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

cuotas moderadoras.

- ✓ Las EAPB deberán desarrollar mecanismos que permitan obtener demanda inducida de las citas de control sin que implique para el usuario trámites de autorización, o gestión de solicitud de citas, esto con el fin de mejorar la oportunidad de acceso a la atención en salud.
- ✓ Brinde apoyo emocional a la persona afectada, escúchela y bríndele confianza y respeto.

En el Anexo 4 se exponen los medicamentos, dosis recomendadas, esquemas terapéuticos y periodicidad para el tratamiento de la tuberculosis activa sensible en adultos.

El tratamiento quirúrgico de la tuberculosis estará restringido a casos particulares en los cuales a juicio del especialista tratante este sea complemento a la terapéutica médica. En situaciones complejas tales como lesiones fibrocavitarias localizadas con bacilos persistentemente positivos en el esputo o casos de TB con hemoptisis o lesiones extensas, la cirugía puede tener algún valor terapéutico. Antes de llevar a la persona a cirugía debe garantizarse un tratamiento farmacológico eficaz, con el fin de evitar complicaciones como las fistulas broncopleurales. El mayor valor de la cirugía en tuberculosis será en el manejo de las secuelas.

4.2 Manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos

Los medicamentos antituberculosos son seguros en la mayoría de los casos y no representan mayor incidencia de reacciones adversas a fármacos; no obstante, el uso de pirazinamida, isoniácida y rifampicina, en su orden, son considerados medicamentos asociados con toxicidad hepática. La prevalencia de su toxicidad varía del 2 al 28%. Por tanto, la elevación de las transaminasas o las bilirrubinas obligan a suspender el tratamiento y a realizar su reintroducción escalonada.⁸⁷

Los criterios que deben ser considerados para evaluar la suspensión de los medicamentos son los siguientes:

- AST: aspartato aminotransferasa, elevación tres veces por arriba de su valor normal en presencia de síntomas o,
- ALT: alanino aminotransferasa, elevación de cinco veces su valor normal sin síntomas, o,
- Valores de bilirrubina total superior a 2 mg /dl o,
- Reacciones dermatológicas severas.

Los hallazgos mencionados obligan a la suspensión de los fármacos con perfil de hepatotoxicidad; no obstante, deberá tenerse en cuenta que se estima que un tercio de las personas afectadas por tuberculosis al inicio del tratamiento, pueden presentar una elevación leve y transitoria de las transaminasas que corresponden al proceso de adaptación hepática y no requieren suspensión de la terapia antituberculosa.⁸⁸

La hepatotoxicidad ocurre con mayor frecuencia en los primeros dos meses de inicio del tratamiento antituberculoso; sin embargo, es aceptado que puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento, para lo cual se deberán siempre evaluar los síntomas acompañantes los cuales en su mayoría corresponden a dolor abdominal, náuseas, vómito y marcada astenia.⁸⁸

Existen factores de riesgo claramente asociados con la presencia de toxicidad hepática, tales como: edad, en donde puede incrementarse la incidencia de reacciones adversas en personas

87 Nagarajan S, Whitaker P. Management of adverse reactions to first-line tuberculosis antibiotics. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2018 Aug;18(4):333-341. doi: 10.1097/ACI.0000000000000462. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29901473>

88 CDC. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination Año 2016. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/espi/>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

mayores de 60 años, desnutrición, alcoholismo, coinfección con VIH, hepatitis B y C, uso de otros medicamentos hepatotóxicos. La presencia de alguno de estos factores de riesgo implica necesario realizar un seguimiento estricto de la función hepática.⁸⁹

El médico tratante, en caso de identificar reacciones adversas asociadas a toxicidad medicamentosa, deberá considerar la utilización de un tratamiento⁹⁰ alternativo transitorio desprovisto de hepatotoxicidad en casos en que la suspensión del tratamiento comprometa la vida de la persona, como es el caso de meningitis tuberculosa, tuberculosis miliar o falla respiratoria asociada a tuberculosis; de lo contrario se recomienda la suspensión y el inicio escalonado del tratamiento como se muestra en la tabla 12.

Tabla 12. Inicio escalonado de tratamiento tras suspensión por hepatotoxicidad

DÍA	Medicamento 2	Dosis/mg	Medicamento 3	Dosis/mg	Medicamento 4	Dosis/mg
1	Rifampicina	150				
2	Rifampicina	150				
3	Rifampicina	300				
4	Rifampicina	600				
5	Rifampicina	600	Isoniacida	100		
6	Rifampicina	600	Isoniacida	100		
7	Rifampicina	600	Isoniacida	200		
8	Rifampicina	600	Isoniacida	300		
9	Rifampicina	600	Isoniacida	300	Pirazinamida	400
10	Rifampicina	600	Isoniacida	300	Pirazinamida	400
11	Rifampicina	600	Isoniacida	300	Pirazinamida	800
12	Rifampicina	600	Isoniacida	300	Pirazinamida	800
13	Rifampicina	600	Isoniacida	300	Pirazinamida	1200
14	Rifampicina	600*	Isoniacida	300*	Pirazinamida	1200*

Notas:

*La dosis total a alcanzar es la calculada por peso para cada medicamento.

- En cuanto al aumento progresivo de dosis, puede hacerse de esta manera; o se puede empezar de una vez con la dosis total de cada medicamento (medicamento 2 el día 1, medicamento 3, el día 5; medicamento 4, el día 9).
- El etambutol (medicamento 1) que no es hepatotóxico, se inicia a dosis total desde el día 1 con el medicamento 2.
- Según el grado de lesión hepática, el grupo tratante podría definir la no reintroducción de pirazinamida.

La reintroducción del esquema antituberculoso se puede hacer una vez las transaminasas se encuentren menos de 2 veces el valor normal. Se requiere control de perfil hepático dos veces a la semana durante la reintroducción y un seguimiento estricto por parte del equipo de salud.

El reinicio del tratamiento de la tuberculosis en personas que no tiene factores de riesgo de base para hepatotoxicidad, el grupo tratante podría decidir la reintroducción con el esquema antituberculoso de manera no escalonada. Los tratamientos alternos que pueden utilizarse en la primera fase, con bajo potencial de toxicidad y de seguridad comprobada en el tratamiento antituberculoso son: moxifloxacina o levofloxacina, etambutol, inyectables (amikacina, kanamicina, capreomicina) y linezolid.⁹⁰

89 Chao-Chi Ho,1,2 Yee-Chun Chen,1 Fu-Chang Hu,4,5 Chong-Jen Yu,1 Pan-Chyr Yang,1 and Kwen-Tay Luh3 Safety of Fluoroquinolone Use in Patients with Hepatotoxicity Induced by Anti-Tuberculosis Regimens; Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1526–33.

90 Sowmya Nagarajana and Paul Whitaker; Management of adverse reactions to first-line tuberculosis antibiotics; Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018, 18:000–000.

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Entendiendo que la mayor toxicidad hepática se deriva del uso de pirazinamida, no deberá indicarse en aquellas personas con toxicidad hepática severa (elevación de ALT mayor de 10 veces su valor normal) o enfermedad hepática de base, en tanto su reinicio en casos adicionales deberá estar supeditado al criterio del especialista.

En caso de que la persona afectada requiera ajustes especiales de medicamentos para tuberculosis sensible, la EAPB deberá asumir la gestión de administración de manera oportuna e ininterrumpida de los medicamentos y priorizar las valoraciones y atenciones requeridas en la red prestadora de servicios de salud.

- **Toxicodermias asociadas al tratamiento antituberculoso**

Alrededor del 5% de las personas en tratamiento para la tuberculosis, pueden cursar con toxicidad dermatológica, la gran mayoría de las veces puede derivar en patrones clínicos leves, la presentación más frecuente es la lesión exantemática, acompañada de prurito que aparece posterior a las 2 o 3 horas de la ingestión del tratamiento y que generalmente requieren del uso de anti-histamínicos para su mejoría; este tipo de reacción no obliga a la suspensión del tratamiento antituberculoso, pero sí a un seguimiento estricto.⁹¹

Es muy importante identificar los escenarios graves de toxicidad dermatológica; entre las características que indican la evolución a una forma severa están la aparición de eosinofilia, fiebre, exantema extenso y compromiso multiorgánico (hepatitis, nefritis, neumonitis, pancreatitis, miocarditis) que configuran el denominado síndrome DRESS.⁹¹

La aparición del síndrome de Steven Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, ambas consideradas patologías del mismo espectro (según el compromiso de la superficie corporal del 10% y más del 30% respectivamente) se caracterizan por la aparición de fiebre, malestar general, exantema que evoluciona rápidamente a desprendimiento epidérmico y mucositis.⁹¹

las EAPB y la red prestadora de servicios de salud deberán gestionar el seguimiento de reacciones adversas a fármacos de manera que la persona conozcan dónde y cuándo acceder de manera prioritaria a valoración médica sin restricciones.

4.3 Directrices y recomendaciones para el tratamiento de niños, niñas y adolescentes con enfermedad tuberculosa activa sensible

Los niños, niñas y adolescentes deben tener una valoración integral y se debe ajustar el esquema de tratamiento de acuerdo con el peso. Los niños o las niñas de 3 meses de edad o menos, con tuberculosis pulmonar o linfadenitis tuberculosa periférica presunta o confirmada, deben tratarse con prontitud con los regímenes de tratamiento descritos. El tratamiento puede requerir ajuste de dosis para mediar el efecto de la edad y la posible toxicidad en lactantes. La decisión de ajustar la dosis debe tomarse por un médico con experiencia en el manejo de la tuberculosis pediátrica, utilizando preferiblemente los esquemas con presentaciones de medicamentos dispersables.⁹²

En todos los casos se deberá hacer un seguimiento y manejo estricto a las reacciones adversas a fármacos para el tratamiento de la tuberculosis y reportarse al Programa Nacional de Farmacovigilancia en la plataforma del Invima u otra que se disponga en el nivel nacional.

En el Anexo 4 de este lineamiento se exponen, los medicamentos, dosis recomendadas, esquemas terapéuticos y frecuencia de administración para el tratamiento de la tuberculosis activa sensible

⁹¹ María A. Yengle; Reacciones adversas cutáneas a fármacos antituberculosos; DERMATOL PERU 2015; VOL 25 (2)

⁹² WHO. Recommendation 14. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children 2nd ed. 2014. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

en niños.

4.4 Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis en personas que viven con el VIH (PVV)

4.4.1 Tratamiento de la tuberculosis activa en PVV

En las PVV coinfectadas con tuberculosis (TB/VIH) se aplicarán los esquemas de tratamiento antituberculoso indicados en el Anexo 4, siguiendo los principios de la estrategia TDO y el proceso de seguimiento que se implementa con las personas sin VIH.

4.4.2 Tratamiento del VIH en personas con tuberculosis

Todas las personas con coinfección TB/VIH deben recibir tratamiento de manera simultánea para ambas condiciones patológicas. No hacerlo se relaciona con mayor mortalidad y peor resultado del tratamiento derivado de la tuberculosis.

Si la persona con coinfección TB/VIH ya recibía tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico de tuberculosis, este se continuará sin interrupciones, a menos que se presenten interacciones medicamentosas con el tratamiento antituberculoso. En dicho caso, el infectólogo o médico experto en VIH deberá hacer los cambios en los medicamentos antirretrovirales que sean necesarios, pero garantizando que la persona continúe recibiendo tratamiento para ambas patologías.

Si la persona con coinfección TB/VIH aún no había iniciado tratamiento antirretroviral, el inicio del tratamiento antituberculoso **será siempre la prioridad**, seguido del inicio de la terapia antirretroviral, tan pronto como ha tolerado el tratamiento antituberculoso. Los antirretrovirales deberán iniciarse en el lapso de 2 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento antituberculoso. Esto aplica para todas las personas coinfectadas incluyendo niños, niñas, adolescentes, personas con tuberculosis farmacorresistente como tuberculosis MDR o tuberculosis XDR y mujeres embarazadas coinfectadas con VIH.^{93,94,95}

Cuando se cuenta con resultados de CD4 que demuestran severa inmunosupresión (CD4 menor de 50 células/mm³), se debe iniciar tratamiento antirretroviral en las **primeras 2 semanas** después del inicio del tratamiento antituberculoso para reducir el riesgo de mortalidad.^{96,97,98}

Cuando el recuento de CD4 es mayor o igual a 50 células/mm³, se debe iniciar el tratamiento ARV, lo más pronto posible dentro de las **2 a 8 semanas del inicio del tratamiento antituberculoso**,

⁹³ WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, Second Edition, 2016. France. WHO; 2016. [Consultado 15 de enero de 2018]. Disponible en: www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/

⁹⁴ Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 infected Adults and Adolescents. AIDSinfo; 2013. [consultado 3 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

⁹⁵ WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 update. Switzerland. WHO; 2017. [Consultado en enero de 2018] Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/

⁹⁶ WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, Second Edition, 2016. France. WHO; 2016. [Consultado 15 de enero de 2018]. Disponible en: www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/

⁹⁷ Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 infected Adults and Adolescents. AIDSinfo; 2013. [consultado 3 de octubre de 2013]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf/>

⁹⁸ WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 update. Switzerland. WHO; 2017. [Consultado en septiembre de 2019] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf;jsessionid=3D218DF9C19120D3C792326187B94B5B?sequence=1>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

una vez se haya logrado la tolerancia apropiada a los antituberculosos y se haya trabajado de manera integral la adherencia al tratamiento en ambas patologías.

La única **excepción** son las personas afectadas por tuberculosis de tipo meníngea y VIH, en quienes el inicio temprano de la terapia antirretroviral se ha asociado a eventos adversos severos. En consecuencia, deberá tenerse en cuenta la evolución clínica de estas personas para el inicio del tratamiento antirretroviral y considerar su inicio posterior a la 8ª semana.⁹⁹

A pesar de que el inicio temprano del tratamiento antirretroviral incrementa también la posibilidad de desarrollar el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI o IRIS en inglés), este riesgo no supera el riesgo de mortalidad cuando se retrasa el inicio de la terapia antirretroviral.¹⁰⁰

El esquema de tratamiento antirretroviral más adecuado deberá ser seleccionado por un médico experto en VIH, teniendo presente que la rifampicina es el mejor medicamento antituberculoso con el que se cuenta y, por tanto, se debe preservar en el esquema de tratamiento antituberculoso tanto como sea posible, ajustando el tratamiento antirretroviral de acuerdo con las posibles interacciones medicamentosas descritas en la literatura. En la tabla 13, se presenta la tabla de medicamentos antirretrovirales de elección para el tratamiento del VIH en personas con diagnóstico de tuberculosis.

El no contar con resultados de CD4 no será un impedimento para el inicio de la terapia antirretroviral en las primeras ocho semanas de iniciado el tratamiento antituberculoso¹⁰¹.

Se señala que se deberá realizar seguimiento en la adherencia al tratamiento antirretroviral en las PVV acorde con los aspectos descritos en la literatura.^{102,103}

Así mismo, debe indicarse que el tratamiento antirretroviral debe ser garantizado por la EAPB de forma completa e ininterrumpida, sin ninguna barrera administrativa derivada del aseguramiento. En el caso de la población pobre no asegurada, la gestión del tratamiento ARV deberá ser garantizado por las entidades territoriales de salud.

Tabla 13. Medicamentos antirretrovirales para tratamiento del VIH en pacientes con tuberculosis

Medicamentos	Inhibidores nucleósidos	Tercer Fármaco	Observaciones
Opción preferida	Tenofovir disoproxil fumarato 300mg/Emtricitabina 200mg/día	Efavirenz 600mg/día	Esquema preferido, solo en casos en que sea imposible su uso por contraindicación clínica o resistencia se considerarán los esquemas alternativos.

⁹⁹ WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Switzerland: WHO; 2017. [Consultado en enero de 2018] Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/

100 WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 update. Switzerland. WHO; 2017. [Consultado en septiembre de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf;jsessionid=3D218DF9C19120D3C792326187B94B5B?sequence=1>

¹⁰⁴ WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 update. Switzerland: WHO; 2017. [Consultado en septiembre de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf;jsessionid=3D218DF9C19120D3C792326187B94B5B?sequence=1>

¹⁰² Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [Consultado el 21/11/2019]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/vguidelines/adultoi.pdf>

103 Dooley, K. E., Kaplan, R., Merase, N., Grinsztejn, B., Ticona, E., Lacerda, M. (2019). Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy for Patients Co-Infected with Tuberculosis and HIV: A Multicenter, Noncomparative, Open-Label, Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*. doi:10.1093/cid/ciz256

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Alternativa 1	Tenofovir disoproxil fumarato300mg/Emtricitabina 200mg/día o, Abacavir 600mg/lamivudina 300mg/día	Raltegravir 800mg cada 12 horas o,	Usar la doble dosis hasta 2 semanas luego de suspender la rifampicina
Alternativa 2		Raltegravir 400mg cada 12 horas o,	Puede considerarse solo en pacientes con carga viral menor de 100mil copias/ml
Alternativa 3		Dolutegravir 50mg cada 12 horas	Usar la doble dosis hasta 2 semanas luego de suspender la rifampicina
Alternativa 4		Inhibidor de la proteasa (IP)	Solo considerar esta opción cuando por razones del perfil de resistencia del virus sea indispensable utilizar IP e implica tener disponible rifabutina en vez de rifampicina y disponibilidad de medicamentos antituberculosos en presentación individual, los cuales tendrán que ser provistos por la EAPB.
Alternativa 5		Inhibidor de la proteasa	Cambio de rifampicina por levofloxacin o moxifloxacin. Esta es una opción solo cuando sea necesario el uso de IP y sea imposible cambiar la rifampicina por rifabutina, e implica prolongar el tratamiento antituberculoso al menos a un año.

Tomado: Recomendación Asociación Colombiana de Infectología año 2019
 Notas: El esquema de tratamiento antirretroviral se construirá siempre tomando dos inhibidores de nucleósidos y adicionando un tercer medicamento. Cuando no pueda usarse la opción preferida, debe individualizarse cada caso por parte del médico infectólogo del grupo de atención integral para VIH para tomar la decisión más apropiada.
 Escoger el tercer fármaco con orden de preferencia descendente iniciando por la opción preferida hasta la alternativa cinco.

4.4.3 Profilaxis con Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol) en personas con coinfección TB/VIH

Toda persona con TB/VIH deberá recibir profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol a una dosis de 160/800 mg diarios. En caso de no conocerse su conteo de CD4 o cuando este se encuentre por debajo de 350 CD4/mm3¹⁰⁴, la profilaxis deberá iniciarse desde el programa de tuberculosis tan pronto se conozca el diagnóstico de coinfección y su continuidad será definida en la IPS de atención integral de VIH.

4.4.4 Tratamiento de la tuberculosis en niños, niñas y adolescentes con coinfección TB/VIH

Los niños, niñas y adolescentes con tuberculosis e infección por VIH confirmada serán tratados con el esquema de administración diaria de tratamiento, tanto en primera como en segunda fase, según lo indicado en el Anexo 4.

4.5 Manejo terapéutico de la tuberculosis activa sensible en otras situaciones clínicas particulares

Los casos especiales de personas con tuberculosis y otras comorbilidades deberán ser evaluados

¹⁰⁴ World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, Second Edition, 2016. France. WHO; 2016. [Consultado 15 de enero de 2018]. Disponible en: www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 000227 DE 2020

PÁGINA 75 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

con el médico especialista para definir el esquema terapéutico y atención integral apropiada. Algunas de estas situaciones son las siguientes:

4.5.1 Embarazo

Los riesgos de la tuberculosis durante el embarazo son tuberculosis congénita, incremento de la morbilidad materna, parto prematuro, bajo peso al nacer, transmisión perinatal y postnatal y un riesgo hasta seis veces mayor de mortalidad perinatal.^{105,106}

Antes de iniciar un tratamiento a una mujer se debe saber si está embarazada. No obstante, se debe indicar la necesidad de aconsejar la anticoncepción en las mujeres en edad fértil durante el tratamiento antituberculoso, y en aquellas en embarazo realizar un seguimiento multidisciplinario con especialistas en obstetricia según corresponda.

El diagnóstico de tuberculosis en una embarazada no indica la terminación del embarazo y tampoco contraindica amamantar al recién nacido¹⁰⁷. Antes de iniciar el tratamiento se debe evaluar el estado de embarazo y posibles comorbilidades; la mujer embarazada debe ser considerada como de alto riesgo obstétrico y ser valorada inmediatamente por profesional de obstetricia.

Los fármacos antituberculosos de primera línea pueden ser empleados durante el embarazo debido a su seguridad y la disminución de las principales complicaciones obstétricas, maternas y fetales¹⁰⁸. Debe realizarse un estricto control de la función hepática mediante la medición de las transaminasas por el riesgo de hepatitis en la gestación y el postparto.

La estreptomycin y los aminoglucósidos están contraindicados por sus efectos nocivos sobre el nervio acústico del feto¹⁰⁹. Aunque se utiliza la pirazinamida en los esquemas estandarizados, se recomienda tener precaución dado a que es escasa la información sobre sus efectos en el feto¹¹⁰; este medicamento se ha administrado a un número grande de mujeres embarazadas sin evidencia de anormalidades por lo que este lineamiento lo mantiene como parte de esquema en la mujer embarazada.

El tratamiento de la tuberculosis resistente en la mujer embarazada debe instaurarse tan pronto se conozca el diagnóstico y requiere de una atención multidisciplinaria que incorpore obstetricia, infectología (o profesional de la medicina experimentado en el manejo de la tuberculosis), neumología o neumología pediátrica y neonatología, para lo cual la EAPB y su red prestadora de servicios de salud deberá priorizar la atención de las mujeres con esta condición.

Se deberá informar a la mujer embarazada sobre el VIH y su relación con la tuberculosis previo a la realización de la prueba y **descartar la coinfección TB/VIH lo antes posible**. Esto porque, a pesar de que es poco frecuente la coinfección TB/VIH en mujeres embarazadas, el riesgo de mortalidad es extremadamente alto, tanto durante el embarazo (18%) como después de este

¹⁰⁵ Figueroa-Damian R, Arredondo-García JL. Neonatal Outcome of Children Born to Women with Tuberculosis. Archives of Medical Research 32 (2001) 66–69. [15 de junio de 2018] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11282183>

¹⁰⁶ Jana N, VASISHTA K, SAHA SC, GHOSH K. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 1999 Aug 26; 341 (9):645-9. [15 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199908263410903>

¹⁰⁷ WHO. Treatment of tuberculosis Guidelines. Fourth edition. World Health Organization 2010. Consultado el 15 de junio de 2018. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>

¹⁰⁸ Molina RL, Diouf K, Nour NM. Tuberculosis and the Obstetrician- Gynecologist: A Global Perspective. Rev Obstet Gynecol 2013; 6(3):174–81.

¹⁰⁹ Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades (CDC). Tuberculosis y embarazo. [21 de noviembre de 2018]. https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/specpop/pregnancy_es.htm

¹¹⁰ WHO. Treatment of tuberculosis Guidelines. Fourth edition. World Health Organization 2010. Consultado el 15 de junio de 2018. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>

Continuación resolución “Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones”

(24%)¹¹¹. De igual manera, se duplica el riesgo de transmisión materno infantil del VIH en gestantes con coinfección TB/VIH.¹¹²

4.5.2 Enfermedad hepática

Siempre se deben realizar controles de la función hepática antes de iniciar el tratamiento, aunque no existan antecedentes de enfermedad hepática. Si se identifica alteración hepática se debe garantizar el seguimiento clínico y ajustes terapéuticos por médico experto o medicina especializada.¹¹³

En personas con enfermedad hepática, la modificación en la terapia se debe direccionar por la función hepática, medida de manera indirecta por escala *Child Pugh*, acorde con la puntuación obtenida.¹¹⁴

En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, aumenta la incidencia de toxicidad con el tratamiento antituberculoso, la severidad de la lesión suele ser mayor y la probabilidad de recuperación disminuye. Las alteraciones evidenciadas en la bioquímica hepática pueden ser secundarias a la enfermedad hepática de base o al tratamiento antituberculoso.

Las opciones de intervención en estos casos son principalmente dos:

- Hacer ajustes del esquema antituberculoso disminuyendo el número de fármacos hepatotóxicos de acuerdo con el grado de enfermedad hepática.
- Hacer un monitoreo más estrecho de alteraciones que se generen al momento de iniciado el tratamiento.

La tabla 14 presenta los criterios para el ajuste de la terapia antituberculosa en personas con enfermedad hepática de base, la cual requerirá la evaluación de médico experto y paraclínicos de control para el cálculo de la severidad de la enfermedad hepática.¹¹⁵

Tabla 14. Criterios de evaluación de la severidad de la enfermedad hepática

Parámetros	Puntaje 1	Puntaje 2	Puntaje 3
Ascitis	Ausente	Leve	moderado-severo
Bilirrubina total (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Encefalopatía	No	grado 1-2 medio o moderado	grado 3-4 severo
Clasificación	Clase A	Clase B	Clase C
Total de puntos	5-6	7-9	10-15
1 año de sobrevida	100%	80%	45%

Fuente: tomado de Child –Pugh score.

¹¹¹ Suresh S, Sharath BN, Anita S, Lalitha R, Prasad TJ, Rewari BB. TB-HIV co-infection among pregnant women in Karnataka, South India: A case series. J Infect Public Health. 2016 Jul-Aug; 9(4):465-70. doi: 10.1016/j.jiph.2015.11.016. Epub 2015 Dec 20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26711476>

¹¹² Lesley Odendal. TB transmission and prevention . HIV and TB in Practice for nurses: Pregnancy and TB/HIV. Published: 14 February 2013, en: <http://www.aidsmap.com/HIV-and-TB-in-Practice-for-nurses-Pregnancy-and-TB/HIV/page/2572148/>

¹¹³ Saukkonen JJ, Cohn DL. Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. Am J Respir Crit Care Med Vol 174 pp 935–952, 2006 DOI: 10.1164/rccm.200510-1666ST. Disponible en: <https://www.thoracic.org/statements/resources/mtp/hepatotoxicity-of-antituberculosis-therapy.pdf>

¹¹⁴ Fica C., Alberto. Diagnóstico, manejo y prevención de infecciones en pacientes con cirrosis hepática. Revista chilena de infectología. 2005 22(1). 63-74. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182005000100009>

¹¹⁵ Radha K, Dhiman, et al. A Guide to the Management of Tuberculosis in Patients with Chronic Liver Disease. J Clin Exp Hepatol. 2012 Sep; 2(3): 260–270. Published online 2012 Sep 21. doi: 10.1016/j.jceh.2012.07.007 Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940527/>

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE 2020

2020 PÁGINA 77 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Acorde con los resultados obtenidos, se deberá realizar la clasificación del estadio de la enfermedad hepática parámetro que deberá ser tomado en cuenta para el ajuste del tratamiento de la tuberculosis. (Ver tabla 15)

Tabla 15. Manejo medicamentoso en personas con enfermedad hepática y tuberculosis

Clasificación	Número de hepatotóxicos recomendados	Medicamentos preferidos a incluir	Observaciones
Child A	2	Rifampicina, isoniazida y etambutol	La pirazinamida es el fármaco más hepatotóxico, no se recomienda su uso. Este esquema implica la extensión del tratamiento de la tuberculosis al menos a 9 meses.
Child B	1	Rifampicina, levofloxacina y etambutol	Cuando solo se pueda iniciar un hepatotóxico, se prefiere que sea rifampicina, porque este es el fármaco más efectivo. Se debe considerar extender el tratamiento hasta completar un año.
Child C	Ninguno	Etambutol, levofloxacina, moxifloxacina, amikacina, kanamicina, cicloserina.	Duración del tratamiento al menos 18 meses.

Tomado: Radha K. et al. 2012

Toda persona que requiera ajustes de tratamiento antituberculoso por antecedente de enfermedad hepática debe ser valorada por neumología o infectología.

4.5.3 Insuficiencia renal

En pacientes con alteración de la función renal, no se requiere considerar ajuste de dosis de isoniazida y rifampicina, pero sí de etambutol y pirazinamida. En el caso de estos dos últimos, el tratamiento se debe dar a la misma dosis por kg / día, pero no cada 24 sino cada 48 horas (entiéndase solo 3 veces a la semana) cuando la depuración de creatinina es menor de 30 ml/min¹¹⁶. Se debe hacer vigilancia clínica de la posible toxicidad por el etambutol¹¹⁷. En la tabla 16 se presentan las recomendaciones para el manejo de la tuberculosis en personas con tuberculosis y falla renal.

Tabla 16. Esquema de manejo de la tuberculosis en pacientes con insuficiencia renal, de acuerdo con los niveles de depuración de creatinina

Fase de tratamiento/ Días de tratamiento	Depuración creatinina < 30 ml / min		Depuración creatinina > 30 ml / min	
	Fase intensiva	Fase de continuación	Fase intensiva	Fase de continuación
Lunes, miércoles, viernes	RHZE (150/75/400/275)mg), dosis calculada por peso **	Rifampicina e isoniazida dosis usual sin ajustes	Se da la dosis usual calculada por peso, no se requiere ajuste de dosis de medicamentos	
Martes, jueves y sábado	RH 150/75mg dosis calculada por peso***			

Fuente: adaptado de Treatment of Tuberculosis guidelines fourth edition 2010 y Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.

¹¹⁶ World Health Organization. Treatment of Tuberculosis guidelines fourth edition 2010. ISBN 978 92 4 154783 3

¹¹⁷ Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008; Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE 1

2020 PÁGINA 78 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

* En pacientes con enfermedad renal se debe hacer seguimiento clínico y de azoados por el grupo tratante para hacer ajustes en caso de cambios significativos de función renal. En caso de depuración de creatinina cercana a 30 ml / min se recomienda hacer depuración de creatinina en orina de 24 h para precisar función renal.

** Tratamiento con las tabletas de tetra conjugado (RHZE 150/75/400/275mg), dosis usual por peso sin ajustes.

*** Biconjugado rifampicina 150 / isoniacida 75 cálculo por peso sin ajustes. De esta forma que se lograra aumentar intervalo de dosis de pirazinamida y etambutol a cada 48 horas

En las personas en hemodiálisis, los medicamentos deben suministrarse después de las sesiones de diálisis.

No se recomienda la administración de estreptomycinina o cualquier otro aminoglucósido cuando la función renal este alterada.

Se recomienda administrar piridoxina 100 mg diarios a personas con patologías renales que este en terapia de diálisis.

4.5.4 Diabetes

Acorde con las recomendaciones internacionales, se debe realizar a toda persona afectada por tuberculosis pruebas para descartar diabetes y a toda persona con diabetes pruebas para descartar tuberculosis¹¹⁸.

Antes de iniciar el tratamiento para tuberculosis en todas las personas se debe evaluar, la presencia de diabetes y realizar una medición de la glicemia basal y repetirla según la condición clínica y antecedentes de la persona. En el caso de que la persona reciba hipoglicemiantes orales que tengan posible interacción farmacológica con la rifampicina, se deberá realizar valoración del caso por médico especialista, que defina la pertinencia de ajuste del tratamiento de la diabetes.

En los casos de comorbilidad tuberculosis-diabetes, se debe realizar un control más estricto de la diabetes por posibles descompensaciones de la glicemia para lo cual se recomienda la hospitalización al menos durante las primeras dos semanas de tratamiento, en caso de descompensación de la diabetes, caso en el cual será necesario el uso de insulina^{119,120}.

Los controles bacteriológicos durante el tratamiento se deberán realizar por baciloscopia y realizar cultivo al finalizar el tratamiento. Así mismo, se deberá recomienda realizar seguimiento radiológico al antes y al finalizar el tratamiento. En las personas con diabetes el manejo terapéutico de la tuberculosis es el mismo que para las personas sin diabetes, excepto porque se deberá agregar piridoxina 100mg diarios al tratamiento para prevenir la neuritis periférica.

4.6 Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa farmacorresistente

Todo caso de tuberculosis farmacorresistente debe ser clasificado, de acuerdo con los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF), con el fin de elegir el esquema terapéutico adecuado y definir la periodicidad de los controles. Estos casos deben ser evaluados por un equipo

¹¹⁸ WHO. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. Geneva, Switzerland. 2011. [21 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/tb-diabetes-framework/en/>

¹¹⁹ Lin Y, Harries A D, Kumar A M V, Critchley J A, van Crevel R, Owiti P, Dlodlo R A, Deigaard A. Management of diabetes mellitus-tuberculosis: a guide to the essential practice. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2018. [18 de julio de 2019] Disponible en:

https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/TheUnion_DMTB_Guide_October2018_Text_AW_02.pdf

¹²⁰ International Union Against Tuberculosis And Lung Disease. Management of diabetes mellitus-tuberculosis. A guide to the essential practice. First edition. 2019. Disponible en: www.theunion.org/what-we-do-ublications/theucnical/english/theunion_DMTB-guide.pdf

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

médico multidisciplinario a cargo de la EAPB y su red prestadora de servicios y deberán ser presentados en el CERCET de la regional respectiva para el seguimiento a compromisos.

Los casos de tuberculosis farmacorresistente deben ser valorados clínica y microbiológicamente, con baciloscopia y cultivo mensual, hasta obtener conversión bacteriológica y continuar con cultivo bimensual hasta su egreso o antes si la condición clínica así lo amerita. El acompañamiento psicosocial de las personas afectadas por tuberculosis farmacorresistente y la capacitación del equipo de salud es esencial para el éxito del tratamiento.

Los esquemas terapéuticos para los casos de tuberculosis con monorresistencia y polirresistencia a isoniácida, tuberculosis MDR y tuberculosis XDR, se presentan en el Anexo 4; no obstante, estos se actualizarán según la evidencia científica y la disponibilidad de los medicamentos en el país para asegurar tratamientos efectivos y oportunos, teniendo en cuenta el balance entre beneficios/riesgos, que permitan la mejor adherencia y calidad de vida de las personas afectadas por la enfermedad.

En los siguientes ítems se abordan los aspectos relevantes de obligatorio seguimiento por parte de los diferentes agentes del sistema de salud en la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis farmacorresistente.

4.6.1 Tratamiento de casos de tuberculosis resistente a la isoniácida con sensibilidad conocida a la rifampicina

En esta categoría se incluyen los casos de monorresistencia a isoniácida o polirresistencia a isoniácida asociada con etambutol o pirazinamida, pero que tienen sensibilidad a la rifampicina.

Se deberá contar con pruebas de susceptibilidad que permitan determinar el perfil de resistencia a estos medicamentos, el seguimiento de la condición clínica de la persona afectada y el resultado de la baciloscopia de control. Si la baciloscopia persiste positiva debe valorarse nuevamente el perfil de sensibilidad a los medicamentos para reclasificar el caso y ajustar el tratamiento. Los diferentes escenarios se presentan en el Anexo 4.

Todos los casos de tuberculosis resistente a isoniácida deberán ser incluidos en los registros de tuberculosis farmacorresistente y deben ser evaluados en una cohorte independiente, de acuerdo con el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis.

4.6.2 Tratamiento de casos de tuberculosis MDR/RR

Para el tratamiento de la tuberculosis MDR o RR se deben seguir las siguientes recomendaciones:

- Si se diagnostica la resistencia a rifampicina, se trata como un caso de tuberculosis MDR, sin importar si es resistente o no a la isoniácida.
- Tener en cuenta la reagrupación de medicamentos realizada por la OMS (ver Anexo 4) para el diseño de regímenes convencionales de tratamiento de tuberculosis MDR/RR.
- Se deben preferir esquemas estandarizados, de acuerdo con la evidencia sobre su eficacia y seguridad, no obstante, siempre se deberá realizar análisis individual de casos para los ajustes de tratamiento a que haya lugar.
- Adaptar el esquema terapéutico a cada caso, procurando realizar el seguimiento por profesional de la medicina experto en tuberculosis o especializado en neumología o infectología, y presentarlos en un Comité Regional de Evaluación de Casos Especiales de Tuberculosis (CERCET).
- Realizar evaluación clínica y microbiológica mensual con baciloscopia y cultivo en medio

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

líquido hasta la conversión bacteriológica¹²¹ y continuar cada dos meses hasta finalizar el tratamiento con baciloscopia y cultivo líquido, con el fin de evaluar la reversión bacteriológica.

- Solicitar las pruebas de sensibilidad a medicamentos de segunda línea cuando se detecta tuberculosis MDR, tuberculosis RR. Para su uso e interpretación se deben considerar las características técnicas de cada prueba.
- En el caso de reporte del LipA con medicamentos de primera línea, una mutación únicamente en el gen *inhA* que resulta en un bajo nivel de resistencia a isoniácida (0,2 mg/L), hace que la cepa sea sensible a dosis altas de isoniácida lo cual indica que este medicamento puede ser adicionado sin ser contado en el esquema-
- Si se evidencian mutaciones en los genes *inhA* y en el *katG* juntos, este último resulta en un alto nivel de resistencia a isoniácida (mayor de 1 mg/L), en este último caso no sería efectivo administrar las dosis altas de isoniácida y se considera un caso de resistencia total a isoniácida.¹²²
- Cuando el diagnóstico de la resistencia a la rifampicina se realizó por prueba molecular, se debe remitir una muestra directa del esputo para evaluar el perfil de resistencia tanto a los otros medicamentos de primera como a los de segunda línea; igualmente, se debe realizar un cultivo en medio líquido para la vigilancia de la resistencia a fármacos.
- Antes de iniciar esquemas de tratamiento de segunda línea, se deben realizar pruebas de sensibilidad genotípicas para quinolonas e inyectables de segunda línea. Si la cepa es sensible a los fármacos de segunda línea o el resultado no es interpretable, se deben realizar, a partir del cultivo, lo más rápido posible, pruebas de sensibilidad a quinolonas e inyectables de segunda línea; esto se debe a que la sensibilidad de las pruebas genotípicas no es tan alta como las fenotípicas, aunque permiten realizar un primer tamizaje del perfil de resistencia para la toma de decisiones clínicas.
- Tener presente que la claritromicina y otros macrólidos no se incluyen entre los medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente.
- Deben preferirse los esquemas de tratamiento con medicamentos orales. Si se opta por administrar carbapenémicos, se debe intensificar la vigilancia de la resistencia a estos antibióticos.¹²³
- Garantizar el seguimiento y manejo estricto de las reacciones adversas a fármacos para el tratamiento de tuberculosis con el respectivo reporte al **Programa Nacional de Farmacovigilancia** en la plataforma del Invima u otra que defina el nivel nacional.
- Evaluar los esquemas individualizados en un Comité Regional de Evaluación de Casos Especiales de Tuberculosis, antes o después de la formulación del médico tratante.
- La presentación de casos de tuberculosis farmacorresistente en el CERCET busca generar acciones de monitoreo y evaluación de la correcta indicación de los esquemas, para así evitar la amplificación de la resistencia, sin que sea un condicionante para el inicio del tratamiento.
- Facilitar la incorporación de estrategias de apoyo social y comunitario para mejorar la adherencia al tratamiento, lo que favorece el éxito de este y evita la amplificación de la resistencia.
- Se deberá realizar baciloscopia y cultivo en medio líquido para el control de tratamiento de forma mensual hasta lograr la conversión bacteriológica y seguir con cultivo en medio líquido bimensual, hasta finalizar el esquema terapéutico.

¹²¹ La conversión negativa del cultivo se considera cuando dos cultivos consecutivos, tomados al menos con intervalo de 30 días, se encuentran negativos.

¹²² Caminero JA, ed. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris, France. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013. Disponible en: <https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/spanish/Lineamientos-Manejo-clinico-TB-MDR.pdf>

¹²³ Ministerio de salud y Protección Social. Manual de medidas básicas para el control de infecciones en IPS. 2018. [30 de noviembre de 2018] Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PA/manual-prevencion-iaas.pdf>

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 81 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- Las entidades territoriales, desde el programa distrital o departamental, deberán coordinar la presentación de casos en los CERCET con el fin de garantizar el seguimiento de las personas con tratamiento para tuberculosis MDR, tuberculosis RR y en particular, para aquellos que reciban medicamentos inyectables.
- Lo anterior implica, la participación de la IPS básica y complementaria que atiende a la persona afectada, la EAPB, los equipos de salud públicas de las entidades territoriales, así como de otros sectores a nivel social disponibles en la entidad territorial de acuerdo con las características de la persona afectada, con el fin de realizar estricto seguimiento a los casos, lo cual incluye el obligatorio reporte de reacciones adversas a medicamentos.
- En el CERCET se debe hacer seguimiento, a casos especiales de tuberculosis farmacorresistente, que por sus características clínicas o sociales tengan riesgo de pérdida en el seguimiento al tratamiento.
- Las EAPB y sus prestadores, deberán garantizar de manera obligatoria la atención en IPS integral y realizar contratación para administrar el TDO domiciliario u hospitalario en las personas con tuberculosis farmacorresistente y baja red de apoyo familiar o social, y vincular a la persona afectada a programas de protección social, alimentación, alojamiento, en coordinación con la entidad territorial, de manera que este logre superar aspectos del contexto social que puedan generar pérdida de adherencia al esquema de tratamiento.
- Los programas departamentales y distritales deberán analizar las cohortes separando las personas con esquemas acortados para tuberculosis TBMDR/RR, y TBXDR.
- Una vez finalizado el tratamiento de las personas con tuberculosis farmacorresistente se realizará seguimiento por parte de la EAPB y red prestadora por lo menos cada 6 meses hasta completar un año de finalizado el tratamiento.
- Se debe realizar de manera estricta el estudio de contactos a todas las personas afectadas por tuberculosis resistente de manera trimestral mediante seguimiento domiciliario a cargo de la entidad territorial, hasta completar el tratamiento y posteriormente con periodicidad semestral hasta completar dos años después de terminado el tratamiento.
- La información de los contactos de tuberculosis farmacorresistente debe ingresarse en los formatos establecidos, acorde con lo definido en el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis y derivar a la persona para evaluación y tratamiento según el resultado del estudio

4.6.3 Tratamiento de casos de tuberculosis resistente a cualquier fluoroquinolona o al menos un medicamento inyectable de segunda línea y casos de tuberculosis XDR

Todos estos casos deben ser presentados en un Comité Regional de Evaluación de Casos Especiales de Tuberculosis (CERCET). Es importante no superar un tiempo mayor de 15 días para definir el esquema de tratamiento, el cual siempre será responsabilidad del equipo médico tratante del caso y de la EAPB. El estudio de contactos debe ser muy riguroso y, al igual que para los casos de tuberculosis TBMDR, los contactos se deben evaluar de manera trimestral hasta completar el tratamiento y posteriormente con periodicidad semestral hasta completar dos años después de terminado el tratamiento del caso índice. Las EAPB y su red prestadora de servicios de salud deberán garantizar la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis farmacorresistente MDR, RR y XDR, acorde con las indicaciones brindadas por el especialista tratante o sugeridas en los CERCET facilitado en IPS de atención integral, y administración del TDO en la IPS mas cercana o la modalidad que facilite la mejor adherencia al usuario.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 82 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

CAPÍTULO 5. DIRECTRICES Y RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

5.1 Grupos prioritarios para la búsqueda de infección tuberculosa latente

Teniendo en cuenta las recomendaciones de la OMS¹²⁴, los grupos prioritarios para búsqueda de la infección tuberculosa latente en Colombia son:

- Personas que viven con VIH.
- Niños o niñas menores de 5 años, en contacto con personas afectadas por tuberculosis pulmonar.
- Personas que vayan a comenzar tratamientos con terapia biológica para enfermedades autoinmunes.
- Personas con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis.
- Personas que se preparan para recibir trasplantes de órganos o hemáticos.
- Personas con silicosis.
- Trabajadores de la salud.

Puede considerarse necesario evaluar la presencia de infección tuberculosa latente en situaciones excepcionales, a juicio clínico del equipo médico tratante. No se recomienda la búsqueda sistemática de tuberculosis latente en personas con diabetes, consumo abusivo de alcohol, fumadores o con bajo peso, a no ser que hagan parte de los grupos priorizados.¹²⁵

En zonas de alta prevalencia de tuberculosis se sugiere evaluar la pertinencia de instaurar una terapia preventiva con isoniácida en las mujeres gestantes en las cuales se identifique un alto riesgo de adquirir la infección tuberculosa o que la han adquirido recientemente, independientemente del momento de la gestación. En el caso contrario, se deberá esperar hasta después del parto para iniciar la terapia profiláctica por el riesgo de hepatitis asociado a la isoniácida, el cual aumenta con el uso concomitante de acetaminofén.

Durante la lactancia, el tratamiento con isoniácida debe acompañarse de piridoxina, a dosis de 25 a 50 mg por día.¹²⁶

En niños y niñas que reciban terapia preventiva con isoniácida la dosis recomendada de piridoxina es de 25 a 50 mg por día.

En las situaciones de trasplantes de órganos o hemáticos, además de descartar la enfermedad activa en el receptor y de tratar la infección tuberculosa latente, cuando esté indicado, se deben indagar los antecedentes de tuberculosis en el donante y descartarle enfermedad activa.

En los trabajadores de la salud se deberá realizar búsqueda de la infección latente acorde al perfil de riesgo (véase Capítulo N°8).

¹²⁴World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva 2018. [consultado el 19 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>

¹²⁵World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva 2018. [consultado el 19 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>

¹²⁶ CDC. Hojas informativas. Tuberculosis y embarazo. [17 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/pdf/Pregnancy_es.pdf

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

5.2 Diagnóstico de la infección tuberculosa latente

El primer paso en el proceso diagnóstico de la tuberculosis latente es descartar la tuberculosis activa en los grupos priorizados mediante una rigurosa evaluación clínica, indagando sobre la presencia de síntomas de tuberculosis tales como: tos, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso o no ganancia de peso (niños o niñas).¹²⁷

En caso de presentar síntomas de tuberculosis se deben realizar los estudios para descartar tuberculosis activa.

En caso de no presentar síntomas de tuberculosis se procederá a solicitar la prueba cutánea de derivado proteínico purificado (PPD).

Una prueba de tuberculina positiva por sí sola no distingue entre la infección tuberculosa latente y la enfermedad tuberculosa activa. En personas viviendo con VIH, niños, personas con desnutrición, con patologías inmunosupresoras severas, cáncer o con tuberculosis miliar, la prueba de tuberculina puede incluso ser negativa, aunque tengan la enfermedad tuberculosa activa, por lo cual se recomienda aplicar nuevamente una prueba de PPD a la tercera semana para evaluar el efecto booster.¹²⁸

Si la PPD es positiva se recomienda realizar una radiografía de tórax y, si no presenta lesiones sugestivas de la enfermedad tuberculosa, iniciar el tratamiento para la infección tuberculosa latente. (Véase el algoritmo de diagnóstico de TB latente en el Anexo 2a.)

Ante la sospecha de un falso negativo de la PPD, se recomienda repetir la prueba a la tercera semana después de la primera PPD, para evaluar el efecto booster.^{129,130} Si este segundo resultado es positivo se procederá a diferenciar entre tuberculosis activa y tuberculosis latente. Si este segundo resultado es negativo, se considera que la persona no ha estado expuesta a la infección por tuberculosis. Se deberán seguir las recomendaciones de la Guía del Ministerio de Salud y Protección Social para una correcta aplicación y lectura de la prueba de PPD.¹³¹

Los niños y las niñas menores de 5 años que han tenido contacto con personas con tuberculosis pulmonar en el entorno familiar, institucional o comunitario, se realizará tamizaje clínico para descartar tuberculosis activa. (Véase el Anexo 2b).

En niños, niñas y adolescentes mayores de 5 años a 17 años contactos de casos de tuberculosis en adultos, se deberá realizar tamizaje clínico; en caso de presentar síntomas siempre se deberá descartar la tuberculosis activa. (Véase el anexo 1d) En caso de ausencia de síntomas se aplicará PPD; en caso de tener PPD positiva se realizará radiografía de tórax para descarte de TB activa y se evaluará la indicación de quimioprofilaxis. Siempre se deberá seguir conducta acorde a resultados de la PPD obtenidos. (Véase el Anexo 2b).

¹²⁷ WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva 2018. [consultado el 19 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>

¹²⁸ OPS. Coinfección TB/VIH: Guía Clínica Regional. Actualización 2017. Washington D.C.; OPS; 2017.
http://iris.paho.org/xn:ui/bitstream/handle/123456789/34855/9789275319857_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y

¹²⁹ Caminero JA, Farga V. Tuberculosis. 3ª edición. 2011. Editorial Mediterráneo.

¹³⁰ Comité Nacional Asesor de Tuberculosis. Colombia. 02 de mayo de 2018.

¹³¹ Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social; Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. (2015). Reporte de caso desabastecimiento PPD tuberculina Recuperado de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/formato-final-pagina-tuberculina.pdf>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

5.3 Diagnóstico de la infección tuberculosa latente en PVV

El tamizaje clínico de rutina para tuberculosis en personas que viven con VIH incluye la evaluación de fiebre, tos, pérdida de peso y sudoración nocturna de cualquier duración, indagados en cada consulta. La ausencia de estos cuatro síntomas tiene un valor predictivo negativo de tuberculosis del 97,7%¹³² y una sensibilidad del 93%; al adicionar la radiografía de tórax la sensibilidad se incrementa al 97%¹³³. En caso de presentarse uno o más de estos síntomas se debe descartar siempre una tuberculosis activa. Si la persona no presenta síntomas o se ha descartado la enfermedad tuberculosa activa, se seguirá el algoritmo diagnóstico para la infección tuberculosa latente. (Véase Anexo 2a).

Si la persona no presenta síntomas o se ha descartado la enfermedad tuberculosa activa, se procede a la aplicación de la tuberculina, el resultado de esta prueba se considerará positiva cuando en la lectura entre las 48 a 72 horas post aplicación, se obtenga una induración con un diámetro igual o mayor a 5 mm en PVV¹³⁴. La PPD se encuentra contemplada dentro del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC, y deberá ser garantizada por parte de las EAPB a través de su red prestadora de servicios, y se deberá aplicar siguiendo las recomendaciones de la Guía del Ministerio de Salud y Protección Social. Si el médico tratante lo considera pertinente, acorde a la condición de inmunosupresión del paciente, podrá solicitar estudios de liberación de Interferón¹³⁵.

Si la PPD es positiva se realizará una radiografía de tórax y, si no presenta lesiones sugestivas de enfermedad tuberculosa, se podrá iniciar el tratamiento para la infección tuberculosa latente.

Si la PPD es negativa, se recomienda aplicar una segunda prueba de PPD a la tercera semana de la primera para evaluar el efecto booster.^{136,137,138}

Si la prueba booster o segundo resultado de PPD es positivo, se procederá a diferenciar entre tuberculosis activa y tuberculosis latente realizando la radiografía de tórax para descartar lesiones sugestivas de la enfermedad tuberculosa. Si no se encuentran lesiones en la radiografía se procederá a iniciar el tratamiento para tuberculosis latente.

Si la prueba booster o segundo resultado de PPD es negativo, se considera que la persona no ha estado expuesta a la infección por tuberculosis y se repetirá la prueba anualmente para identificar oportunamente viraje tuberculínico. (Ver algoritmo diagnóstico en el Anexo 2ª).

Las EAPB, a través de su red prestadora, deberán garantizar la disponibilidad de las pruebas y tecnologías requeridas para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente y el descarte de tuberculosis activa; el abordaje programático para la tuberculosis latente en PVV se presenta en la Tabla 17.

¹³² Getahun H, Kittikraisak W, Heilig C, Corbett E, Ayles H, Cain K, et al. Development of a Standardized Screening Rule for Tuberculosis in People Living with HIV in Resource-Constrained Settings: Individual Participant Data Meta-analysis of Observational Studies. PLoS Med [serie en internet]. 2011 [citado 9 diciembre de 2013]; 8(1): [aprox. 23 p]. Disponible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000391>

¹³³ Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. N Engl J Med 2010;362:707-16. N Engl J Med 2010;362:707- 16.

¹³⁴ Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. N Engl J Med. Jul 31 1997;337(5):315-320.

¹³⁵ World Health Organization. Use of tuberculosis IGRAs in low- and middle-income countries: Policy statement 24 October 2011 | Geneva | WHO's Stop TB Disponible en: https://www.who.int/tb/features_archive/igra_policy24oct/en/

¹³⁶ OPS. Coinfección TB/VIH: Guía Clínica Regional. Actualización 2017. Washington D.C.: OPS; 2017. http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34855/9789275319857_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y

¹³⁷ Caminero JA, Farga V. Tuberculosis. 3ª edición. 2011. Editorial Mediterráneo.

¹³⁸ Comité Nacional Asesor de Tuberculosis. Colombia. 02 de mayo de 2018.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 85 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Tabla 17. Abordaje programático de la tuberculosis latente en personas que viven con VIH en Colombia

Tipo de contacto	Tamizaje clínico y radiológico	Estudio de tuberculina	Conducta
Persona con VIH contacto estrecho mayor o igual a 6 horas /día con caso de tuberculosis confirmado. ✖	Asintomático y radiografía de tórax sin alteración	Aplicar si está disponible.	Iniciar tratamiento para infección tuberculosa latente.
Persona con VIH sin contacto cercano de caso de tuberculosis	Asintomático y radiografía de tórax sin alteración	Si: criterio positivo de $\geq 5\text{mm}$ de induración a las 48-72hrs (positiva)	Iniciar tratamiento para infección tuberculosa latente.
Persona con VIH sin contacto cercano de caso de tuberculosis	Asintomático y radiografía de tórax sin alteración.	Si: criterio negativo de $< 5\text{mm}$ de induración a las 48-72 horas y con repetición de PPD a las 3 semanas para evaluar efecto booster y este resulte negativo.	No tratar para infección latente. Repetir tuberculina anualmente para evidenciar si hay viraje tuberculínico.
Persona con VIH sin contacto cercano de caso de tuberculosis	Asintomático y radiografía de tórax sin alteración	Si: criterio negativo de $< 5\text{mm}$ de induración a las 48-72 horas y con repetición de PPD a las 3 semanas para evaluar efecto booster y este resulte $\geq 5\text{mm}$ de induración a las 48-72 horas (positiva).	Iniciar tratamiento para infección tuberculosa latente.

✖ Conviviente de más de 6 horas día con el enfermo de tuberculosis en actividades de estudio o trabajo de manera recurrente en el mismo espacio con el enfermo de tuberculosis.

En los menores de 5 años que viven con VIH, que son contactos de personas afectadas por tuberculosis bacilíferas, se debe instaurar el tratamiento para tuberculosis latente descartando la enfermedad activa.

En niños o niñas que viven con VIH, menores de 12 meses de edad, se administrará el tratamiento profiláctico para tuberculosis latente, solo si tienen contacto con un caso confirmado de tuberculosis, descartando previamente la enfermedad tuberculosa activa y (véase el Algoritmo 2b).¹³⁹

5.4 Directrices y recomendaciones para el tratamiento de la infección tuberculosa latente (quimioprofilaxis)

El Ministerio de Salud y Protección Social suministrará los medicamentos para el tratamiento de la infección tuberculosa latente para los grupos de riesgo priorizados por el Programa Nacional de Tuberculosis, tales como: personas con VIH/SIDA, personas que requieren tratamiento profiláctico por exposición a anti factor de necrosis tumoral (anti TNF), personas con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis, personas que vayan a recibir trasplantes de órganos, personas con silicosis y trabajadores de la salud, de manera que se garantice acceso oportuno a los medicamentos, según esquemas recomendados en el (Ver Anexo 4).

No obstante, la responsabilidad de la formulación, solicitud, administración, supervisión,

¹³⁹ WHO. HIV/AIDS Programme. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. June 2013. [18 de julio de 2019] Disponible en: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/es/>

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

seguimiento y registro de este tratamiento es responsabilidad de la EAPB a través de su red prestadora de servicios de salud, para lo cual todos los casos en tratamiento de infección latente, deberán ser reportados por parte de las IPS a las entidades territoriales de salud y, estas a su vez, al Ministerio de Salud y Protección Social para contar con las estimaciones de medicamentos necesarias para su compra.

En las PVV el tratamiento profiláctico con isoniácida **podrá ser entregado desde la IPS en la cual esté siendo atendida la persona para el VIH**, con el fin de garantizar un adecuado seguimiento del esquema y favorecer la adherencia al tratamiento. En el caso de administrarse la profilaxis con isoniácida-rifapentina que requiere toma supervisada semanal, la IPS/EAPB podrá acordar con la persona la estrategia de TDO que sea más conveniente para la adherencia al tratamiento. Será responsabilidad de la IPS hacer la gestión ante la dirección territorial de salud para la solicitud del medicamento anexando los soportes respectivos.

Las EAPB, a través de su red prestadora, deberán garantizar la disponibilidad de las pruebas y tecnologías requeridas para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente como la PPD, acorde a lo establecido en los lineamientos del programa nacional y sin que implique para el usuario, barreras administrativas, geográficas o de acceso que impidan su aplicación y posterior lectura.

En personas de alto riesgo, por ejemplo, niños, niñas, adolescentes, personas que reciben tratamiento inmunosupresor y personas con VIH, si existe noción de **contacto intradomiciliario con una persona afectada por tuberculosis farmacorresistente**, se deberá consultar a profesionales expertos para definir la necesidad de adaptar un esquema de profilaxis apropiado. En estos casos, el tratamiento preventivo debe individualizarse después de realizar una evaluación cuidadosa de la intensidad de la exposición, la certidumbre del caso fuente, información fidedigna sobre el tipo de farmacorresistencia del caso índice y los posibles eventos adversos.

En todo caso, las EAPB, a través de su red prestadora de servicios de salud, deberán garantizar los esquemas de tratamiento profilácticos individualizados que sean requeridos por el usuario de manera completa e ininterrumpida.

Se deberá tener un seguimiento a la administración del esquema profiláctico con isoniácida de manera mensual por parte de profesional de enfermería y mediante valoración médica. El tratamiento de la tuberculosis latente será auto administrado por el usuario y se orientará a la persona de cuando consulta en el caso de aparición de síntomas como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga o ictericia. En el caso de esquemas cortos con isoniácida y rifapentina para el tratamiento de la infección tuberculosa latente, la dosis semanal deberá ser estrictamente supervisada.

La información de las personas con tuberculosis latente debe ser ingresada al sistema de información nominal, acorde a lo establecido en el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis; la ficha de control para el tratamiento de la infección tuberculosa latente debe ser diligenciada por el profesional de enfermería de la IPS o por quien esté directamente encargado de la atención y seguimiento de la persona.

Al finalizar el tiempo estipulado del tratamiento de la infección latente, se deberá evaluar la condición de egreso de cada caso y actualizar este dato en el sistema de información que disponga el Programa Nacional de Tuberculosis de manera oportuna.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

CAPÍTULO 6. ACTIVIDADES COLABORATIVAS TB/VIH

Las acciones inter programáticas para la reducción de la incidencia de la tuberculosis en las PVV, la prevención del VIH en personas con tuberculosis y la reducción de la mortalidad en las personas con coinfección TB/VIH, requieren la coordinación y desarrollo de actividades por parte de los diferentes integrantes del sistema de salud en Colombia, tal y como se describen a continuación:

6.1 Coordinación de las actividades colaborativas TB/VIH

Todas las entidades territoriales deberán contar con una mesa colaborativa TB/VIH o una instancia de coordinación de las actividades colaborativas, en las que deben participar los referentes de tuberculosis, salud sexual y reproductiva o VIH, vigilancia epidemiológica, representantes de las EAPB y de las instituciones prestadoras de servicios de salud, particularmente aquellas que oferten la atención integral del VIH y representantes de la sociedad civil.

Esta mesa colaborativa o instancia de coordinación TB/VIH deberá hacer seguimiento a las acciones colaborativas planteadas en el Plan Nacional de Respuesta ante las ITS/VIH, coinfección TB/VIH, hepatitis B y C, 2018-2021¹⁴⁰ y aquellos que se desarrollen posteriormente y a aquellas incluidas en el Plan Estratégico hacia el Fin de la Tuberculosis en Colombia 2016-2025¹⁴¹ y posteriores. En esta mesa se buscará planear de manera conjunta, la optimización de los recursos y enfocar las acciones en la prevención de la coinfección TB/VIH y la atención integral de las personas con coinfección TB/VIH, en consonancia con la política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH, 2012.¹⁴²

De igual manera, será en esta instancia en donde se realice el seguimiento al acceso a las pruebas diagnósticas, notificación a SIVIGILA, profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol y tratamiento antirretroviral, en todas las personas con coinfección TB/VIH. Así mismo, deberá hacerse la evaluación de los indicadores específicos tales como: porcentaje de acceso de prueba voluntaria para VIH en personas con tuberculosis, porcentaje de acceso a TARV y trimetoprim sulfa en casos de coinfección, acceso a terapia preventiva con isoniacida en casos de VIH, entre otros, acorde con lo contemplado en el sistema de información del Programa Nacional de Tuberculosis.

6.2 . Actividades para la reducción de la carga de tuberculosis en PVV

Se deberán seguir las indicaciones dadas en los capítulos 1, 2, 3, 4 y 5 de este lineamiento.

6.2.1 Búsqueda activa de la tuberculosis en las personas que viven con VIH (PVV), diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis activa

Se deberá instaurar en la atención integral para VIH, el tamizaje clínico, su evaluación y registro en cada consulta de las PVV, evaluando la presencia de tos, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna de cualquier duración, acorde con los capítulos 3 y 4 del presente lineamiento.

¹⁴⁰ Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional de respuesta ante el VIH y otras ITS. Año 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/plan-nal-respuesta-its-vih-coinfeccion-tbvih2018-2021.pdf>

¹⁴¹ Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Estratégico Colombia hacia el Fin de la Tuberculosis 2016-2025. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/Plan-estrategico-fin-tuberculosis-colombia-2016-2025.pdf>

¹⁴² OMS. Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH. Año 2012. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/es/

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

6.2.2 Diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa latente en PVV

Las personas que viven con VIH deberán ser evaluadas mediante tamizaje clínico. En caso de existir síntomas se deberá descartar tuberculosis activa. En caso de no tener síntomas deberá aplicarse la PPD. Si esta es positiva, deberá tener una radiografía de tórax. Si no se encuentran alteraciones en la radiografía, deberá iniciar profilaxis. Corresponderá a las EAPB y su red prestadora de servicios, garantizar el seguimiento médico y de enfermería durante la administración de la terapia quimio profiláctica. (Ver las indicaciones dadas al respecto en el capítulo 5 de este lineamiento).

6.2.3 Control de infecciones

Todas las instituciones que oferten atención a personas que viven con VIH o atiendan personas con tuberculosis deberán contar con un plan de control de infecciones para prevención en tuberculosis, a cargo de las áreas de epidemiología y el comité de control de infecciones. (Véase indicaciones en el Capítulo 8).

6.3 Actividades para la reducción de la carga de VIH en personas con tuberculosis

6.3.1. Diagnóstico de infección por VIH en personas con tuberculosis

El diagnóstico del VIH en personas con tuberculosis se realiza, tanto para niños y niñas como para adolescentes y adultos, en la población general y en poblaciones claves, siguiendo los algoritmos de diagnóstico establecidos en las guías de práctica clínica establecidas por el Ministerio de Salud y Protección Social.

Es fundamental que antes de la realización de la prueba se brinde información sobre el VIH y su relación con la tuberculosis y que la prueba se lleve a cabo al momento del diagnóstico de tuberculosis en la misma institución donde la persona está siendo atendida para la tuberculosis, utilizando pruebas rápidas para VIH. Ante un resultado reactivo de VIH se debe explicar las implicaciones del resultado y realizar inmediatamente la toma de la muestra para la prueba confirmatoria con el fin de reducir los tiempos de diagnóstico.

Confirmado el diagnóstico de VIH, el personal médico de la IPS primaria deberá ordenar los paraclínicos requeridos para el ingreso al programa de VIH (ver tabla 18) y coordinar con la EAPB una cita prioritaria para valoración por el equipo interdisciplinario de atención integral del VIH en un tiempo no mayor a 5 días hábiles.

Tabla 18. Exámenes de ingreso al programa de VIH

Exámenes por solicitar a las personas que viven con VIH	
• ALT (TGP) • AST (TGO) • Bilirrubinas • Fosfatasa alcalina • ARN cuantitativo del VIH (carga viral) • Conteo de LT CD4 y porcentaje de CD4 • Creatinina sérica, depuración de creatinina estimada (aMDRD o Cockcroft Gault) y uroanálisis • Cuadro hemático completo (leucocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas) • Perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos)	• Glucemia • Antígeno de superficie (HBsAg) • Anticuerpos anti-HBs • Anticuerpos anticore total • Anticuerpos contra hepatitis C (Ac VHC) • Evaluación de riesgo cardiovascular (Framingham) • Serología para sífilis no treponémica (VDRL o RPR) o prueba treponémica rápida • Detección de TSH sérica

Fuente: Guía de práctica clínica de VIH en Colombia.

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Dado que muchas de estas pruebas se realizan también previo al tratamiento de tuberculosis, se evitará de esta manera duplicidad en la realización de paraclínicos.

6.3.2 Prevención del VIH en personas con tuberculosis

Toda persona con tuberculosis, independiente de su estado serológico frente al VIH, debe recibir **por lo menos una vez por mes**, educación en la prevención del VIH y preservativos para su protección ante las ITS/VIH durante su tratamiento para la tuberculosis¹⁴³. Los preservativos deberán entregarse en las cantidades establecidas en la Ruta de Promoción y Mantenimiento de la Salud¹⁴⁴.

6.3.3 Profilaxis con trimetoprim sulfa

Toda persona con TB/VIH deberá recibir profilaxis para infecciones con trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg/diarios, en caso de no conocerse su conteo de CD4, o si está por debajo de 350 CD4/mm³. Esta profilaxis deberá iniciarse tan pronto se conozca el diagnóstico de coinfección desde el programa de tuberculosis; el equipo clínico de la atención en VIH definirá su continuidad.¹⁴⁵

6.3.4 Ingreso al programa de atención integral en la coinfección TB y VIH

Tan pronto se conozca el diagnóstico de la coinfección TB/VIH, la EAPB y su red prestadora de servicios de salud, deben disponer de una ruta de atención prioritaria para que la persona acceda a la atención integral de VIH en un **tiempo no mayor a 5 días hábiles**. Los exámenes necesarios para el inicio de la atención en VIH serán solicitados desde la IPS primaria para lograr mayor oportunidad en la definición de la conducta terapéutica desde el programa de VIH. Las EAPB y su red prestadora de servicios deberán disponer de los mecanismos que garantizan la realización de estas pruebas iniciales desde las IPS primarias de atención.

El seguimiento clínico de los dos eventos en las personas con coinfección TB/VIH, deberá integrarse en una misma institución, mediante el seguimiento por parte de un mismo equipo interdisciplinario de salud. En cuanto a la administración supervisada del tratamiento de la tuberculosis, se deberá realizar en la IPS más cercana al domicilio o trabajo del paciente o bajo cualquiera de las modalidades de TDO establecidas en este lineamiento, según concertación con el usuario. Así mismo, deberá realizarse la atención integral e implementar las estrategias de seguimiento especialmente en personas con TB/VIH en condiciones de vulnerabilidad social y económica, mediante la canalización a programas de protección social, el abordaje de enfoques diferenciales entre otros, para fortalecer la adherencia al tratamiento. (Véase los Capítulos N°7 y N°8).

6.3.5 Tratamiento antirretroviral en personas con tuberculosis y VIH

Todas las personas con coinfección TB/VIH deben recibir tratamiento de manera simultánea para la TB y el VIH. El tratamiento para VIH deberá ser garantizado por la EAPB y su red prestadora de servicios de salud sin ningún tipo de interrupción y bajo los estándares de seguridad y continuidad

¹⁴³ Organización Mundial de la Salud. Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH - Guías para programas nacionales y otros interesados directos. 2012 [consultado enero de 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44838/1/9789243503004_spa.pdf

¹⁴⁴ Resolución 3280 de 2018. Ministerio de Salud y Prestación Social, modificada por la Resolución 276 de 2019.

¹⁴⁵ World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, Second Edition, 2016. France. WHO; 2016. [Consultado 15 de enero de 2018]. Disponible en: www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

en la atención en salud, dado a que no hacerlo se relaciona con riesgo de resistencia, morbilidad y mortalidad. Se deberán seguir las recomendaciones mencionadas en el capítulo 4 literal 4.4.

El éxito terapéutico en el tratamiento antirretroviral y antituberculoso en las personas con coinfección TB/VIH está determinado por la oportunidad en la atención, la adherencia y el seguimiento integral de ambas patologías; por tal motivo, los referentes de tuberculosis y VIH de las entidades territoriales deberán verificar que las EAPB respectivas y su red prestadora de servicios de salud, garanticen a las personas con coinfección TB/VIH las intervenciones y tecnologías dispuestas en el presente lineamiento y aquellas establecidas en las guías de práctica clínica vigentes para el VIH en Colombia.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

CAPÍTULO 7. ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO A LAS PERSONAS EN TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS SENSIBLE Y FARMACORRESISTENTE

Es indispensable que las EAPB y sus redes prestadoras de servicios de salud garanticen el acceso a las actividades, valoraciones y tecnologías para la atención integral de las personas afectadas por la tuberculosis, acorde a lo dispuesto en el presente lineamiento. Corresponde a la EAPB y sus redes de prestadores de servicios básicos y complementarios de salud, o según corresponda, realizar la gestión integral del riesgo y las atenciones requeridas para la recuperación del estado de salud de las personas afectadas por tuberculosis sensible, resistente, y con sus respectivas comorbilidades.

En la tabla 19 se resumen las actividades de obligatorio cumplimiento y seguimiento que deben garantizarse por parte de las EAPB y sus redes prestadoras como parte de la gestión individual del riesgo en las personas afectadas por tuberculosis sensible y resistente.

Tabla 19. Seguimiento de personas afectadas por tuberculosis sensible y farmacorresistente

Actividad	Tuberculosis sensible	Tuberculosis farmacorresistente
Consulta por medicina general	En el momento del diagnóstico y cada dos meses hasta finalizar el tratamiento. Realizar control a los seis meses de finalización del tratamiento.	En el momento del diagnóstico y mensual hasta finalizar el tratamiento. Realizar control a los seis meses de finalización del tratamiento y al año.
Consulta por medicina especializada	En caso de que la condición clínica lo requiera.	Trimestral durante el tratamiento y al finalizar.
Consulta por profesional de enfermería.	En el momento del diagnóstico y mensual hasta finalizar el tratamiento.	En el momento del diagnóstico y mensual hasta finalizar el tratamiento.
Consulta por profesional de nutrición.	Al inicio del tratamiento y posteriormente según condición clínica.	Trimestral e incluye la suplementación nutricional en caso de requerirse.
Seguimiento del TDO por auxiliar de enfermería.	Diaria, acorde a la estrategia de TDO utilizada.	Diaria acorde a la estrategia de TDO utilizada.
Control bacteriológico.	Baciloscopia, al menos cada dos meses hasta finalización del tratamiento. Si el diagnóstico se realizó mediante cultivo, los controles deben ser con cultivo.	Baciloscopia y cultivo* mensual hasta en la fase intensiva* y continuar con cultivo bimensual hasta finalizar el tratamiento.
Valoración por parte del Comité de Evaluación de Casos Especiales de Tuberculosis (CERCET)	No requiere. *	Se requiere.
Modalidades de Administración del Tratamiento Directamente Observado (TDO)	a) <u>TDO en la IPS:</u> esta actividad implica la asistencia diaria de la persona a la IPS más cercana a su domicilio o trabajo, para recibir el tratamiento supervisado en boca. Se podrá realizar en cualquier institución básica o complementaria del país sin restricciones por tipo de aseguramiento. La administración estará a cargo del personal capacitado, (ejemplo: médico, enfermero profesional, auxiliar de enfermería). Se llevará registro de dosis en la ficha individual de tratamiento y adecuada vigilancia de reacciones adversas acorde a lo dispuesto por el Programa Nacional de Tuberculosis. b) <u>TDO domiciliario:</u> la respectiva EAPB, acorde a indicación de médico tratante, deberá autorizar la atención domiciliaria para la administración del TDO, en personas que por su condición clínica, social y económica, no les sea posible acudir a la IPS más cercana, por ejemplo, en el caso de personas con enfermedades crónicas y degenerativas, con limitaciones visuales o motoras, drogodependientes, oxígeno-requirientes, con enfermedades mentales, adultos mayores con ausencia de red familiar de apoyo, usuarios que requieren aplicación de inyectables, entre otros. Las EAPB deberán generar la atención requerida durante el tiempo que dure el tratamiento de manera ininterrumpida. Las IPS de atención domiciliaria llevarán el registro correspondiente de dosis administradas en la ficha individual de tratamiento dispuesto por el PNT.	

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE 2020

2020 PÁGINA 92 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT, y se dictan otras disposiciones"

Actividad	Tuberculosis sensible	Tuberculosis farmacorresistente
	c) TDO comunitario: la entidad territorial deberá generar capacidades en líderes comunitarios, docentes, profesionales de otras instituciones del Estado, organizaciones religiosas, centros de protección adulto mayor, centros de cuidado habitante de calle entre otros, para el desarrollo de actividades de apoyo a la supervisión y administración del tratamiento supervisado, coordinado con las IPS y EAPB. Las entidades territoriales, en el marco de los procesos de caracterización social propios de la gestión de la salud pública y del fortalecimiento de capacidades, deberán realizar mapeo de los actores, agentes comunitarios y sociales, presentes en su territorio. El gestor o líder comunitario será debidamente entrenado para llevar el registro de dosis administradas, en la ficha individual de tratamiento dispuesta por el Programa Nacional de Tuberculosis, con el acompañamiento del equipo de salud. d) TDO Virtual: las EAPB, a través de sus prestadores de servicios de salud, en articulación con la entidad territorial, deberán evaluar la pertinencia de inclusión de herramientas tecnológicas de supervisión del tratamiento tales como videoconferencia, videollamadas o registro en video diario de tratamientos. La administración del TDO virtual será acompañada por mensajes de texto y seguimiento telefónico que recuerde la toma de la medicación, previa concertación individual con la persona afectada o su cuidador. Esta modalidad deberá contar con la firma de consentimiento informado donde se expliquen las pautas de administración y registro del TDO y ser aplicadas según el contexto social y de acceso a las tecnologías disponibles en cada usuario.¹⁴⁶ e) TDO hospitalario: esta modalidad se aplica en personas con diagnóstico de tuberculosis, TB/VIH, tuberculosis farmacorresistente, que, por su situación clínica, social, o a juicio del médico tratante, requieran hospitalización temporal, para el monitoreo de reacciones adversas graves, o el seguimiento ante comorbilidades crónicas del tipo renal, hepático o metabólico, que puedan derivar en complicaciones. En el caso de personas en situación de habitante de calle que hayan sido hospitalizadas, las IPS deberán, previo al egreso hospitalario, realizar articulación con centros de autocuidado y protección de habitante de calle para asegurar la continuidad del tratamiento supervisado. Las IPS, ET, y las EAPB deberán analizar las diferentes modalidades de TDO, ajustadas a las necesidades de las personas afectadas y a su contexto social, cultural y familiar para fortalecer la adherencia al tratamiento.	
Consulta por psicología	Control por psicología al inicio de tratamiento. Acorde a la condición particular, evaluar síntomas psicológicos mediante tamizaje con un instrumento validado ASSIST, AUDIT, SRQ, RQC, según corresponda.	Control por psicología cada tres meses durante el tratamiento. Acorde a la condición particular, evaluar síntomas psicológicos mediante tamizaje con un instrumento validado ASSIST, AUDIT, SRQ, RQC, según corresponda.
Valoración por trabajo social.	En la valoración por trabajo social, en caso de identificar vulnerabilidad social y económica, realizar canalización de la persona a los programas de protección existentes en el territorio y evaluar funcionalidad familiar mediante test de APGAR.	En caso de identificar vulnerabilidad social y económica, realizar canalización de la persona a los programas de protección existentes en el territorio y evaluar funcionalidad familiar mediante test de APGAR.
Farmacovigilancia activa	Se deberá realizar monitoreo y seguimiento a las reacciones adversas a fármacos durante el tratamiento de la tuberculosis sensible y resistente y reportarse en la tarjeta individual de tratamiento del Programa Nacional de Tuberculosis y reporte de Farmacovigilancia en la plataforma del Invima ¹⁴⁷ u otra que se disponga desde el nivel nacional.	
Prueba para VIH	Informar sobre el VIH y su relación con la	Informar sobre el VIH y su relación con la

¹⁴⁶ Los territorios deberán tener registro de las modalidades de TDO y registrar en la base del Programa Nacional de Tuberculosis, así como el respectivo monitoreo y evaluación.

¹⁴⁷ INVIMA. Programa Nacional de Farmacovigilancia año 2019. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3598-programa-nacional-de-farmacovigilancia.html>.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE 2020

2020 PÁGINA 93 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Actividad	Tuberculosis sensible	Tuberculosis farmacorresistente
	tuberculosis y realizar la prueba rápida, voluntaria para VIH, en el momento de detección del caso y antes de los dos primeros meses.	tuberculosis y realizar la prueba rápida, voluntaria para VIH, en el momento de detección del caso y antes de los dos primeros meses.
Cuadro hemático	Antes de iniciar el tratamiento.	Antes de iniciar el tratamiento y mensual.
Pruebas de función renal	BUN, creatinina, antes de iniciar el tratamiento.	BUN, creatinina, antes de iniciar el tratamiento y mensual.
Pruebas de función hepática	AST, ALT, fosfatasa Alcalina, bilirrubinas, antes de iniciar el tratamiento.	AST, ALT, fosfatasa Alcalina, bilirrubinas, antes de iniciar el tratamiento y mensualmente.
Glicemia en ayunas	Antes de iniciar el tratamiento y repetir de acuerdo con la condición clínica de la persona e incluir una hemoglobina glicosilada dependiendo los resultados.	Antes de iniciar el tratamiento y mensualmente e incluir una hemoglobina glicosilada dependiendo los resultados.
TSH	Según evaluación médica.	Antes de iniciar el tratamiento y trimestral.
Evaluación auditiva mediante audiometría	No requiere	Realizar pruebas de función auditiva si se utiliza amikacina o cualquier aminoglucósido antes de iniciar tratamiento y trimestral.
Evaluación oftalmológica	Según evaluación médica.	Antes de iniciar el tratamiento y trimestral.
Electrocardiograma	No requiere	Antes de iniciar el tratamiento y trimestral. Cuando el esquema incluya medicamentos como bedaquilina, delamanid, clofazimina y fluoroquinolonas, especialmente si se usa moxifloxacina, es imperativo un mayor número de controles electrocardiográficos (basal y semanas 2, 12 y 24, y mensual). ¹⁴⁸
Radiografía de tórax y otros estudios radiológicos	Al inicio y según evolución clínica.	Se recomienda antes de iniciar el tratamiento, a los seis meses y al finalizar el tratamiento.
Prueba de embarazo	Antes de iniciar el tratamiento si es mujer en edad fértil.	Antes de iniciar el tratamiento si es mujer en edad fértil. Se brindará asesoría de anticoncepción durante el tiempo de tratamiento.
Ácido Úrico	Durante el seguimiento al tratamiento según evaluación médica.	Al inicio y trimestral.
Otras pruebas de laboratorio: albúmina, electrolitos (sodio, potasio, calcio y magnesio), amilasa serica, urea, prueba de ácido láctico u otros)	Según evaluación médica.	Antes de iniciar el tratamiento y repetir de acuerdo con la condición clínica. Si se usa bedaquilina medir la amilasa mensual, dado el riesgo de incremento de pancreatitis.
Tamizaje para evaluar riesgo de abandono al tratamiento.	Se debe aplicar en la IPS primaria o por equipos de salud pública, a personas que presenten abandonos previos al tratamiento, consumo de sustancias psicoactivas, entre otros. (Ver Anexo 5) En caso de existir vulnerabilidades sociales y económicas en la persona, canalizar a programas de protección social existentes en la entidad territorial.	Se debe aplicar en la IPS primaria o equipos de salud pública a todas las personas que presenten TB farmacorresistente. (Ver Anexo 5) En caso de existir vulnerabilidades sociales y económicas en la persona canalizar a programas de protección social existentes en la entidad territorial. Se deberá evaluar mensualmente la adherencia definiendo seguimiento por parte de equipo interdisciplinario.

*No se recomienda hacer el control del tratamiento con pruebas moleculares, a menos que se sospeche resistencia a medicamentos.
* La conversión negativa del cultivo se considera cuando dos cultivos consecutivos, tomados al menos con intervalo de 30 días, se encuentran negativos.

¹⁴⁸ Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, et al. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. EurRespir J 2017; 50: 1700648 [https://doi.org/10.1183/13993003.00648-2017]

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Adicionalmente, en personas viviendo con VIH, se deberán incluir todos los seguimientos acordes a la guía de práctica clínica vigente para VIH, establecida por el MSPS.

7.1 Apoyo Social

De acuerdo con el Modelo de Acción Integral Territorial y las Rutas Integrales de Atención en Salud, las entidades territoriales del orden departamental, distrital y municipal deberán identificar la oferta de servicios de apoyo social disponibles en su jurisdicción e implementar rutas de atención integral para personas con diagnóstico de tuberculosis y necesidades a nivel alimentario, vivienda, empleo, educación, entre otros, como estrategia para el fortalecimiento a la adherencia al tratamiento. Las entidades territoriales del orden departamental, distrital y municipal deberán coordinar el ingreso de las personas afectadas a los programas de protección social que ofertan el Estado, las ONG y otras instituciones del sector privado y su registro en la base de seguimiento a pacientes acorde al Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis.

7.2 Investigación epidemiológica de campo

La dirección territorial local de salud, en el marco de sus competencias de vigilancia y gestión de la salud pública, deberá disponer de los recursos técnicos, humanos y financieros para realizar las visitas epidemiológicas de campo requeridas para la identificación y seguimiento de casos y contactos.¹⁴⁹ Esta se realizará en los primeros ocho (8) días después de captado el caso, a los seis (6) meses y a los doce (12) meses. Para los casos de tuberculosis farmacorresistente, la visita de campo deberá repetirse cada tres (3) meses hasta terminar el tratamiento y continuar cada seis (6) meses hasta completar dos (2) años posteriores a la finalización del tratamiento.

El estudio de contactos de casos de mortalidad por tuberculosis será responsabilidad de las áreas de vigilancia en salud pública de las entidades territoriales, teniendo en cuenta un plazo máximo de 60 días para su realización; durante este estudio deberán canalizarse los contactos menores de 5 años, las personas inmunosuprimidas, entre otros a los servicios de salud para la realización de las pruebas diagnósticas y los tratamientos que se requieran.

Las direcciones locales de salud deberán diligenciar y mantener actualizada la base de identificación y seguimiento de contactos de casos de tuberculosis, realizando reporte a las IPS y EAPB así como el seguimiento a contactos sintomáticos respiratorios para su atención. Así mismo, las respectivas EAPB deberán priorizar la atención médica a los contactos sintomáticos, antes de las 48 horas, para la realización de cultivos en medio líquidos, pruebas moleculares, radiografía de tórax, tuberculina u otras que se requieran, de acuerdo con los algoritmos anexos al presente lineamiento. (Véase Anexo 1)

En los ámbitos, rural y rural disperso, se recomienda que la dirección local de salud coordine con las EAPB y sus redes de prestadores, para que durante la visita epidemiológica de campo se garantice la recolección de muestras de los contactos que son sintomáticos respiratorios en el mismo momento de la identificación del contacto, y se brinden las atenciones que se puedan desarrollar en campo según la ruta establecida.

Cuando se identifique un contacto que pertenezca a población pobre no asegurada, en condiciones de desplazamiento forzado, la dirección local de salud debe asegurar su atención inicial con cargo a los recursos de oferta, al mismo tiempo que gestiona su afiliación al SGSSS para la atención

¹⁴⁹ Decreto 780 de 2016, artículo 2.8.8.1.1.10. Funciones de las direcciones municipales de Salud. Las direcciones municipales de salud o la dependencia que haga sus veces tendrán las siguientes funciones en relación con el Sistema de Vigilancia en Salud Pública: ítem g): "Realizar la búsqueda activa de casos y contactos para los eventos que así lo requieran e investigar los brotes o epidemias que se presenten en su área de influencia".

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 10000227 DE 2020

PÁGINA 95 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

integral como estrategia de protección de la persona y de su núcleo familiar. En el caso de inmigrantes irregulares, se debe consultar el aparte específico de este lineamiento. (Véase Capítulo N°8)

7.3. Consideraciones para el seguimiento del tratamiento de tuberculosis sensible en adultos

Independientemente de que la confirmación bacteriológica haya sido por prueba molecular, el seguimiento o controles se deben hacer por baciloscopia. Para el seguimiento del tratamiento de la tuberculosis sensible se deberán tener en cuenta las siguientes recomendaciones (Ver algoritmo en Anexo 3):

- Si durante el seguimiento la persona afectada presenta baciloscopia o cultivo positivo en alguno de sus controles, se deberá realizar prueba molecular con sensibilidad a fármacos y mantener o reiniciar la fase intensiva, hasta obtener el resultado de la prueba de sensibilidad a fármacos.
- En el grupo de personas con antecedentes de enfermedades o tratamientos inmunosupresores, el seguimiento se realiza igualmente con baciloscopia, a pesar de no contar con una baciloscopia inicial al momento del diagnóstico.
- En las personas que tengan baciloscopia positiva al final de la primera fase de tratamiento, se deberán verificar los resultados del cultivo inicial del diagnóstico en cuanto a la identificación de la micobacteria y al perfil de resistencia a fármacos de primera línea; adicionalmente, se deberá solicitar una nueva prueba molecular y un nuevo cultivo en medio líquido. Se continuará con los medicamentos de primera fase (fase intensiva) hasta obtener los resultados del perfil de resistencia.
- Corresponde a la EAPB garantizar las tecnologías necesarias o los mecanismos de referencia y contrarreferencia de muestras pertinentes para la atención oportuna y obtención de los resultados en un tiempo máximo de 48 horas. Cabe resaltar que todo caso con diagnóstico bacteriológico de ingreso debió ser sometido a pruebas de identificación y PSF desde el inicio preferiblemente.
- Si la baciloscopia es positiva al segundo mes, pero el cultivo es negativo, puede deberse a la presencia de bacilos muertos o a dificultades técnicas de laboratorio, por lo cual se debe continuar con el tratamiento y pasar a la siguiente fase; es necesario siempre realizar una prueba molecular para descartar resistencia a los medicamentos y tener en cuenta que prima la condición clínica de la persona, en este caso si hay mejoría podrá hacerse el cambio de fase. En los casos en los cuales se identifiquen fallas técnicas se recomienda que a través del laboratorio de salud pública se brinde asistencia técnica.
- En los casos diagnosticados con tuberculosis pulmonar se deberá contar con el control bacteriológico al finalizar la fase intensiva, de manera oportuna y sin barreras de acceso, que limite la prolongación innecesaria de tratamiento con la fase intensiva.
- En los casos diagnosticados con tuberculosis extrapulmonar, el cambio de la fase intensiva a la fase de continuación se realizará con base a la valoración clínica del caso y la disminución de los síntomas asociados.
- Si el cultivo de seguimiento es positivo para complejo *M. tuberculosis*, se debe realizar PSF molecular rápida.
- Si el diagnóstico se realizó a partir de un cultivo de esputo positivo, el seguimiento o control se debe realizar únicamente con cultivos de esputo.
- Si el cultivo es negativo o es positivo, pero con susceptibilidad a los medicamentos, se pasa a segunda fase de tratamiento y se continúa el seguimiento con cultivos. Si el siguiente cultivo de control es positivo, se debe evaluar la adherencia al tratamiento, realizar una prueba molecular para identificar resistencia y ajustar el esquema terapéutico de ser requerido. El cultivo debe ser en medio líquido.
- Si la prueba de sensibilidad demuestra resistencia, la persona afectada debe ser evaluada por

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227

DE

2020 PÁGINA 96 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

el especialista y se debe instaurar un esquema de acuerdo con los parámetros del Programa Nacional de Tuberculosis. (Véase anexo N°4).

7.4 Comités regionales de evaluación de casos especiales de tuberculosis (CERCET)

Los casos especiales de tuberculosis son "aquellos que presentan situaciones que se apartan de lo típico o habitual y requieren la orientación por parte de personal con mayor experiencia para su manejo integral apropiado."^{150,151} Estos pueden corresponder a situaciones clínicas y no clínicas. (ver tabla N°20)

Tabla 20. Clasificación resumida de casos especiales de tuberculosis

Situaciones clínicas
a) Relacionadas con resistencia a fármacos. • Casos confirmados de mono resistencia H, tuberculosis MDR/RR y tuberculosis XDR. • Casos sospechosos de resistencia a fármacos antituberculosos.
b) Relacionados con tuberculosis y enfermedades concomitantes (VIH, silicosis, insuficiencia renal, enfermedad hepática, cáncer) o casos con condiciones que dificulten o interfieran con el manejo antituberculoso.
c) Personas que requieren tratamiento quirúrgico para tuberculosis.
Situaciones no clínicas
a) Personas afectadas por tuberculosis con abandonos recurrentes, mala adherencia o renuencia al tratamiento.
b) Situaciones del entorno, económicas, logísticas o administrativas que interfieran con el tratamiento.

Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social – Organización Panamericana de la Salud: Manual Operativo. Subcomité Asesor Nacional de Tuberculosis- Comités Regionales de Evaluación de Casos Especiales de Tuberculosis. Convenio de cooperación técnica No 485/10. Disponible: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Paginas/buscar.aspx>

Para la operación de los comités de evaluación de casos especiales de tuberculosis se deberán tener en cuenta las siguientes consideraciones por parte de las entidades territoriales que coordinan la operatividad de los CERCET regionales:

- Contar con la participación de un médico especialista experto en el manejo de tuberculosis sensible y resistente, personal de enfermería que realiza seguimiento al tratamiento de la IPS o equipos de salud pública, bacteriólogo del laboratorio de salud pública departamental o distrital y del equipo psicosocial.
- Garantizar la participación de al menos un representante de la EAPB, así como la red primaria y complementaria de seguimiento según el caso a evaluar.
- Realizar un cronograma de reuniones mensual el cual deberá ser socializado a las entidades territoriales bajo su influencia de forma periódica.
- Se deberá constituir un acta de cada sesión del CERCET a cargo de la entidad territorial que coordina la regional, en la cual se exponga de manera individual los aspectos clínicos más relevantes de diagnóstico y tratamiento del caso, la generación de acuerdos y compromisos objeto de seguimiento y fechas de cumplimiento por los agentes del sistema de salud.
- La EAPB deberá garantizar la atención integral de los usuarios en términos de la administración de tratamientos domiciliarios e intrahospitalarios indicados en el CERCET o por el médico especialista, según las condiciones clínicas y sociales de la persona afectada por la enfermedad.

¹⁵⁰ Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 5195 de 2010. Por el cual se establece el Comité Asesor Nacional de Tuberculosis y los Comités de Evaluación de casos Especiales.

¹⁵¹ Ministerio de Salud y Protección Social – Organización Panamericana de la Salud: Manual Operativo. Subcomité Asesor Nacional de Tuberculosis- Comités Regionales de Evaluación de Casos Especiales de Tuberculosis. Convenio de cooperación técnica No 485/10. Disponible: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Paginas/buscar.aspx>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- Es de resaltar que los CERCET son una instancia de orientación clínica, técnica y programática, por tanto, es responsabilidad del médico tratante y su red prestadora la toma de las decisiones diagnósticas y terapéuticas de cada caso.
- Corresponderá a la entidad territorial de salud verificar el cumplimiento de los compromisos que se suscriban en el CERCET en términos de la atención integral a las personas afectadas por tuberculosis.

Para la evaluación y seguimiento de los casos especiales de tuberculosis, en la tabla 21 se refiere las entidades territoriales encargadas de la operatividad de los CERCET y su región de influencia.

Tabla 21. Contacto de los Comités de Evaluación Regionales de Casos Especiales de Tuberculosis

Región	Coordinación del Programa de Tuberculosis de las siguientes entidades
Costa Atlántica	Secretaría de Salud del Atlántico
Noroccidente	Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia
Nororiente	Secretaría de Salud de Santander
Eje cafetero	Secretaría de Salud del Quindío
Sur occidente	Secretaría de Salud del Valle del Cauca
Centro	Secretaría de Salud de Bogotá

El contacto para cada uno de estos comités será el coordinador o referente del Programa de Tuberculosis del departamento o del distrito. El área de influencia de cada uno de estos comités se puede observar en la tabla 22.

Tabla 22. Área de influencia de los comités de evaluación de casos especiales de tuberculosis

Región	Departamentos y Distritos de influencia
Costa Atlántica	Atlántico, Barranquilla, Bolívar, Cartagena, Cesar, La Guajira, Magdalena, Santa Marta, Sucre, Archipiélago de San Andrés, Providencia y Santa Catalina
Noroccidente	Antioquia, Chocó y Córdoba
Nororiente	Arauca, Norte de Santander y Santander
Eje cafetero	Caldas, Quindío y Risaralda
Sur occidente	Cauca, Nariño, Putumayo, Buenaventura y Valle del Cauca
Centro	Amazonas, Bogotá, Boyacá, Caquetá, Casanare, Cundinamarca, Guainía, Guaviare, Huila, Meta, Tolima, Vaupés y Vichada

7.5 Seguimiento de personas afectadas por tuberculosis en centros penitenciarios

En los establecimientos de reclusión se recomienda el aislamiento bajo indicación médica de los casos de tuberculosis pulmonar con transmisibilidad potencial para lo cual se deberán adaptar las medidas administrativas, ambientales y de protección personal dispuestos para el control de infecciones.¹⁵²

La suspensión del aislamiento para casos de tuberculosis pulmonar en privados de la libertad corresponderá a personas con más de un mes de tratamiento, que presenten mejoría clínica y control negativo en la baciloscopia seriada de esputo. Se deberán mantener adecuadas condiciones higiénico-sanitarias en las celdas de aislamiento maximizando la ventilación e iluminación natural y el confort térmico, para favorecer la recuperación de la persona afectada y su dignidad humana.

¹⁵² Ministerio de Salud y Protección Social. Manejo de Brotes en Población Privada de la Libertad. 2016. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/VSP/manejo-brotes-ppl.pdf>

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Las medidas de protección respiratoria para el personal de salud, guardia y visitantes que tengan contacto con caso de tuberculosis pulmonar bacilífero será el uso de los respiradores N-95. (Véase ítem control de infecciones). Se deberán utilizar respiradores de alta eficiencia (N-95) durante el contacto con personas afectadas por tuberculosis pulmonar o laríngea sin tratamiento y durante la recolección de las muestras de esputo y la manipulación de estas. Es responsabilidad del empleador del personal de salud y de la guardia la compra y distribución de la mascarilla N-95.¹⁵³

La persona por tuberculosis en criterio de aislamiento, debe mantenerse dentro del sitio del aislamiento hasta que se cumplan las condiciones de mejoría clínica y se demuestre la negativización bacteriológica. No se deben ubicar sintomáticos respiratorios, o personas afectadas con tuberculosis pulmonar bacilíferos junto con personas con patologías inmunosupresoras como el VIH.¹⁵⁴ Se recomienda el uso permanente de mascarilla quirúrgica desechable para el recluso con tuberculosis activa mientras dure el aislamiento, esta mascarilla deberá ser cambiada diariamente o cuando esté deteriorada.

Durante el periodo de aislamiento se deberán restringir las visitas de personas con enfermedades inmunosupresoras, adultos mayores de 60 años, mujeres embarazadas y niños o niñas menores de 5 años. Durante el tratamiento, la alimentación de las personas afectadas por tuberculosis deberá ser rica en proteínas para asegurar la recuperación del peso adecuado para su talla, se deberá realizar abordaje psicosocial e intervención en salud mental que permita la recuperación del estado de salud de la persona de manera integral.

Corresponde al INPEC y al USPEC en los establecimientos de reclusión del orden nacional (ERON), y en las cárceles municipales a las alcaldías locales, garantizar condiciones de infraestructura física que favorezcan el control de infecciones en la tuberculosis evitando el hacinamiento crítico.

De otro lado, la investigación epidemiológica de contactos de PPL afectados por tuberculosis, se debe realizar por parte de la entidad distrital o municipal de salud a nivel intramural en coordinación con el parte del prestador de servicios de salud

Igualmente, se hará la visita epidemiológica de campo a los contactos extramurales (familiares, visitantes, etc.) por parte de la entidad territorial, quien en caso de tuberculosis sensible, debe coordinar las visitas a la semana, a los 6 y 12 meses y en caso de tuberculosis farmacorresistente, de manera trimestral, hasta terminar el tratamiento, y posteriormente de manera semestral hasta completar 2 años; estas visitas deben coordinarse con las EAPB y las IPS para asegurar la efectiva canalización de los contactos sintomáticos respiratorios.

Se deben tener en cuenta las siguientes definiciones para el seguimiento de casos de tuberculosis en la PPL:

- **Alerta de tuberculosis:** es la presencia de un caso de tuberculosis bacilífera o tuberculosis farmacorresistente en un establecimiento de reclusión.
- **Conglomerado de tuberculosis:** es el aumento, real o aparente, de casos nuevos o previamente tratados de tuberculosis, que están agrupados en tiempo y espacio, en diferentes patios, celdas o pabellones.
- **Brote de tuberculosis:** es el aumento inusual en el número de casos relacionados

¹⁵³ WHO. Natural ventilation for infection control in health-care settings. 2009. Disponible en: http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/natural_ventilation.pdf

¹⁵⁴ Ministerio de Salud de Perú. Control de infecciones de tuberculosis en instituciones de salud. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/PENDIENTES/159_controlinfec.pdf

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 99 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

epidemiológicamente, de aparición súbita y diseminación localizada en un espacio específico a partir de un mismo caso índice. Para que se cumpla este criterio los aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* obtenidos de las muestras de los casos deben tener la misma huella genética.¹⁵⁵

En la población privada de la libertad, en caso de un traslado de establecimiento penitenciario o carcelario, se debe realizar un proceso de referencia y contrarreferencia, informando a las entidades territoriales de salud correspondientes y enviando la tarjeta individual de tratamiento actualizada, un resumen de historia clínica, la fórmula médica y los medicamentos para la continuidad del tratamiento.

155. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública - Tuberculosis. Instituto Nacional de Salud. Colombia. Disponible en:
https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRO_Tuberculosis.pdf

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE 2020

2020 PÁGINA 100 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

CAPÍTULO 8. ENFOQUES Y ESTRATEGIAS TRANSVERSALES DEL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS

En el marco del Modelo de Acción Integral Territorial, los integrantes del SGSSS y demás entidades que tengan a su cargo acciones en salud, deben coordinar y complementar sus intervenciones y funciones de acuerdo con sus competencias, mediante una articulación intersectorial, que garantice la integralidad, oportunidad, continuidad y calidad en la atención en salud de las personas afectadas por tuberculosis y sus familias, bajo un enfoque diferencial y poblacional.

Colombia está comprometida con la implementación de las estrategias internacionales para el control de la tuberculosis como el Tratamiento Directamente Observado¹⁵⁶ y la Estrategia Fin a la TB¹⁵⁷, las cuales fueron adoptadas por el país, mediante el Plan Estratégico Hacia el Fin de la Tuberculosis en Colombia, 2016-2025, y sus pilares de atención integral centrada en las personas, políticas audaces y sistemas de soporte social y la investigación e innovación,¹⁵⁸ para el logro de las metas de disminución de la incidencia, mortalidad y costos catastróficos a razón de la tuberculosis. Es responsabilidad de los diferentes agentes del sistema de salud, fortalecer la captación institucional y comunitaria de sintomáticos respiratorios y el seguimiento riguroso de las personas afectadas por la enfermedad, acorde a lo contemplado en los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis.

Las entidades territoriales del orden departamental, distrital y municipal en la formulación y ejecución de sus Planes de Desarrollo Territorial, los Planes Territoriales de Salud y los Planes de Salud Pública de Intervenciones Colectivas (PIC), deben apuntar a intervenir de manera positiva los determinantes sociales de la tuberculosis en sus territorios, mediante la disposición de recursos técnicos, financieros y humanos, así como la participación del sector salud en los concejos de gobierno local, entre otras instancias, para el posicionamiento y abogacía del control de la tuberculosis, especialmente en zonas de alta incidencia. De igual manera, es fundamental la participación y movilización de la comunidad y de las personas afectadas mediante estrategias de base comunitaria tales como el Engage TB, para la planificación, vigilancia y control de la tuberculosis, con miras a su eliminación.

Por su parte, la implementación de la gestión integral del riesgo por parte de las EAPB, y su red prestadora de servicios de salud debe ser articulada con las acciones colectivas a cargo de las entidades territoriales de salud, para dar una respuesta coordinada y efectiva, para el autocuidado, la promoción de la salud y prevención de la enfermedad de las personas afectadas por tuberculosis, en los diferentes entornos de la vida cotidiana, a saber, en el hogar, el espacio comunitario, el trabajo, el contexto educativo e institucional, priorizando las poblaciones vulnerables de relevancia para el Programa Nacional de Tuberculosis.

En el marco de la gestión individual del riesgo, las EAPB deben garantizar, a través de su red prestadora, y partir de la caracterización de su población afiliada, el acceso al diagnóstico, tratamiento, y actividades de seguimiento de las personas con tuberculosis, de manera oportuna, periódica y completa, sin fragmentación de las atenciones y en articulación con la entidad territorial.

¹⁵⁶ What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDS/CPC/TB/99.270). Disponible en: http://www.searo.who.int/tb/topics/what_dots/en

¹⁵⁷ OMS. Estrategia Fin a la TB. 2014. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015^a. Disponible en: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1

¹⁵⁸ Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Estratégico Hacia el Fin de la Tuberculosis, en Colombia 2016-2025. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/Plan-estrategico-fin-tuberculosis-colombia-2016-2025.pdf>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

8.1 Enfoques en el Programa Nacional de Tuberculosis

8.1.1 Enfoque diferencial

El cual hace referencia a la atención de las poblaciones vulnerables, la adecuación de los servicios de salud y acciones por parte de la institucionalidad, reconociendo las particularidades sociales, religiosas, culturales, económicas, de discapacidad de las personas afectadas, entre otras, para garantizar los derechos fundamentales de los afectados y sus familias, fomentando la promoción de la salud e incentivando las prácticas protectoras¹⁵⁹. En el caso de identificar personas con discapacidad, se deberá seleccionar la modalidad de TDO que más se asuste a su condición; de igual forma, se deberá fomentar su inscripción en el Registro para la Localización y Caracterización de Personas con Discapacidad.

8.1.2 Enfoque étnico

El enfoque étnico diferencial para el Programa Nacional de Tuberculosis, parte del reconocimiento de la diferencia cultural y social (cosmogonía, cosmovisión, organización social, afectaciones en salud, situaciones de discriminación, exclusión y fragilidad social) que presenta la población.

En Colombia, la diversidad étnica está representada en grupos de comunidades negras o afrocolombianas, raizales y palanqueras (NARP), pueblos indígenas y el pueblo Rrom o gitano. Esto implica para los agentes del sistema de salud, la planificación de las acciones en salud pública con un enfoque diferencial que permita el goce y la garantía de los derechos en salud, que promueva sus prácticas protectoras en salud ancestrales.¹⁶⁰

El reconocimiento de los derechos de los grupos étnicos en Colombia se fundamenta en el Convenio 169 de 1989 de la OIT¹⁶¹, adoptado a nivel interno mediante la Ley 21 de 1991¹⁶², y en la Constitución Política de 1991¹⁶³. En salud, el marco normativo a partir del cual se sustenta el enfoque diferencial étnico como parte de la Política de Atención Integral de la Salud, inicia desde la Ley 100 de 1993¹⁶⁴, continúa con las Leyes 691 de 2001¹⁶⁵ y 1438 de 2011¹⁶⁶ y se fortalece con

¹⁵⁹ Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional Decenal de Salud Pública. Año 2012 al 2021. Adaptado de la página 64.

¹⁶⁰ Ministerio de Salud y Protección Social. Orientaciones y recomendaciones para la inclusión del enfoque diferencial étnico en la atención integral en salud, con pertinencia cultural. 2015. Página 9. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/Anexo-tecnico-pertinencia-cultural.pdf>

¹⁶¹ Organización Internacional del Trabajo. 76ª reunión de la Conferencia General de la OIT, Ginebra, 1989; "Colombia se comprometió a reconocer los derechos de los grupos étnicos, eliminar las formas de discriminación racial, crear modelos de salud más incluyentes con los grupos étnicos y disponer de servicios sanitarios adecuados para las poblaciones indígenas, basados en el estudio sistemático de sus condiciones sociales, históricas, geográficas, económicas y culturales".

¹⁶² Instituto Geográfico Agustín Codazzi. Normograma. Disponible: http://www2.igac.gov.co/igac_web/normograma_files/Ley21-1991.pdf

¹⁶³ Los artículos 7, 8 y 70 reconocen y protegen la diversidad étnica y cultural de la nación, disponen la obligatoriedad del Estado y de las personas de proteger la riquezas culturales y naturales de la nación y establece que la cultura en sus diversas manifestaciones es fundamento de la nacionalidad, reconociendo la igualdad y dignidad de todas las personas que viven en el país.

¹⁶⁴ Incluye, además del principio de igualdad, el enfoque diferencial en el sistema de salud para la eliminación de las situaciones de discriminación y marginación. Por otra parte, incluye como afiliados al régimen subsidiado del SGSSS a las comunidades indígenas y establece la posibilidad de crear EPS Indígenas.

¹⁶⁵ Reglamenta y garantiza el derecho de acceso y la participación de los pueblos indígenas en los servicios de salud, en condiciones dignas y apropiadas, observando el debido respeto y protección a la diversidad étnica y cultural de la nación.

¹⁶⁶ En los artículos 3 y 13 se establecen los enfoques diferencial e intercultural como principios del SGSSS y elementos para la atención primaria en salud.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

la Ley Estatutaria de Salud 1751 de 2015¹⁶⁷ y las Resoluciones 1841 de 2013¹⁶⁸, 518 de 2015¹⁶⁹ y 2626 de 2019, esta última a través de la línea de enfoque diferencial.

Acorde con este sustento normativo, las EAPB, las direcciones territoriales de salud y las redes prestadoras de servicios de salud, deberán reconocer la diversidad étnica y cultural que tienen en sus territorios para una adecuada planeación de las intervenciones en salud, respetuosas de la cosmovisión, usos y costumbres de estos grupos poblacionales.

Las adecuaciones técnicas y socioculturales de la prestación de servicios de salud para estas poblaciones, se deberán materializar en rutas de abordaje intercultural, que son una herramienta para la implementación de las intervenciones individuales y colectivas, que combina elementos y atenciones de las dos medicinas (occidental y alopática), para mejorar los resultados en salud.¹⁷⁰

Las adecuaciones técnicas se refieren a los ajustes que se deben realizar en los procesos, procedimientos, guías, protocolos, instrumentos, herramientas y estrategias institucionales, de manera que, desde la institucionalidad, se permita dar respuesta a las necesidades de salud de las poblaciones étnicas afectadas por la tuberculosis, respetando su cultura y los sistemas médicos tradicionales o ancestrales, según el contexto geográfico, demográfico y social en que habitan los grupos étnicos.

Por su parte, la adecuación sociocultural del Programa de Tuberculosis se define como "un proceso participativo, sistemático de armonización entre la oferta institucional actual de servicios individuales y colectivos de salud, cumpliendo estándares mínimos de adecuación cultural y técnica que pueden ser ajustados según las expectativas de los usuarios, Líderes, Lideresas y Autoridades Tradicionales de los grupos étnicos y que es susceptible de mejoramiento; de igual forma, está orientado a promover cambios en los servicios, en los procesos institucionales, en el personal de salud y en los estilos de vida de las personas, las familias y la comunidad, siempre considerando las expectativas de los usuarios en aspectos relacionados con la cultura, el idioma, la tradición y los conocimientos ancestrales".¹⁷¹

Las adecuaciones socioculturales deben ser realizadas en conjunto con la comunidad, mediante un procedimiento participativo y sistemático, para la armonización entre la oferta institucional de servicios e intervenciones de salud y las expectativas, saberes, tradiciones, lenguas y formas organizativas de las poblaciones étnicas¹⁷². Frente a este aspecto, debe señalarse que el artículo 9° de la Ley 1381 de 2010 garantiza el derecho de los pueblos a utilizar su propia lengua y el deber de las autoridades de disponer lo necesario para la asistencia con intérpretes bilingües.

Con este enfoque, el Ministerio de Salud y Protección Social ha logrado avanzar en la construcción e implementación del Sistema Indígena de Salud Propia e Intercultural (SISPI), de acuerdo con lo

¹⁶⁷ En el artículo 6° se definen los elementos del derecho fundamental a la salud entre los que se señalan el de aceptabilidad y se enuncian los principios de interculturalidad, protección de pueblos indígenas y otros grupos étnicos.

¹⁶⁸ Por la cual se adopta el Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-1841-de-2013.pdf>

¹⁶⁹ En el capítulo de Adaptabilidad de las Rutas Integrales de Atención en Salud define que las poblaciones con pertinencia étnica deben disponer de servicios, procedimientos, acciones e intervenciones, en condiciones de aceptabilidad, accesibilidad, calidad y equidad, garantizando el derecho a la salud.

¹⁷⁰ Ministerio de Salud y Protección Social. La adecuación sociocultural y técnica de los programas de salud pública ofertados a los grupos étnicos. Bogotá, 2012. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Paginas/buscar.aspx?ruijlo>

¹⁶⁹ Por la cual se las disposiciones con relación a la Gestión de la Salud Pública y establece las directrices para la ejecución del PIC.

¹⁷² Guía de Adecuación Sociocultural de los Programas de Salud Pública, MSPS 2011.

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

establecido en el Decreto Ley 1953 de 2014¹⁷³ y a través de la Circular 11 de 2018¹⁷⁴, en la cual se imparten directrices a gobernadores, alcaldes, secretarios de salud, EAPB, Empresas Sociales del Estado e IPS para garantizar la implementación del enfoque diferencial étnico para las comunidades indígenas, en el marco de los Planes Territoriales de Salud de los departamentos, distritos y municipios que tienen población indígena.

Las direcciones territoriales de salud, las EAPB e IPS cuentan con materiales de apoyo y consulta, tales como:

- ✓ La adecuación sociocultural y técnica de los programas de salud pública. Ministerio de la Protección Social. Dirección de Promoción y Prevención, 2011.
- ✓ Documento con orientaciones y recomendaciones para la inclusión del enfoque diferencial étnico en la atención integral en salud, con pertinencia cultural¹⁷⁵.
- ✓ Caja de herramientas de consulta y concertación para la adecuación técnica y la pertinencia cultural de los programas y servicios de salud pública con los pueblos indígenas, afrocolombianos y Rrom¹⁷⁶.
- ✓ Lineamientos para la incorporación del enfoque intercultural en los procesos de formación del talento humano en salud, para el cuidado de la salud de pueblos indígenas en Colombia¹⁷⁷.

Igualmente, el Ministerio de Salud y Protección Social está desarrollando y actualizando otros documentos de apoyo que se dispondrán en el Repositorio Institucional Digital <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Paginas/buscar.aspx>¹⁷⁸.

8.1.3 Enfoque diferencial para el abordaje de poblaciones indígenas en Colombia

La tuberculosis constituye un evento priorizado, de intervención en las poblaciones indígenas de Colombia, teniendo en cuenta su alta incidencia y morbilidad.¹⁷⁹ En el país en los últimos años, se

¹⁷³ En el Capítulo II - Artículo 77. Identifica cinco componentes del Sistema Indígena de Salud Propio Intercultural SISPI: 1. Sabiduría ancestral. 2. Político organizativo. 3. Formación, capacitación, generación y uso del conocimiento en salud. 4. Cuidado de salud propia e intercultural. 5. Administración y gestión; los diferentes componentes se construyen de manera conjunta en el marco la Subcomisión de Salud.

¹⁷⁴ Disponible: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/circular-11-de-2018.pdf>

¹⁷⁵ Ministerio de Salud y Protección Social. Orientaciones y recomendaciones para la inclusión del enfoque diferencial étnico en la atención integral en salud, con pertinencia cultural. 2015. Página 9. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/Anexo-tecnico-pertinencia-cultural.pdf>

¹⁷⁶ Ministerio de Salud y Protección Social. 2019. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Paginas/buscar.aspx>

¹⁷⁷ Ministerio de Salud y Protección Social. 2017. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/Incorporacion-enfoque-intercultural-formacion-ths-pueblos-ind%C3%ADgenas.pdf>

¹⁷⁸ Entre otros documentos se destacan:

- Ministerio de Salud y Protección Social, Agencia Canadiense para el Desarrollo Internacional (CIDA-CANADÁ) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Tuberculosis con comunidades indígenas en los departamentos de Amazonas, Nariño, Cauca, La Guajira, Magdalena, Cesar y el Distrito de Santa Marta. (2002- 2009).
- La adecuación sociocultural de los programas de salud pública. Ministerio de Salud y Protección Social. 2011.
- Esquema base de rutas de abordaje intercultural de la tuberculosis que fueron discutidas localmente logrando algunos avances en el trabajo conjunto de las medicinas tradicional indígena y occidental.
- Enfoque Intercultural- Prevención de la Tuberculosis en Pueblos Indígenas.
- Propuesta para la adecuación técnica y sociocultural de la estrategia Alto a la Tuberculosis en las comunidades afrocolombianas de Juntas (Buenaventura – Valle del Cauca) y Soledad (Guapi – Cauca), y en la comunidad indígena de Tiravenado (Lloró – Chocó). Julio 2010.
- Ruta metodológica para plantear propuestas de adecuación técnica y sociocultural de programas y estrategias de salud pública con enfoque intercultural en comunidades étnicas dispersas. Convenio No 637 OPS – MSPS –septiembre 2010.
- Orientaciones para las Direcciones Territoriales en salud, para la implementación del enfoque diferencial étnico para pueblos indígenas, en los Planes de Acción en Salud. MSPS 2019.

¹⁷⁹ Tollefson D, Bloss E, Fanning A, Redd JT, Barker K, McCray E. Burden of tuberculosis in indigenous peoples globally: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2013 Sep;17(9):1139-50. doi: 10.5588/ijtld.12.0385.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPC y se dictan otras disposiciones"

ha evidenciado una importante carga de tuberculosis en poblaciones indígenas oscilando entre el 5,4% y el 6,0% del total de casos de tuberculosis ingresados al Programa Nacional de Tuberculosis. Así mismo, se observa una tasa de incidencia de tuberculosis en indígenas entre 52 a 55 casos por cada 100 mil habitantes en los últimos tres años, lo cual indica una incidencia superior a la reportada en la población general.¹⁸⁰

Acorde a lo anterior y basados en la experiencia de más de 15 años de trabajo con la línea de tuberculosis en pueblos indígenas y en consonancia con las políticas de salud y etnicidad de la OPS/OMS y de los lineamientos regionales para el abordaje de la tuberculosis en pueblos indígenas de las Américas^{181,182}, el país incorpora el enfoque intercultural de la tuberculosis en poblaciones indígenas, como una línea de acción del Programa Nacional de Tuberculosis, que debe ser gestionada por los diferentes agentes del sistema de salud; esta línea propenderá por la construcción de las cosmovisiones de cada pueblo indígena y el establecimiento de rutas interculturales para el acceso al diagnóstico y tratamiento oportuno de personas afectadas. (Ver rutas interculturales en referencias anexas).^{183,184}

A continuación, se presentan las actividades mínimas que deben ser realizadas por los diferentes agentes del sistema de salud, acorde al contexto cultural, y adaptadas según las particularidades de los pueblos indígenas para el control de la tuberculosis.

- ✓ Análisis del comportamiento de la tuberculosis en las poblaciones indígenas mediante el ASIS (Análisis de Situación de Salud) de las comunidades que incluya indicadores de incidencia, mortalidad, éxito terapéutico, vacunación, comorbilidades, identificación de redes de servicios de salud (ancestral y alopática), redes y rutas de laboratorio de diagnóstico molecular, equipamientos sociales, dispuestos para la población indígena en el territorio. Esta actividad estará a cargo de la entidad territorial de la jurisdicción y aseguradoras que tengan población indígena afiliada.
- ✓ Identificación de conocimientos, actitudes y prácticas sobre la tuberculosis y elaboración de rutas de atención intercultural en pueblos indígenas. Mediante la concertación de espacios y acercamiento con líderes de las comunidades indígenas y médicos tradicionales, chamanes, mamos, abuelos espirituales, jaibanás, parteras, u otros, según la denominación dada en cada pueblo, para identificar el sistema de creencias, mitos, representaciones simbólicas, prácticas conocimientos y significados en torno al proceso salud- enfermedad- tuberculosis.
- ✓ Así mismo, se debe contemplar el desarrollo de diálogo de saberes para la construcción colectiva de cosmovisiones y rutas (ancestral y alopática), integrando la realización de rituales de armonización y sanación individual y colectiva acorde a las particularidades y autonomía de las comunidades abordadas, actividad a cargo de la entidad territorial en el marco de la gestión de la salud pública de las intervenciones colectivas.

¹⁸⁰ Ministerio de Salud y Protección Social. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis años 2016 al 2018, Registro de pacientes con tuberculosis. Datos preliminares de 2018.

¹⁸¹ Pan American Health Organization. Policy on Ethnicity and Health [Internet]. 29th Pan American Sanitary Conference, 69th session of the Regional Committee of WHO for the Americas; 25-29 September 2017; Washington (D.C.) United States. Washington (D.C.): PAHO; 2017 (Document CSP29/7, Rev. 1) [consulted 18 April 2018]. Disponible en:

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&gid=41618&Itemid=270&lang=en

¹⁸² Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos para la prevención y el control de la Tuberculosis en Pueblos Indígenas de las Américas. Año 2019. Oficina regional Washington

¹⁸³ Ministerio de Salud y Protección Social. Enfoque intercultural. Prevención de la Tuberculosis en Pueblos indígenas, convenio de cooperación técnica. Año 2009. ISBN 978-958-8472-06-5 Consultado 10/07/2019 Disponible en:

https://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=297:enfoque-intercultural-prevencion-de-la-tuberculosis-en-pueblos-indigenas&Itemid=361

¹⁸⁴ Ministerio de Salud y Protección Social. Tuberculosis en los pueblos indígenas de Colombia. Reto para la prevención y control. Convenio de cooperación técnica OPS/INS/Agencia CIDA Canadá año 2007. Disponible en:

https://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=245:tuberculosis-en-los-pueblos-indigenas-de-colombia-el-reto-de-la-prevencion-y-el-control&Itemid=361

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

A) Atención integral a la persona afectada por tuberculosis, con pertenencia étnica:

- ✓ Implementar por parte de la entidad territorial, estrategias de información y educación para la salud, mediante diálogo de saberes con la comunidad, previa concertación con las autoridades ancestrales y espirituales del territorio para el reconocimiento del problema de la tuberculosis y de cómo transformar las desarmonías uniendo las dos medicinas (occidental y alopática).
- ✓ Definir una ruta para el procesamiento de muestras mediante pruebas moleculares, cultivo líquido, así como la garantía del acceso a la radiografía de tórax y transporte de muestras, por parte de la EAPB y su red de prestación de servicios y equipos extramurales.
- ✓ Realizar búsqueda activa de sintomáticos respiratorios a nivel extramural, concertada con las comunidades y médicos ancestrales, especialmente priorizando contactos de casos de tuberculosis pulmonar, niños o niñas menores de 15 años, mayores de 60 años y personas con factores de riesgo para tuberculosis, tales como desnutrición, EPOC, tabaquismo, entre otros, coordinando acciones entre la entidad territorial, las EAPB y los prestadores de servicios.
- ✓ Garantizar un abordaje integral de las personas con diagnóstico de tuberculosis sensible y farmacorresistente, mediante una ruta intercultural que contemple su sanación física, espiritual, emocional con la participación de la medicina ancestral, que permita según la cultura y saberes de cada pueblo, el uso de plantas medicinales, la danza, música, los rituales de armonización y demás que se requieran, para facilitar la adherencia al tratamiento de la enfermedad, con apoyo familiar y comunitario a cargo de la entidad territorial, EAPB y el prestador de servicios de salud.
- ✓ Atención integral de las personas con tuberculosis, con comorbilidades como TB/VIH, desnutrición, EPOC, diabetes, entre otras; así mismo integrar acciones para la prevención de la tuberculosis infantil mediante: vacunación con BCG en población de niños y niñas, quimioprofilaxis, seguridad alimentaria, fomento de las buenas prácticas de crianza y vínculos familiares y prácticas AIEPI con adecuación cultural, a cargo de las EAPB, las entidades territoriales y los prestadores de servicios de salud.

B) Políticas audaces y sistemas de apoyo social:

- ✓ Disponer recursos de transferencias nacionales, del Sistema General de Participaciones (gestión) o de otras fuentes, para la vinculación de talento humano con experiencia en el abordaje intercultural de la tuberculosis, que idealmente pertenezcan a las comunidades abordadas, así como para la formación de personal de salud de la comunidad, que facilite el diálogo de saberes y los procesos de adecuación e implementación de las rutas interculturales.
- ✓ Desarrollar piezas comunicacionales acordes a la lengua, cultura y simbología de cada uno de los pueblos indígenas del territorio, que permitan advertir, prevenir y controlar la tuberculosis, integrando mensajes claves desde la medicina (ancestral y alopática) por parte de las EAPB, prestadores de servicios de salud y entidades territoriales. Estas piezas deberán ser construidas con participación de la comunidad, respetando las cosmovisiones y la propiedad intelectual de las comunidades indígenas.
- ✓ Promover la participación de las comunidades indígenas y personas afectadas por la tuberculosis en rituales de armonización física, espiritual, círculos de la palabra, diálogos de saberes ancestrales, rituales de sanación, individual y del territorio, entre otros, acorde a sus particularidades culturales; estas actividades estarán a cargo de las entidades territoriales, prestadores y EAPB.
- ✓ Fortalecer el registro sistemático y el análisis rutinario de la variable étnica en los diferentes sistemas de información definidos por el Programa Nacional de Tuberculosis, así como el monitoreo de su uso por parte de la entidad territorial, los prestadores de servicios de salud y las EAPB.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227-DE

2020 PÁGINA 106 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- ✓ Desarrollar actividades de educación y prácticas saludables relacionadas con hábitos higiénico-sanitarios en las viviendas, control de infecciones en centros comunitarios, casas de pensamiento, u otros lugares de congregación, por parte de los prestadores de servicios de salud, las entidades territoriales y de las EAPB que tengan población indígena afiliada.
 - ✓ Identificar programas de protección social existentes a nivel nacional, departamental, distrital y/o municipal, así como la oferta de servicios por parte de ONG e instituciones privadas, promoviendo la inclusión de las personas afectadas con tuberculosis y sus familias; estos programas incluyen aquellos que ofertan estrategias de seguridad alimentaria y nutricional, protección del medio ambiente, subsidios de transporte u otros.
- C) Innovación e investigación operativa
- ✓ Fomentar el desarrollo de investigaciones operativas en la línea de tuberculosis en pueblos indígenas y afrocolombianos, para identificar el sistema de creencias, prácticas, significados, saberes ancestrales, involucrando a los representantes de la medicina ancestral, afectados por tuberculosis, salvaguardando los criterios éticos y de propiedad intelectual en el uso de la información, siempre y cuando se realicen con el fin de obtener información para el mejoramiento de la situación de salud de estos pueblos.
 - ✓ Abordar prioridades de investigación en tuberculosis en pueblos indígenas para promover su gobernabilidad, identidad cultural, integralidad, respeto, reciprocidad y para garantizar continuidad y calidad en los procesos de atención en salud.

8.1.4. Enfoque de género en el Programa Nacional de Tuberculosis.

Se entiende por género el conjunto de características sociales, culturales, políticas, jurídicas y económicas atribuidas por la sociedad, en función del sexo de nacimiento. La categoría de género permite evidenciar que los roles y valores que son atribuidos a hombres y mujeres son internalizados mediante los procesos de socialización, como una construcción histórica y cultural, es decir, pueden variar de una sociedad a otra y de una época a otra¹⁸⁵.

Algunos estudios indican que el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis se ven afectados por factores económicos, laborales y sociales en hombres y mujeres de manera diferenciada.¹⁸⁶ También se ha documentado que las mujeres pueden presentar dificultades para acceder a los servicios de salud, debido a factores sociales, económicos o limitantes asociadas al rol que desempeñan en el hogar, como cuidadoras del grupo familiar.^{187,188} En nuestro país, el Plan Decenal de Salud Pública PDSP, 2012-2021, incorpora los enfoques de género y ciclo de vida de manera transversal en las intervenciones en salud pública.

De este modo, operativizar el enfoque de género en el Programa de Tuberculosis, implica gestionar una atención incluyente, que empieza por identificar las necesidades, situaciones sociales desfavorables, brechas en la atención, comportamientos, actitudes y prácticas específicas en mujeres y hombres, así como intervenciones diferenciales en población LGTBI, dado su vulnerabilidad social y de atención en salud.

¹⁸⁵ Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Guía práctica para la incorporación del enfoque de género en el trabajo legislativo. 2008. [19 de julio 2019] Disponible en:

<http://www.undp.org/content/dam/argentina/Publications/G%C3%A9nero/ARG%20TOOLKITGuia%20final%20web.pdf>

¹⁸⁶ Begum et al., op. cit.; Thorson A, Diwan VK. Gender inequalities in tuberculosis: aspects of infection, notification rates, and compliance. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2001; 7:165–169; véase también: Karim F, Akramul Islam M, Chowdhury AMR et al. Gender differences in delays in diagnosis and treatment of tuberculosis, Health Policy and Planning 2007; 22:329–334.

¹⁸⁷ Fondo Mundial. Informe técnico. Tuberculosis, género y derechos humanos. Ginebra, Suiza, 2017. [19 de julio de 2019]. Disponible en:

https://www.theglobalfund.org/media/6522/core_fbhumanrightsgenderequality_technicalbrief_es.pdf?u=6369791311500000000

¹⁸⁸ Country Coordinating Mechanism (HIV and TB), Niger. Evaluation de la prise en compte du genre dans les ripostes nationales au VIH et à la tuberculose au Niger : rapport définitif. Niamey, 2015.

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

La información del Programa Nacional de Tuberculosis evidencia que los hombres presentan mayor frecuencia de tuberculosis con un 65.8% de los casos, frente a un 34.2% en mujeres. La mayor afectación en hombres por la tuberculosis es explicada en parte, por diferencias en cuanto a exposición, riesgo de infección y progresión desde el estadio de infección al de enfermedad. No obstante, se observa una tendencia creciente al incremento de los casos de tuberculosis en las mujeres, mujeres trans y hombres que tienen sexo con hombres, explicada posiblemente por el aumento en la exposición a condiciones de hacinamiento, el VIH/SIDA, el trabajo informal y barreras culturales de acceso a servicios, entre otros factores sociales y económicos^{189,190}.

Algunos estudios indican que las mujeres pueden presentar mayores tasas de letalidad y de progresión de la infección a la enfermedad al entrar en la edad reproductiva. De otro lado, en hombres se observan menor índice de adherencia al tratamiento y curación que mujeres, lo cual requiere ser analizado.¹⁹¹

Es importante tener en cuenta que el género se articula con otras categorías como la edad, etnia, orientación sexual, discapacidad y situaciones como por ejemplo el desplazamiento forzado, el conflicto armado o la situación migratoria, entre otras.

El análisis de los obstáculos relacionados con el género en los servicios de salud de una comunidad determinada y la recopilación sistemática de datos desglosados por sexo sobre la incidencia, la prevalencia, pueden servir como base para llevar a cabo iniciativas incluyentes sin discriminación por razones de sexo, identidad y orientación sexual.

Para la aplicación de este enfoque por parte de los diferentes actores del sistema de salud se hacen las siguientes recomendaciones:

- ✓ Caracterizar las poblaciones afectadas por tuberculosis según sexo, orientación sexual y de género para permitir identificar inequidades de acceso al diagnóstico, tratamiento y atención integral en salud.
- ✓ Inclusión de la población LGBTI como población priorizada para el desarrollo de las acciones integradas de tuberculosis, VIH e ITS por parte de las EAPB e IPS.
- ✓ Promover la participación de las mujeres, población LGBTI en las actividades de movilización social y comunitaria para la prevención de la tuberculosis por parte de las Entidades Territoriales (ET).
- ✓ Sensibilizar y gestionar una atención incluyente por parte de las IPS, EAPB y las entidades territoriales, acorde a las necesidades de la población con todas las expresiones de diversidad basadas en género.
- ✓ Abordar aspectos psicosociales en mujeres víctimas de la violencia sexual, mujeres en ejercicio de la prostitución, afectadas por tuberculosis sensible y farmacorresistente y TB-VIH a cargo de IPS y EAPB.
- ✓ Gestionar la atención diferencial a la población transgénero en contextos de vulnerabilidad, PPL, habitante de calle, víctimas del conflicto armado, personas en

¹⁸⁹ Dodd PJ, Looker C, Plumb ID, et al. Age-and sex-specific social contact patterns and incidence of Mycobacterium tuberculosis infection. American Journal of Epidemiology 2016; 183(2):156-166

¹⁹⁰ Onozaki I, Law I, Sismanidis C, et al. National tuberculosis prevalence surveys in Asia, 1990-2012: an overview of results and lessons learned. Tropical Medicine and International Health 2015; 20:1128-45

¹⁹¹ UN Development Programme. Gender and tuberculosis. Nueva York, diciembre de 2015

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- situación de discapacidad y migrantes por parte de las EAPB, IPS y ET.
- ✓ Actividades de eliminación del estigma, discriminación y maltrato de las personas afectadas por TB y TB/VIH, en la atención en salud de las personas LGBTI, especialmente mujeres transgénero, a cargo de las IPS y ET.
- ✓ Adaptación de abordajes diferenciales en la atención en salud para incentivar la oferta de la prueba para VIH y el uso del preservativo en contextos comunitarios en población LGBTI, a cargo de las IPS, EAPB y ET.
- ✓ Abordaje diferencial del Programa de Tuberculosis en mujeres en contextos de privación de la libertad, habitantes de calle e indígenas.
- ✓ Otras acciones afirmativas, que promuevan el abordaje diferencial de género y el acceso a los servicios de salud.

8.1.5. Participación social, movilización social y empoderamiento de las personas afectadas por tuberculosis

La participación social en salud es un derecho fundamental que tienen las personas de incidir en las decisiones que van en pro de su salud y bienestar; implica tomar parte en la planeación y concertación de las políticas públicas y en el control y veeduría social para garantizar una gestión pública eficiente de los recursos asignados para responder a las problemáticas de salud sentidas por la población¹⁹².

En el marco de las Leyes 134 de 1994, 1438 de 2011 y 1751 de 2015, mediante la Resolución 2063 de 2017¹⁹³ el país adoptó la Política de Participación Social en Salud, como un instrumento para cualificar los procesos de participación de los agentes del sistema de salud y las partes interesadas, para mejorar la calidad de vida de la población.

Es responsabilidad de todos los agentes del sistema de salud, en el marco de sus competencias, desarrollar herramientas, capacidades en el talento humano y estrategias operativas de educación, comunicación y gestión, a nivel nacional y territorial, para la implementación de la Política de Participación Social en Salud y empoderamiento de las personas afectadas por la tuberculosis y sus familias en la toma de decisiones en salud.

El Programa Nacional de Tuberculosis adopta las siguientes acciones de obligatorio cumplimiento por parte de los agentes del sistema de salud, para promover la participación y movilización social de la comunidad y de las personas afectadas:

- ✓ Identificación de agentes sociales con los cuales ha venido trabajando el Programa de tuberculosis en el territorio, actores de la sociedad civil, instituciones públicas y privadas y todas las fuerzas vivas, que han participado en el desarrollo de las estrategias operativas a cargo de la ET.
- ✓ Promoción de la participación de los afectados en instancias decisoras de salud a cargo de las EAPB, IPS y ET.
- ✓ Promoción de estrategias intersectoriales para el abordaje de la tuberculosis y sus determinantes, como un problema que afecta la salud y calidad de vida de los ciudadanos en los concejos de gobierno municipal, asambleas, a cargo de la ET.
- ✓ Abogacía en los tomadores de decisiones para posicionar el control de la tuberculosis y otros temas de salud relacionados, en zonas de alta incidencia de la enfermedad, a cargo

¹⁹² Ministerio de Salud y Protección Social. Documento con lineamiento para transversalización de la política de participación social en salud, Res 2063 de 2017. Oficina de Gestión Territorial, Emergencias y Desastres. 2018. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/GT/transversalizacion-politica-participacion-social-salud.pdf>

¹⁹³ Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2063 de 2017. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/Normatividad/Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%202063%20de%202017.pdf>

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 000227 DE 2020 PÁGINA 109 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- de la ET departamental, distrital o municipal.
- ✓ Conformación y fortalecimiento de redes comunitarias, las cuales son responsabilidad de las entidades territoriales de salud, en el marco de la Ruta de Promoción y Mantenimiento de la Salud, por medio de intervenciones colectivas en los diferentes entornos: hogar, educativo, comunitario, institucional y laboral a cargo de la ET.
- ✓ Promoción de veedurías por parte de los comités de usuarios, asociaciones de personas afectadas por TB y TB/VIH a cargo de las EAPB, IPS, ET departamentales, distritales y municipales de salud.
- ✓ Participación de representantes de las personas afectadas por tuberculosis en el Comité Nacional Asesor de Tuberculosis.
- ✓ Participación de la Liga Antituberculosa Colombiana- LAC en el Comité Nacional Asesor de Tuberculosis.
- ✓ Integración de las actividades de la Liga Antituberculosa Colombiana- LAC en sus diferentes seccionales con las actividades de los programas departamentales, distritales o municipales.
- ✓ Fortalecimiento de las asociaciones de personas afectadas por tuberculosis y TB/VIH.

Se destaca que la movilización social en tuberculosis y el empoderamiento comunitario promueve las relaciones, interacciones, capacidades, diálogos de saberes y lazos de cooperación en respuesta a los determinantes identificados, participando en los diferentes escenarios de planeación, apoyando la detección temprana y el seguimiento de las personas afectadas por la tuberculosis, ejerciendo control social y veeduría ciudadana de los recursos destinados por la nación en los Programas Departamentales y Distritales de tuberculosis.

8.2 Integración de actividades comunitarias de lucha contra la tuberculosis- *Engage TB*.

La estrategia *Engage TB* es un enfoque propuesto por la OMS desde el año 2012, que orienta el fortalecimiento y la integración de las actividades de base comunitarias para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento a las personas afectadas por tuberculosis, con la participación de actores claves como Organizaciones No gubernamentales (ONG), personas afectadas por la tuberculosis y sus familias, Organizaciones de la Sociedad Civil, activistas, entre otros; con esta estrategia se pretende crear una coalición que ejerza abogacía y veeduría para el cumplimiento de los derechos y deberes de las personas afectadas por la tuberculosis.

El *Engage TB* permite crear una alianza entre la institucionalidad y la comunidad para el control de la enfermedad¹⁹⁴, partiendo de principios como el respeto mutuo, la consideración del contexto social, y el monitoreo y evaluación de las actividades propuestas. Este enfoque responde a procesos de análisis de situación de salud en una comunidad, que se implementa con los siguientes pasos: la conformación de un entorno propicio, el desarrollo de herramientas de base comunitaria, tales como la creación del formato registro de canalización de personas afectadas por tuberculosis, su acompañamiento, seguimiento y evaluación.¹⁹⁵

Colombia se encuentra comprometida con el desarrollo de estrategias de base comunitaria, como el *Engage TB*, para el control y eliminación de la tuberculosis y, por ende, promueve el reconocimiento de los derechos de las personas afectadas y sus necesidades, su participación, movilización social y corresponsabilidad para el goce efectivo de sus derechos en salud.

¹⁹⁴ Organización Mundial de la Salud, ENGAGE TB, Integración de las actividades comunitarias de lucha contra la tuberculosis en el trabajo de las organizaciones no gubernamentales y otras organizaciones de la sociedad civil, Orientaciones operacionales. 2012. Disponible en:

https://www.who.int/tb/publications/2012/engage_tb_policy/en/

¹⁹⁵ Organización Mundial de la Salud. Capacitación para el enfoque Engage TB. Año 2012. Disponible en:

https://www.who.int/tb/people_and_communities/EngageTB_TM_slides.es.pdf?ua=1/

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

El país adopta y adapta las siguientes actividades de la estrategia *Engage TB* de obligatorio cumplimiento por parte de los agentes del sistema de salud:

- ✓ Identificación de las zonas, ciudades, municipios, barrios con mayores tasas de incidencia de tuberculosis, a cargo de las ET.
- ✓ Realizar mapeo epidemiológico de casos y de actores sociales y de salud disponibles, actualizado anualmente, a cargo de las ET.
- ✓ Conformación de un directorio de actores sociales y comunitarios en las zonas o barrios de alta incidencia, a cargo de las ET departamentales, distritales y municipales.
- ✓ Incluir a las personas afectadas por tuberculosis que deseen apoyar esta iniciativa como parte de las actividades de prevención y control de la tuberculosis de base comunitaria a cargo de las ET, EAPB e IPS.
- ✓ Socialización de la problemática de la tuberculosis en espacios de participación comunitaria, tales como juntas de acción comunal, asambleas, entre otras, a cargo de la entidad territorial, y en las asociaciones de usuarios a cargo de las ET, EAPB e IPS según competencias.
- ✓ Diseño, desarrollo y evaluación de estrategias de información y educación para la salud, dirigidas al cambio de comportamientos relacionados con la tuberculosis y el VIH en la comunidad, a cargo de la ET, EAPB y red prestadora.
- ✓ Formación de líderes comunitarios para la identificación y búsqueda de sintomáticos respiratorios y establecimiento de ruta de acceso a la atención en salud, a cargo de la ET, EAPB y red prestadora.
- ✓ Canalización de personas con síntomas presuntivos de tuberculosis a la atención en salud, acorde a formatos de referencia y contra referencia dispuestos por el Programa Nacional de Tuberculosis y de VIH. (Ver en caja de herramientas).¹⁹⁶
- ✓ Apoyo en la supervisión diaria del TDO en modalidad comunitaria en zonas de acceso limitado a los servicios de salud, por actores sociales debidamente entrenados y capacitados priorizando población infantil, poblaciones vulnerables, migrantes entre otros a cargo de la ET, EAPB e IPS.
- ✓ Conformación de redes de usuarios afectados por tuberculosis sensible y farmacorresistente a cargo de las ET, EAPB e IPS.¹⁹⁷
- ✓ Incluir a las personas afectadas por tuberculosis, en contextos de vulnerabilidad, a programas de protección social que oferte el Estado, a nivel de transporte, educación, asistencia social, emprendimiento laboral, entre otros a cargo de la ET.
- ✓ Participación de las personas en las actividades de toma de decisiones a nivel de los programas locales, departamentales y el nivel nacional.
- ✓ Desarrollo de estrategia de abordaje psicosocial y de pares de forma transversal para la reducción del estigma y la discriminación en el entorno hogar, institucional, laboral, educativo y comunitario.
- ✓ Fortalecimiento de las redes de personas afectadas y de las Organizaciones de la Sociedad Civil, tales como la Liga Antituberculosa Colombiana, en sus diferentes seccionales y de otras asociaciones para ejercer la movilización social.
- ✓ Generación de alianzas estratégicas público-público y público- privadas, para la inclusión social de personas afectadas por tuberculosis, en contextos de vulnerabilidad, a cargo de la entidad territorial.
- ✓ Establecer un sistema de monitoreo y evaluación de actividades comunitarias en temas como: sensibilización y educación, detección de personas sintomáticas respiratorias,

¹⁹⁶ Ministerio de Salud y Protección Social. Caja de herramientas tuberculosis y VIH comunitarias <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Tuberculosis.aspx>

¹⁹⁷ La Ley 100 de 1993 mediante la cual se creó el Sistema General de Seguridad Social en Salud, establece la participación como uno de sus principios y el Decreto 780 de 2016, artículo 2.10.1.1.2, organiza y establece las modalidades y formas de participación social en la prestación de servicios de salud, bien sea esta de carácter individual (Participación Ciudadana) o colectivo (Participación Comunitaria), asignando funciones específicas a cada una.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

personas con TDO comunitarios, canalización de personas a programas de protección social, entre otros, a cargo de la entidad territorial, con envío mensual/trimestral al nivel nacional.

Fuente: Adaptado del documento de OMS *Engage TB* año 2012.

Los diferentes agentes del SGSSS deben incorporar en la planificación y gestión los recursos técnicos, humanos y financieros, para el logro de las actividades comunitarias para el control de la tuberculosis, que promuevan la participación social en el Programa, de acuerdo con la Política de Participación Social en Salud (Resolución 2063 de 2017).

8.3 Información, educación y comunicación para la salud

La información y comunicación para la salud constituye un proceso de construcción del conocimiento y aprendizaje que requiere de espacios de formación y diálogo de saberes, para modificar conocimientos, actitudes y prácticas de riesgo y fomentar las protectoras, teniendo como punto de partida la socialización de los derechos y deberes de las personas afectadas por la tuberculosis.

En el marco de la Resolución 3280 de 2018 (modificada por la Resolución 276 de 2019) que adoptó los lineamientos técnicos y operativos específicos de la Ruta de Promoción y Mantenimiento de la Salud, los Programas de Tuberculosis deben fortalecer las acciones de información, educación y comunicación para la salud, a través de las intervenciones colectivas por parte ET, y de gestión individual por parte de las EAPB y sus prestadores de servicios bajo un enfoque diferencial. Estas intervenciones deben adecuarse a las características propias de la población a atender, tales como pertenencia a grupos étnicos, privados de la libertad, población LGBTI, habitantes de calle, personas en condición de discapacidad o víctimas de violencia, personas privadas de la libertad, consumidores de sustancias psicoactivas y desplazados, entre otros.

Las EAPB de los regímenes contributivo, subsidiado y especial, deberán anualmente diseñar estrategias educativas encaminadas a informar a su población afiliada frente a la identificación oportuna de síntomas presuntivos de tuberculosis mediante infografías, banners, mensajes de texto, videos en salas de espera en la red prestadora, entre otros.

Las acciones de **información para la salud** requieren de la construcción de mensajes informativos sencillos, comprensibles y actualizados reconociendo los comportamientos, actitudes, sentimientos, creencias, saberes y prácticas de las personas, las familias y las comunidades. De igual manera, para su divulgación se necesita contemplar enfoque de derechos y deberes, el material informativo debe ser didáctico, coherente con la cosmovisión, usos, cultura y lengua de la población objeto.¹⁹⁸

Las siguientes acciones materializan la participación social y son de obligatorio cumplimiento por parte de las ET, EAPB y su red prestadora de servicios de salud según sus competencias:

- ✓ Realizar divulgación de mensajes informativos a su población afiliada de manera permanente para advertir, prevenir y controlar la TB, mediante el diseño de estrategias de comunicación a cargo de la EAPB y su red prestadora.
- ✓ Todos los 24 de marzo de cada año, en el marco de la conmemoración del Día Mundial de Lucha Contra la Tuberculosis, se deben promover mensajes o campañas alusivas, a cargo de la ET, EAPB y red prestadora
- ✓ Socialización de los derechos y deberes de las personas afectadas por tuberculosis, en los

¹⁹⁸ Ministerio de Salud y Protección Social. Guía el documento de orientaciones para la información en salud. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/orientaciones-informacion-pic.pdf>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- consultorios de atención de las personas afectadas (Ver la declaración de personas afectadas por TB y recomendaciones para el hogar Anexos 7 y 8), a cargo de la ET, EAPB y red prestadora.
- ✓ Diseñar, financiar y evaluar las estrategias de comunicación más efectivas en la población afiliada (mensajes de texto, material impreso, banners, infografías, entre otras estrategias lúdico-pedagógicas) a cargo de la EAPB.
 - ✓ Diseñar piezas comunicativas claras, sencillas sobre la enfermedad, en las cuales se incluyan mensajes claves sobre la tuberculosis, con respecto a:
 - ❖ Signos y síntomas de la enfermedad.
 - ❖ Medidas de prevención e higiene de tos.
 - ❖ No automedicación de la tos.
 - ❖ Cómo se transmite y cómo no se transmite la tuberculosis.
 - ❖ Curación con el tratamiento.
 - ❖ Tuberculosis farmacorresistente como prevenirla
 - ❖ Diagnóstico y tratamiento de la TB/VIH
 - ❖ Importancia de la familia y redes de apoyo durante el tratamiento.
 - ❖ Rol de la comunidad para apoyo a las personas con tuberculosis.
 - ❖ Adherencia al tratamiento y riesgos frente a un abandono.
 - ❖ Control de infecciones en el hogar y la comunidad.
 - ❖ Estudios de contactos, medidas de cuidado en niños y profilaxis.

Cada agente del sistema de salud debe promover acciones informativas, buscando los mejores recursos disponibles, humanos, técnicos y logísticos. Se harán de preferencia sesiones educativas de información a los grupos de usuarios en los servicios de consulta externa, salas de espera, a nivel institucional, entre otros.

Debe promocionarse la identificación de sintomáticos respiratorios aprovechando todas las oportunidades, lo que implica desarrollar acciones de búsqueda activa y pasiva, implementando acuerdos de voluntades, en el marco de las Redes Integrales de Prestadores de Servicios de Salud. Las EAPB, en el marco de la gestión del riesgo en salud, deberán desarrollar estrategias de información a la población afectada por tuberculosis y su núcleo familiar relacionadas con adherencia al tratamiento y prevención del estigma y la discriminación.

Las entidades territoriales podrán utilizar y adaptar el material educativo de apoyo para la formación de agentes comunitarios de salud y voluntarios comunitarios, para realizar procesos de educación en salud para el control de la tuberculosis en los diferentes entornos de vida, así como también se dispone de la caja de herramientas comunitarias sobre tuberculosis y VIH u otras que disponga el Ministerio de Salud y Protección Social^{199, 200}

Toda persona afectada por la tuberculosis sensible o farmacorresistente debe recibir, como mínimo, el primer día de su tratamiento, material educativo donde se especifique los exámenes de seguimiento, los controles y agendamiento de citas, la gratuidad de los exámenes de diagnóstico y tratamiento, las medidas de prevención de transmisión en el hogar, los signos de alarma, la importancia de la adherencia al tratamiento entre otras. (Véase Anexos 6, 7 y 8).

Todo el personal de salud está en la obligación de impartir educación en tuberculosis. La educación

¹⁹⁹ Elaborada por el Ministerio de Salud y Protección Social. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Tuberculosis.aspx>. Materiales tuberculosis y VIH.

²⁰⁰ Organización Mundial de la Salud, ENGAGE TB, Integración de las actividades comunitarias de lucha contra la tuberculosis en el trabajo de las organizaciones no gubernamentales y otras organizaciones de la sociedad civil, Orientaciones operacionales 2012 – Manual de Capacitador y manual de aplicación. Disponible en:

<https://www.who.int/tb/areas-of-work/community-engagement/faqs/en/>

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

debe programarse dentro de las actividades normales de cada funcionario. Las actividades educativas en tuberculosis deben adaptarse a cada entorno (escolar, institucional, laboral, hogar y comunitario) y están dirigidas al personal de salud, a la persona afectada por la enfermedad, la familia y la comunidad, haciendo énfasis en el concepto de sintomático respiratorio, su captación oportuna, los exámenes de detección, la adherencia al tratamiento y la curación de la enfermedad con el tratamiento.

8.4 Acciones colaborativas tuberculosis y exposición al tabaco

En el marco de las estrategias de información y educación para la salud, se encuentran aquellas destinadas a abordar factores de riesgo como la exposición al tabaco. Se han documentado asociaciones entre el consumo de tabaco y la presencia de tuberculosis; la OMS estimó que el 23% de los casos de tuberculosis en 22 países de alta carga de tuberculosis podrían ser atribuibles al tabaquismo activo. Los principales riesgos asociados son:²⁰¹

- **Riesgos a corto plazo:** Los fumadores con tuberculosis tienen más probabilidades de tener tos, disnea y exacerbación de los síntomas respiratorios.
- **Riesgos a largo plazo:** mayor riesgo de recaída de tuberculosis, muertes relacionadas con tuberculosis, ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer, otras enfermedades pulmonares, osteoporosis y discapacidad a largo plazo.
- **Riesgos ambientales:** mayor riesgo de infección por tuberculosis en el fumador y en sus contactos cercanos.

Por lo tanto, como parte de la atención integral a la persona afectada por tuberculosis, se debe promover que aquellas personas que fuman dejen de fumar y aquellas que no fuman eviten la exposición al tabaco. Dado el contacto rutinario de las personas afectadas por tuberculosis con los servicios de salud, en el marco de la estrategia TDO, se podrían abordar fumadores implementando las siguientes acciones:

Las 5As para dejar de fumar y evitar la exposición (preguntar, asesorar, evaluar, asistir, organizar)

- ✓ Preguntar: identifique sistemáticamente a todos los usuarios y expuestos al tabaco.
- ✓ Asesorar: persuada a todas las personas afectadas por tuberculosis y que sean consumidores de tabaco para que dejen de fumar y eviten la exposición.
- ✓ Evaluar: determine la disposición para hacer un intento de dejar de fumar y evitar la exposición.
- ✓ Asistir: ayude a la persona con un plan para dejar de fumar y estar en espacios libres de humo.
- ✓ Organizar: programe seguimiento o refiera para asistencia especializada.

Las 5Rs para aumentar la motivación para dejar de fumar (relevancia, riesgos, recompensas, obstáculos y repetición):

- ✓ Relevancia: indique a la persona afectada la importancia de dejar de fumar.
- ✓ Riesgos: promueva la identificación de posibles consecuencias negativas del consumo

²⁰¹ World Health Organization. Toolkit for delivering the 5A's and 5R's brief tobacco interventions to TB patients in primary care. 2014. IGO. [10 de julio de 2019] Disponible en: https://www.who.int/tobacco/publications/smoking_cessation/9789241506946/en/

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- de tabaco en una persona afectada por tuberculosis.
- ✓ Recompensas: pídale a la persona fumadora que identifique los posibles beneficios de dejar de consumir tabaco.
- ✓ Obstáculos: pídale a la persona que identifique las barreras o impedimentos para dejar de fumar, si se requiere, canalícela hacia otras especialidades.
- ✓ Repetición: repita la evaluación de la disposición para dejar de fumar.

8.5 Atención a migrantes afectados por tuberculosis

La migración contribuye en gran medida a la expansión de la tuberculosis a nivel mundial, regional y nacional. Para el Programa Nacional de Tuberculosis la población migrante en contextos de vulnerabilidad social y económica, representan una prioridad en su intervención, para lo cual, los diferentes agentes del sistema de salud deberán propender por su adecuada orientación y atención en salud. Teniendo en cuenta que los migrantes presentan vulnerabilidades y necesidades básicas insatisfechas a nivel alimentario, de alojamiento y acceso a los servicios de salud,²⁰² se deben realizar las siguientes acciones desde el Programa de Tuberculosis desde los diferentes agentes del sistema de salud:

- ✓ La población migrante extranjera (incluyendo su grupo familiar) en contextos de vulnerabilidad social y económica, deberá ser identificada y caracterizada en el marco de las actividades individuales y colectivas a cargo de las EAPB, IPS y la ET.
- ✓ La población migrante regular (con documento válido de afiliación al SGSSS, incluido el permiso especial de permanencia), debe ser afiliada al Sistema para el acceso a todas las tecnologías diagnósticas y de seguimiento existentes en el plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC.
- ✓ La población migrante irregular, la población en tránsito (con Tarjeta de Movilidad Fronteriza) y toda la población migrante que al momento no haya regulado su situación migratoria, ante síntomas presuntivos de la enfermedad, contactos de casos de tuberculosis, deberán recibir la atención en los servicios de urgencias, con cargo a los recursos de la entidad territorial y/o complementados con los recursos que se definan desde el nivel nacional y local.
- ✓ Identificación de personas sintomáticas respiratorias (tos y expectoración de más de 15 días) en albergues de refugiados o migrantes, y su canalización a la atención en salud, a cargo de equipos de vigilancia y salud pública.
- ✓ Favorecer el control de infecciones en albergues, refugios, casas de paso, que permitan disminuir el hacinamiento, e incentivar la ventilación e iluminación natural, por parte de los equipos de vigilancia y salud pública.
- ✓ Gestionar la articulación con ONG u otras entidades para fortalecer el diagnóstico y control de la tuberculosis en la población migrante.
- ✓ Conformar equipos para abordaje integral y la atención resolutive a la población migrante con tuberculosis.²⁰³ Es esencial que se incorpore el componente de abordaje psicosocial en esta población con enfoque diferencial por curso de vida.
- ✓ Reorganización de la red de prestación de servicios, a partir del análisis de las necesidades, incorporando modalidades como telesalud y telemedicina, articuladas al desarrollo de atenciones en salud y abordaje psicosocial para población migrante, retornada y receptora.

²⁰² Molina-Salas, Y., et al. "Influencia del fenómeno migratorio sobre la tuberculosis en una zona semiurbana." *Archivos de Bronco neumología*. Año 2014.

²⁰³ Para que la atención sea resolutive, estas unidades deberán contar con kit de pruebas rápidas de diagnóstico, paquetes básicos de medicamentos (botiquín), más los insumos y la logística requerida para la operación, acorde con el ámbito en el cual se desarrollen las acciones.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 115 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- ✓ Seguimiento de casos de TB y VIH sin suministro de medicamentos.²⁰⁴
- ✓ Garantizar el acceso gratuito e ininterrumpido de los medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis sensible y resistente, así como estrategias de TDO, acorde a las directrices emitidas por el Ministerio de Salud y Protección Social.
- ✓ Generar procesos de referencia y contrarreferencia de casos de tuberculosis para favorecer la continuidad de los esquemas de tratamiento instaurados, utilizando la ficha individual de tratamiento actualizada y demás documentación de soporte, enviada a través del Centro Nacional de Enlace del Ministerio de Salud y Protección Social.

Teniendo en cuenta el peso porcentual nacional que representa la tuberculosis en población migrante en condiciones de vulnerabilidad, la cual fue del 2,7% en el 2018 (383 casos), el Ministerio de Salud y Protección Social, a través del Programa Nacional de Tuberculosis, garantiza la totalidad del tratamiento para todas las personas migrantes afectadas por esta enfermedad. No obstante, las intervenciones individuales iniciales requeridas para el diagnóstico de la enfermedad y las subsecuentes valoraciones y acciones necesarias para el seguimiento a la adherencia y respuesta al tratamiento de estas personas, serán responsabilidad de las EAPB respectivas, de acuerdo con las condiciones formales de la afiliación al SGSSS.

En los casos de migración irregular o en tránsito, se debe enfatizar en estrategias de información y educación para la salud que fortalezcan la identificación activa de sintomáticos respiratorios y derivación a la definición del estatus migratorio, con el fin de garantizar las atenciones de salud para la tuberculosis por medio de la Empresa Social del Estado del municipio o distrito de residencia, con cargo a los recursos de oferta u otros que se definan y acorde a lo dispuesto en el Decreto 064 del 20 de enero de 2020.

8.6 Atención a población en condición o situación de habitabilidad en calle.

Acorde a la política pública de atención para la población habitante de calle en Colombia, dispuesta por la Ley 1641 de 2013²⁰⁵ para garantizar, la promoción de la salud, proteger y restablecer los derechos en esta población, los diferentes agentes del sistema de salud y actores intersectoriales, deberán implementar acciones tendientes a la prevención y control de la tuberculosis bajo una atención integral y diferencial.

Se destaca que, a nivel nacional, según el reporte de información del Programa Nacional de Tuberculosis, la población habitante de calle en los últimos tres años, aportó cerca del 3,3% del total de casos de tuberculosis del país y presenta un éxito terapéutico inferior al 40%, lo cual implica necesario, fortalecer las actividades de detección, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y atención integral en salud.

A continuación, se presentan las actividades de obligatorio cumplimiento por parte de los diferentes actores del SGSSS, en torno a la prevención y control de la tuberculosis en la población en situación o condición de habitabilidad en calle:

- ✓ Identificar la población habitante de calle afectada por tuberculosis, en los ámbitos urbanos y cabeceras municipales principalmente, así como también los servicios de protección social existentes, en el marco de la caracterización social y en salud a cargo de la ET.
- ✓ Las EAPB deberán efectuar la identificación de su población habitante de calle afiliada, a fin de generar modelos de atención integral con intervenciones

²⁰⁴ Ministerio de Salud y Protección Social. Plan de Respuesta del Sector Salud al Fenómeno Migratorio. Colombia. 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/COM/plan-respuesta-salud-migrantes.pdf>

²⁰⁵ Colombia. Congreso de la República. Ley 1641 de 2013

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- diferenciales.
- ✓ Inclusión de la población habitante de calle como población priorizada para el desarrollo de las acciones integradas de tuberculosis, prevención del VIH e ITS, salud mental, nutrición, por parte de las EAPB e IPS.
- ✓ Búsqueda de personas habitantes de calle sintomáticas respiratorias en los entornos institucional y comunitario, garantizando el acceso a tecnologías de diagnóstico molecular, sensibilidad a fármacos, cultivo líquido y radiología a cargo de la EAPB y sus redes de prestadores de servicios de salud sin restricciones por lugar de atención.
- ✓ Fomentar la inclusión y la participación social de las personas habitantes de calle, en las actividades de educación y comunicación que realizan las entidades territoriales en los entornos institucional y comunitario del PIC.
- ✓ Búsqueda de sintomáticos respiratorios en albergues, centros de autocuidado, refugios día/noche, de población habitante de calle y su canalización a la atención a cargo de la ET.
- ✓ Incluir a la población habitante de calle con TB, TB/VIH, TB farmacorresistente, en programas de salud mental, nutrición, prevención y mitigación del consumo de alcohol y de otras sustancias psicoactivas, que permita disminuir el riesgo de abandono al tratamiento, a cargo de las EAPB y de su red prestadora de servicios de salud.
- ✓ Realizar abordaje diferencial de población habitante de calle LGBTI, en contextos de vulnerabilidad, situación de discapacidad, con enfoque social y familiar, por parte de las EAPB, IPS y ET.
- ✓ Desarrollar actividades de eliminación del estigma y discriminación de las personas habitantes de calle afectadas por TB y TB/VIH, en la atención en salud a cargo de las EAPB, ET, e IPS.
- ✓ Brindar el TDO a nivel comunitario con articulación en los servicios sociales, albergues o centros de protección de la población habitante de calle a cargo de la ET, o el TDO a nivel hospitalario o domiciliario, a cargo de la EAPB, y redes de prestadores de servicios según competencia.
- ✓ Implementar medidas de control de infecciones en instituciones, albergues o centros de cuidado de población habitante de calle.
- ✓ Garantizar la administración de medicamentos en las personas con TB que tengan VIH u otras comorbilidades, sin interrupciones y restricciones a cargo de las EAPB y red prestadora de servicios.
- ✓ Otras acciones afirmativas, que promuevan la inclusión de la población habitante de calle y su acceso a los servicios de salud.

8.7 Control de infecciones en tuberculosis

Las medidas para el control de infecciones en tuberculosis, corresponden a directrices y estándares emitidos por organismos internacionales, que orientan actividades y herramientas para reducir, mitigar y controlar el riesgo de exposición a la tuberculosis en el personal de salud, pacientes y visitantes en las IPS, pero que también, pueden ser aplicadas y adaptadas en sitios de congregación de personas, centros de protección institucional o comunitario como cárceles, centros de cuidado de habitante de calle, centros de cuidado para personas mayores, batallones militares, entre otros.²⁰⁶

Las instituciones prestadoras de servicios de salud de orden público o privado tienen la responsabilidad de velar por el cumplimiento de las directrices de control de infecciones. Así

²⁰⁶ OMS/OPS. Lineamientos para la implementación del control de infecciones de tuberculosis en las Américas, 2014, disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-cha-lineamientos-implementacion-tb.pdf>

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 10000227 DE

2020 PÁGINA 117 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

mismo, las EAPB y las entidades territoriales deberán velar por brindar acompañamiento y asistencia técnica a la red prestadora, acorde con la dinámica institucional y del perfil epidemiológico de reporte de casos.

El Programa Nacional de Tuberculosis adopta las siguientes estrategias y actividades que fomenten el control de infecciones y la reducción de la exposición laboral a la enfermedad en el personal de salud:

8.7.1. Etiqueta de tos

Se deberá implementar la "etiqueta de la tos y la higiene respiratoria", entre el personal de salud, pacientes y visitantes de los diferentes establecimientos de salud básicos y complementarios. Esta estrategia consiste en educar a las personas para que cubran su boca y nariz, antes de toser y estornudar, con el antebrazo o un pañuelo desechable o de tela, con el fin de minimizar el número de aerosoles arrojados al ambiente. Esta estrategia deberá ser incentivada por el personal de salud de las IPS, particularmente en las salas de espera, urgencias, consulta externa, entre otros.²⁰⁷

8.7.2. Higiene de manos

Las instituciones prestadoras de servicios de salud pública y privada y centros de cuidado o protección social, deberán implementar de manera transversal la higiene de manos siguiendo la estrategia multimodal de la OMS, adoptada por el Ministerio de Salud y Protección Social, para la prevención de enfermedades de tipo respiratorio y por contacto en los ámbitos institucional y comunitario.²⁰⁸

8.7.3. Aislamiento

El aislamiento respiratorio por aerosoles es una medida de precaución estándar que debe ser utilizada específicamente en las instituciones que cuenten con servicios de internación, con el fin de limitar la exposición del personal de salud, pacientes y visitantes, ante la existencia de un caso presuntivo o confirmado de tuberculosis pulmonar.

El criterio de aislamiento respiratorio será definido por el personal médico y de enfermería, cuando exista una sospecha de la enfermedad o exista un caso de tuberculosis pulmonar sin inicio de tratamiento, o ante la persistencia de una baciloscopia positiva en los controles.

El criterio de interrupción del aislamiento para casos de tuberculosis pulmonar sensible será dado posterior a los 15 días de iniciado el tratamiento, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Control bacteriológico negativo en tres días diferentes (una muestra obtenida del esputo de la primera hora de la mañana).
- Mejoría clínica (disminución de la tos y expectoración).
- Estar recibiendo tratamiento directamente observado.

El criterio de interrupción del aislamiento para casos de tuberculosis farmacorresistente será dado posterior a los 30 días de inicio de tratamiento, evaluando los criterios ya mencionados.

²⁰⁷ CDC. Pautas preliminares para las precauciones de aislamiento: prevención del contagio de agentes infecciosos en los ámbitos de cuidados de salud. Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Control de Infecciones en los Cuidados de Salud (HICPAC). Disponible en:

<https://espanol.cdc.gov/enes/flu/professionals/infectioncontrol/resphygiene.htm>

²⁰⁸ OMS. Guía de aplicación de la estrategia multimodal de la OMS para la mejora de la higiene de las manos. Disponible en:

https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/102536/1/WHO_IER_PSP_2009.02_spa.pdf

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Es responsabilidad de todas las instituciones prestadoras de servicios de salud públicas y privadas que oferten servicios de hospitalización, observación de urgencias, unidades de cuidados intensivos o intermedios, disponer de una habitación individual para el aislamiento respiratorio para casos confirmados de tuberculosis sensible y farmacorreistente.

En zonas de alta incidencia de tuberculosis sensible y resistente, así como en aquellas instituciones que hayan reportado casos de tuberculosis en el personal de salud, las IPS deben disponer de salas individuales para el aislamiento respiratorio, que garanticen presión negativa mediante inyección y eyección de aire, para reducir la exposición a la tuberculosis en el personal de salud, cuartos que deberán cumplir con el recambio de aire controlado y su desgerminación, utilizando filtros de alta eficiencia de partículas (HEPA), donde sea posible.

En condiciones de limitada infraestructura física y en los prestadores de servicios de salud básicos, deberán siempre utilizar el criterio de aislamiento por cohorte. Este consiste en separar o aislar pacientes con características similares; por ejemplo, todas las personas afectadas por tuberculosis con baciloscopia positiva y cepas sensibles deben ubicarse separadas físicamente de casos de tuberculosis resistente o de tuberculosis y VIH/SIDA. Para casos de pacientes con tuberculosis resistente, se deberá garantizar su aislamiento acorde con los resultados del perfil de susceptibilidad o resistencia a fármacos.²⁰⁹

Se destaca que las áreas de aislamiento deben contar con las condiciones de infraestructura física, iluminación, ventilación y confort ambiental para favorecer la recuperación de las personas afectadas por tuberculosis. De otro lado, las instituciones prestadoras de servicios de salud deberán diseñar material educativo, dirigido al personal de salud, personas afectadas y visitantes, para advertir, prevenir y controlar la transmisión de la tuberculosis antes de ingresar a la zona de aislamiento y su señalización acorde a lo definido en el Manual de Medidas Básicas para el Control de Infecciones en las IPS²⁰⁹.

En cuanto a los casos de tuberculosis extrapulmonares sin compromiso respiratorio, no existe indicación de aislamiento, dado que el riesgo de transmisión de la enfermedad es nulo; por tanto, los prestadores de servicios de salud y las EAPB deberán generar medidas de información y educación para la salud, para reducir el estigma y la discriminación de las personas afectadas y sus familias durante los procesos de atención en salud.

8.7.4 Minimizar tiempos en servicios de salud

Se deberá priorizar por parte de las IPS, la atención de las personas con diagnóstico de tuberculosis o con síntomas presuntivos, en la atención en los servicios de urgencias, consulta externa, o en aquellos servicios donde acuden a recibir el tratamiento diariamente. Se destaca que las instituciones de los niveles básicos y complementarios deberán diseñar estrategias para la identificación activa de sintomáticos respiratorios en las salas de espera, consulta externa, hospitalización, salas de urgencia, ofertando el uso de la mascarilla quirúrgica y la higiene de tos a las personas con síntomas de tos y expectoración de más de 15 días.

A continuación, se mencionan las actividades específicas de obligatorio cumplimiento, que deberán adoptar y adaptar las instituciones prestadoras de servicios de salud a nivel administrativo, ambiental y de protección respiratoria, objeto de seguimiento por parte de las entidades territoriales y las EAPB:

²⁰⁹ Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Repositorio institucional Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/manual-prevencion-iaas.pdf>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

8.7.5 Medidas de control administrativo y gerencial

Las medidas de tipo administrativo y gerencial se relacionan con la implementación de procedimientos, que permitan reducir la exposición del personal de salud, estudiantes del área de la salud, visitantes y pacientes en los establecimientos de salud, e incluyen las siguientes actividades mínimas de cumplimiento:²¹⁰

- ✓ Contar con una persona o equipo responsable para la implementación de las medidas de control de infecciones en la institución y que incluya actividades específicas para el control de infecciones en tuberculosis.
- ✓ Definir en protocolos o guías de manejo la priorización de atención de sintomáticos respiratorios o de personas afectadas por tuberculosis en los servicios de urgencias, consulta externa, salas de espera, entre otros.
- ✓ Realizar como mínimo una jornada anual de capacitación al personal de salud, sobre las medidas de control de infecciones en tuberculosis y uso de los elementos de protección respiratoria, a cargo de las áreas de talento humano, vigilancia epidemiológica, control de infecciones o seguridad y salud en el trabajo.
- ✓ Identificar las zonas de mayor riesgo de transmisión de la enfermedad como el laboratorio clínico, salas de urgencias, radiología, consulta externa, hospitalización, salas de terapia respiratoria, generando medidas de control administrativo, ambiental y personal.
- ✓ Identificar los procedimientos de mayor riesgo de transmisión de la tuberculosis para el personal de salud, por ejemplo: inducción de esputo, realización del cultivo, intubación traqueal, micro nebulizaciones, administración de medicamentos inhalatorios, entre otros e incluir estándares de uso de respiradores N-95 en guías y procedimientos médicos y enfermería u otros.
- ✓ Búsqueda activa de sintomáticos respiratorios "tos de más de 15 días" en pacientes, visitantes, personal de salud, estudiantes de los diferentes servicios y búsqueda, por ejemplo, al incluir una pregunta obligatoria en la historia clínica o en el registro médico y de enfermería, para indagar sobre los síntomas respiratorios en la persona evaluada en el triage, independientemente del motivo de la consulta.
- ✓ Establecer una ruta de sintomático respiratorio para acceso prioritario a exámenes de laboratorio y radiología en la institución, que incluya a las personas canalizadas en el ámbito extramural, por personal de salud o agentes comunitarios entrenados.
- ✓ Garantizar la recepción de las muestras de esputo en el laboratorio sin restricción de horarios y contar con resultados en menos de 48 horas.
- ✓ Inicio del tratamiento para la tuberculosis en las primeras 24 horas luego de confirmado el caso.
- ✓ Aplicación de la prueba de PPD al personal de salud, al ingreso a la institución y repetir acorde al riesgo (Ver Tabla 23).
- ✓ La PPD para el personal de salud, deberá ser garantizada por el empleador sin restricción, en el marco de la identificación de peligros del Sistema de Gestión en Seguridad y Salud en el Trabajo y los sistemas de vigilancia epidemiológica ocupacional específicos.
- ✓ Generar estrategias de información y educación para la salud sobre prevención de la tuberculosis y su tratamiento, con plegables, infografías, uso de pantallas de televisor, carteleras, banners, entre otros, acorde con las características de la población objeto.
- ✓ La IPS o el empleador deberán garantizar la compra y distribución de los elementos de protección respiratoria (N-95) al personal de salud, en diferentes tallas, con certificado

²¹⁰ Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos para la implementación del control de infecciones de tuberculosis en las Américas. Año 2014.

<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-cha-lineamientos-implementacion-tb.pdf>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

del Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH), o Estándar Europeo de Seguridad y Salud en el trabajo (OSHAS).

- ✓ El personal de salud deberá ser instruido para el adecuado uso de estos elementos en jornadas de inducción y reinducción.
- ✓ Efectuar reporte de casos de tuberculosis existentes en los trabajadores de la salud al Siviigila, en el registro del Programa de Tuberculosis y realizar su debido reporte a la ARL.

* Se deberá brindar instrucción básica a todo personal que ingrese nuevo en el proceso de inducción o reinducción en la institución.

Todas las instituciones del país que atiendan personas con síntomas presuntivos o casos de tuberculosis pulmonar deberán priorizar la disposición de recursos técnicos, humanos y financieros para mitigar la exposición laboral a la tuberculosis. Se deberá utilizar la clasificación del riesgo en los trabajadores de la salud de acuerdo con la siguiente tabla:²¹¹

Tabla 23. Clasificación del riesgo de exposición de los trabajadores de la salud a la tuberculosis

Parámetros	Bajo riesgo	Mediano riesgo	Alto Riesgo
< 200 camas hospitalización.	Atención de < 3 pacientes con tuberculosis/año	Atención de más de ≥ 3 pacientes con tuberculosis/año	Lugares donde haya atención de casos de TB pulmonar y que se hayan reportado casos de transmisión al personal de salud.
≥ 200 camas de hospitalización.	Atención de < 6 pacientes con tuberculosis/año	Atención de más de ≥ 6 pacientes con tuberculosis/año	
Consulta externa	Atención de < 3 pacientes con tuberculosis/año	Atención de más de ≥ 3 pacientes con tuberculosis/año	
Tratamiento de pacientes con tuberculosis	Contacto con personas en tratamiento para infección latente o activa. Contacto con personas asintomáticas. Permanencia en lugares donde no se realicen procedimientos de inducción de esputo.	Contacto con personas con tuberculosis presuntiva o confirmada sin tratamiento.	
Laboratorios de tuberculosis.	Lugares donde no se procesen muestras de esputo o se realice su toma.	Personal de laboratorios que procesen muestras de <i>M. tuberculosis</i> .	

Fuente: Adaptado CDC Atlanta año 2005.

8.7.6 Medidas de control ambiental

Las medidas de tipo ambiental se relacionan con la implementación de métodos activos para disminuir la concentración de bacilos infecciosos en el ambiente de trabajo, utilizando iluminación y ventilación natural o ventilación mecánica y luz artificial Ultravioleta o UV, teniendo en cuenta las características y recursos disponibles²¹².

Las instituciones prestadoras de servicios de salud desde las áreas de vigilancia epidemiológica, salud y seguridad en el trabajo y el Comité de Control de Infecciones, deberán realizar una evaluación soportada en parámetros epidemiológicos, técnicos y de ingeniería disponibles, frente a la identificación de zonas de riesgo de transmisión potencial de la tuberculosis y disponer los

²¹¹ Center for Disease Control and Prevention CDC. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health care facilities. Recommendations report. Atlanta 2005. Disponible en <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

controles ambientales requeridos.²¹² Se deberán tener en cuenta las siguientes recomendaciones mínimas para su implementación en los prestadores de servicios de salud que atiendan personas con síntomas presuntivos o con casos confirmados de tuberculosis pulmonar:

- ✓ Maximizar la ventilación e iluminación natural en unidades de atención primaria y complementaria, siempre y cuando la temperatura ambiental lo permita, brindando confort térmico a la persona afectada.
- ✓ Disponer de un lugar ventilado e iluminado, preferiblemente al aire libre, para la recolección de esputos, siempre ofertando privacidad al usuario.
- ✓ No realizar la técnica de esputo inducido en cuartos cerrados, baños o consultorios por el riesgo de generación de aerosoles con partículas infecciosas en el ambiente.
- ✓ Verificar el movimiento de los flujos de aire con una varita de incienso encendida observando la direccionalidad del flujo del humo; si se observa turbulencia de aire y su recirculación, realizar reubicación de escritorios, mesas, sillas para facilitar el ingreso y salida del flujo de aire natural. (Ver Figura N°2).
- ✓ En unidades complementarias donde exista internación de pacientes y un alto flujo de diagnósticos de tuberculosis, disponer como mínimo de una sala de aislamiento con sistema de ventilación mecánica (inyección y extracción de aire controlado) en los diferentes servicios de internación acorde a la disponibilidad de recursos y con sistemas de filtración de aire HEPA en sus siglas en inglés (*High efficiency particulate air*), en español filtro de aire de alta eficiencia.
- ✓ Las salas de aislamiento con presión negativa deberán cumplir con mínimo seis a 12 recambios de aire hora (RAH) y eliminación del aire al exterior, y no al pasillo, salas o consultorios adyacentes.
- ✓ Los cuartos con presión negativa deberán permanecer con la ventana y puerta cerradas, para evitar generar turbulencia del aire contaminado y salida hacia zonas limpias y al personal de salud o a otros pacientes.²¹³
- ✓ Se recomienda contar con un sistema de presión negativa en el cual pueda programarse los RAH por hora; entre mayor sea el RAH, menor tiempo será requerido para lograr una eficiencia en la limpieza; por ejemplo, para una eficiencia de limpieza del 99.9% con un RAH de 12 por hora se requerirá un total de 35 minutos. (Ver en la tabla 24 las recomendaciones de la guía de CDC Atlanta).²¹⁴
- ✓ Se deberá realizar medición de los RAH en las rejillas de inyección y eyección de aire, utilizando anemómetro y cálculos de la tasa de flujo aire. (Ver tabla 24).²¹⁵
- ✓ Existen métodos efectivos de inactivación del bacilo de la tuberculosis como el uso de la luz ultravioleta, la cual podrá emplearse en salas de hospitalización de pacientes con tuberculosis farmacorresistente o en el laboratorio, siempre y cuando estos operen de manera correcta y no exista sobrexposición del paciente ni del personal de salud. El límite de exposición de luz UV es de 6000 micro joule en 8 horas de exposición; no deberá existir exposición directa de los ojos o la piel del personal de salud o pacientes.
- ✓ Las instituciones de servicios de salud podrán disponer de sistemas complementarios como ventiladores axiales o filtros de alta eficiencia HEPA en áreas donde no se logre contar con sistemas de ventilación natural o de presión negativa.
- ✓ En instituciones con recursos limitados se deberán disponer medidas de control de

²¹² Ponce de León RS, Barido ME. Manual de prevención y control de infecciones hospitalarias. Washington DC: Paltext. OPS. 1996. OPS Serie HSP/Manuales Operativos Paltext, 4, 13. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/contenido/4978.PDF>

²¹³ WHO, Center Diseases Control. Implementing the Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level. 2009. Disponible en: http://www.stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/tbicimplementationframework1288971813.pdf

²¹⁴ Center for disease and prevention. Guidelines for preventing the transmisión of M. Tuberculosis in health care facilities. Morbidity and mortality report 2005.

²¹⁵ Ministerio de Salud de Perú. Módulo de capacitación Control de infecciones año 2009 <http://www.tbperu.org/2011/12/modulos-de-capacitacion-en-tuberculosis.html>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

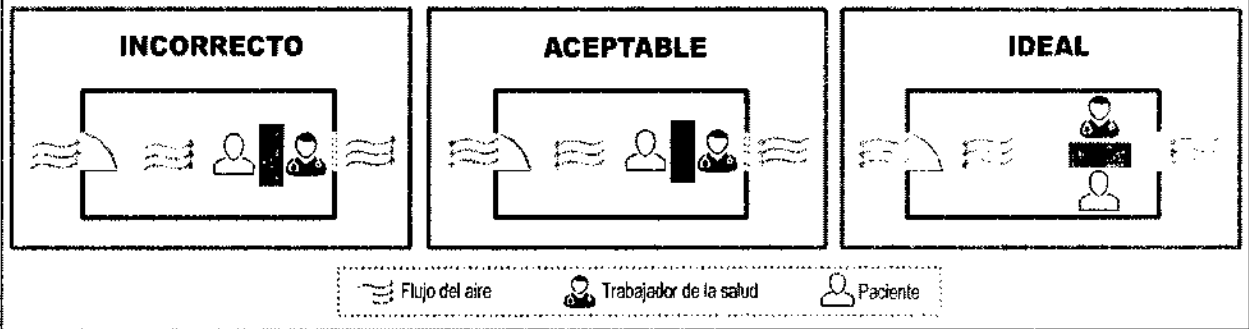
infecciones básicas, como disposición de flujos de aire en consultorios reubicando mesas, sillas, para obtener un flujo de aire que evite su circulación directa al personal de salud, tal como se ilustra en la figura 2.

Tabla 24. Recomendaciones de recambio de aire

Recambios de aire por hora (RAH)	Minutos requeridos	
	Eficiencia 99%	Eficiencia 99.9%
2	138	207
4	69	104
6	46	69
12	23	35
15	18	28
20	14	21
50	6	8
400	<1	1

Fuente: Adaptado CDC Atlanta 2005.

Figura 2. Dirección de la ventilación y ubicación del puesto de trabajo en las áreas de atención de personas con diagnóstico de tuberculosis



Fuente. WHO, CDC. Implementing the Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. 2009. Disponible en: http://www.stoptb.org/wq/tb_hiv/assets/documents/tbicimplementationframework1288971813.pdf.

Cada institución prestadora de servicios de salud, en el marco del Programa de Control de infecciones y de la evaluación del Sistema de Gestión de Seguridad y Salud en el Trabajo, deberá implementar y evaluar las medidas de control ambiental en cada uno de los servicios para reducir el riesgo de transmisión de la enfermedad al personal de salud.

8.7.7 Medidas de protección personal

Las medidas de protección personal son las últimas que se deben establecer luego de revisar las medidas administrativas y ambientales. El control con medidas de protección personal corresponde al uso de las mascarillas quirúrgicas para la persona con sintomatología respiratoria y el uso de respirador N-95 en el personal de salud, asegurando su uso correcto y prueba de ajuste.^{213,214,215,216}

• Mascarilla quirúrgica.

Son mascarillas desechables las cuales deberán ser utilizadas por todas las personas que presenten tos de más de 15 días, para evitar disminuir la propagación de gotas o aerosoles al toser o estornudar. Siempre deberán ser utilizadas por los sintomáticos respiratorios durante su estadía

²¹⁶ Oscar A Cruz, Alba Idaly Muñoz. "Control de la infección por Tuberculosis en Instituciones de Salud Bogotá DC." En: Colombia Investigaciones Andina ISSN: 0124-8146 v.18 fasc.1 p.1683 – 1696 ,2017. DOI: <https://www.redalyc.org/pdf/2390/239053104006.pdf>

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

en salas de urgencia, consulta externa u otras; su uso también está indicado en los primeros 15 días de tratamiento de la persona afectada por tuberculosis pulmonar cuando se realicen traslados de pacientes y siempre deberán estar disponibles para su uso en todos los servicios de la institución.

La mascarilla quirúrgica no confiere protección al personal de salud frente a la exposición a la tuberculosis, dado a que su diámetro de poro es mayor a 10 micras y el tamaño de las partículas infecciosas de tuberculosis es igual o menor a 5 micras.^{213,214,215,216}

• **Respirador de alta eficiencia N-95**

El respirador N-95 es el elemento de protección personal que está indicado para el personal de salud y permite la filtración de partículas infecciosas menores o iguales a 5 micras en los ambientes de trabajo. Su uso es obligatorio por el personal de salud que realice procedimientos que involucren la generación de aerosoles tales como: la recolección de esputo inducido, intubación endotraqueal, realización de nebulizaciones, administración de tratamientos por vía inhalatoria, terapia respiratoria, entre otros. La adquisición y disponibilidad del respirador N-95 es responsabilidad del empleador, quien debe asegurar la compra de diferentes tallas de estos respiradores para el personal de salud y capacitarlo sobre su correcto uso.²¹⁷

Se deberán implementar las siguientes recomendaciones como mínimo en las instituciones prestadoras de servicios de salud, básicas y complementarias:

- ✓ El respirador N-95 es de uso individual e intransferible por los trabajadores de la salud.
- ✓ Se recomienda que al colocar el N-95, se verifique que este siempre cubra boca y nariz, de manera que exista una adecuada sujeción a la cara del trabajador.
- ✓ Será obligatorio el uso del N-95 por el personal médico, paramédico, de enfermería, estudiantes, personal de logística o de servicios generales que ingresen a un cuarto de aislamiento respiratorio.
- ✓ El personal de laboratorio clínico que procese muestras de esputo y cultivos, así como aquellos que realicen transporte de pacientes con tuberculosis en ambulancias terrestres o áreas deberán utilizar el respirador de alta eficiencia.
- ✓ El respirador N-95, se debe conservar en una bolsa protegido del polvo, grasa y humedad en caso de ser reutilizado.
- ✓ Se deberá realizar su cambio siempre que se evidencie húmedo o deteriorado o cuando este haya sido utilizado en la realización de procedimientos de alto riesgo; se deberán tener en cuenta las especificaciones técnicas del fabricante.
- ✓ Para el retiro del N-95 se deberá tomar con los dedos los sujetadores elásticos, sin tocarlo directamente con la mano y ser desechado en bolsa roja.
- ✓ Se debe realizar prueba de ajuste de la mascarilla N-95 de la siguiente manera:
 - a) Cubrir con ambas manos el respirador cuidando de no cambiar la posición del respirador.
 - b) Seguidamente, inhalar y exhalar fuerte verificando que no exista fuga de aire en los bordes del respirador.
 - c) Si existe fuga del aire ajuste la reglilla metálica sobre el tabique nasal, ajuste los bordes a la cara y realice nuevamente la prueba de sellado.
 - d) Si persiste la fuga de aire en los bordes cambie de respirador N-95 por otro de menor tamaño.²¹⁸

²¹⁷ Center for Disease Control and Prevention CDC. Laboratory performance evaluation of N95 filtering face piece respirators, 1996. MMWR. Morbidity And Mortality Weekly Report [serial online]. December 11, 1998; 47(48):1045-1049. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00055954.htm>

²¹⁸ CDC. Como ponerse y quitarse adecuadamente un respirador desechable. Año 2010. Disponible en: www.cdc.gov/spanish/Niosh/docs/2010-133_2sp/pdfs/2010-133_sp-pdf

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- e) Si cuenta con kit para la realización de prueba de ajuste coloque la capucha observando la cara del trabajador.
- f) Aplicar 10 atomizaciones de olor amargo manteniendo el respirador N-95 colocado correctamente sobre la boca y nariz del trabajador.
- g) Si el trabajador manifiesta sentir sabor u olor, deberá reemplazar la mascarilla N-95 o verificar su postura.
- h) Los hombres trabajadores de la salud deberán mantener la barba corta o rasurada para evitar fugas de ingreso de aire con el uso del respirador N-95.

8.8 Monitoreo de tuberculosis latente y tuberculosis activa en trabajadores de la salud.

En Colombia, en el año 2018, se reportaron más de 320 casos de tuberculosis en trabajadores de la salud con una tendencia creciente a lo largo de los últimos años, por lo cual es prioritario que las instituciones prestadoras de servicios de salud, cumplan con las medidas de control de infecciones ya mencionadas, así como también, establezcan sistemas de vigilancia epidemiológicos ocupacionales en el marco de los Sistemas de Seguridad y Salud en el Trabajo, para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportuno de esta enfermedad en los trabajadores de la salud.

Es de entenderse como trabajadores de la salud, no solamente a médicos, personal paramédico, enfermeros, personal auxiliar, que brinda atención directa al paciente, sino también estudiantes de las disciplinas de la salud, personal de logística y de servicios generales, entre otros, que desarrollan actividades laborales dentro de una institución de salud acorde a la definición de la OMS del año 2006.²¹⁹ La valoración de riesgos bajo, medio o alto de transmisión potencial de la tuberculosis en los trabajadores de la salud orientará el tipo y frecuencia de seguimiento o de búsqueda de infección tuberculosa latente y activa que debe instaurarse en la institución, en el marco de las actividades de seguridad y salud en el trabajo²⁰⁸ (Ver tablas N°23 y 25).

Tabla 25. Recomendaciones para aplicación de PPD, según criterio de riesgo en trabajadores de la salud

Criterio de riesgo	Bajo riesgo	Mediano riesgo	Alto riesgo
Aplicación de la PPD.	No se aplica PPD en trabajadores clasificados con bajo riesgo.	Aplicación de PPD al ingreso. * Si el resultado es negativo repetir anualmente**	Aplicación de PPD al ingreso. * Si el resultado es negativo repetir anualmente. ** Buscar síntomas presuntivos de tuberculosis en trabajadores de la salud tales como (tos y expectoración de más de 15 días).

Fuente: adaptado CDC Atlanta año 2005. *Si existe una PPD positiva al inicio no se requerirá repetir la prueba.

**Si a partir de una PPD inicial negativa, se obtiene un resultado posterior positivo entre las 12 semanas a dos años de la prueba inicial o de la última prueba realizada, se considera un viraje tuberculínico reciente, para lo cual se deberá descartar tuberculosis activa y en dado caso iniciar tratamiento químico profiláctico.

En los trabajadores de la salud, se recomienda realizar una PPD al ingreso; si esta prueba inicial es negativa repetir a las 3 semanas, esta última para evaluar el efecto booster. Con esta información se deberá tener una línea de base para identificar la exposición ocupacional a la tuberculosis, evaluando conversión tuberculínica anualmente y orientará el manejo individual de los casos.²²⁰ Se considerará el criterio de viraje tuberculínico reciente, a trabajadores que tengan una PPD negativa y que cambien a positiva durante las primeras 12 semanas a 2 años de

²¹⁹ OMS. Informe sobre la salud en el mundo año 2006. Disponible: https://www.who.int/whr/2006/06_chap1_es.pdf?ua=1

²²⁰ Pérez L. OA Cruz, Al Muñoz. "Prueba de tuberculina en trabajadores de la salud de Bogotá." En: Colombia Revista Cubana De Salud Pública ed: Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000200094

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

aplicación de la primera tuberculina o de la prueba más reciente; ante esta situación, se deberá descartar tuberculosis activa e iniciar quimioprofilaxis si efectivamente es descartada.²²¹

En todas las instituciones de salud se recomienda desarrollar estrategias de identificación sistemática de síntomas presuntivos de tuberculosis en los trabajadores de la salud; (Ver Anexo N°1b), si se identifica un caso de tuberculosis activa se deberá garantizar la administración del tratamiento antituberculoso de manera supervisada, facilitado por el programa institucional de control de infecciones o manejado por las áreas de salud y seguridad en el trabajo de la institución. Se deberán incluir acciones de prevención y control de la TB en la matriz de peligros de la institución, y el establecimiento de controles en la fuente, en el medio y en el trabajador en el marco del Sistema de Seguridad y Salud en el Trabajo.

8.9 Vacuna antituberculosa (BCG)

La vacuna de BCG, por sus siglas *Bacillus Calmette y Guérin*, es un aislamiento derivado purificado del *Mycobacterium bovis*, que se utiliza para prevenir formas graves de tuberculosis extrapulmonar (meníngea y diseminada), en la población infantil.²²²

La BCG es una vacuna viva atenuada bacteriana, replicativa, cuyo contenido es la suspensión de bacilos vivos (*Calmette-Guerin*), que corresponden a una cepa de *Mycobacterium bovis*, la cual se aplica intradérmica en el cuadrante superior externo de la zona supra escapular del brazo izquierdo.²²³

Posterior a la aplicación de la vacuna se puede generar una pápula roja, sensible e indurada, que generalmente deja una cicatriz superficial de un tamaño entre 5 a 9 mm; es importante resaltar, que se deberá evaluar la existencia de la cicatriz de la BCG en el estudio de contactos de casos de tuberculosis; la ausencia de la cicatriz no indica la ausencia de protección de la vacunación. Ni la ausencia de cicatriz, ni una reacción PPD negativa son indicativos de que el niño o la niña no esté protegido por la vacuna.²²⁴ No hay evidencias de beneficios adicionales contra la enfermedad si se repite la BCG, por lo tanto, no se recomienda la revacunación, aunque la PPD o la IGRA sean negativas.²²⁵

De acuerdo con los lineamientos del Programa Ampliado de Inmunizaciones- PAI de Colombia, la aplicación de la BCG se indica al momento del nacimiento, antes del egreso hospitalario del recién nacido para evitar la infección a nivel comunitario. Se deberá tener en cuenta para aplicarla, que el peso del recién nacido debe ser superior a los 2000gr, para lo cual se aplica en dosis única hasta los 11 meses y 29 días del nacimiento. En niños o niñas pertenecientes a pueblos indígenas, víctimas del conflicto armado, en condiciones de desplazamiento o provenientes de comunidades de áreas rurales dispersas se podrá aplicar hasta los cinco años.²²⁶

²²¹ Kyung-Wook Jo. Preventing the Transmission of Tuberculosis in Health Care Settings: Administrative Control. *Tuberc Respir Dis* 2017; 80:21-26. Disponible en: <https://doi.org/10.4046/trd.2017.80.1.21> ISSN: 1738-3536(Print)/2005-6184.

²²² Trunz B.B., Fine P.E.M., Dye C.: Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006; 367:1173-80 9 Sutherland I., Lindgren I.: The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. *Tubercle* 1979; 60:225-231. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/106165600>

²²³ Ministerio de Salud y Protección Social. Manual Técnico Administrativo del PAI 2015. Tomo 4 Capítulo 15 inmunobiológicos ISBN: 978-958-8903-65-1, Revisado y actualizado. Año 2016. Manual técnico. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/manual-pai-2015-2016.zip>

²²⁴ Ministério de Salud y Protección Social. Manual Técnico Administrativo del PAI 2015. Tomo 4 Capítulo 15 inmunobiológicos ISBN: 978-958-8903-65-1, Revisado y actualizado. Año 2016. Manual técnico. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/manual-pai-2015-2016.zip>

²²⁵ WHO. Boletín epidemiológico semanal (Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire) 23 de Febrero de 2018, 93° año No 8, 2018, 93, 73–96 Disponible en: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/pp_bgc_2018_ES.pdf

²²⁶ Ministerio de Salud y Protección Social. Manual Técnico Administrativo del PAI 2015. Tomo 4 Capítulo 15 inmunobiológicos ISBN: 978-958-8903-65-1, Revisado y actualizado. Año 2016. Manual técnico. Disponible en:

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Diferentes estudios de investigación reportan la eficacia de la vacunación con BCG para la prevención de la tuberculosis miliar y meníngea en niños; sin embargo, no existe una prueba disponible para determinar la duración de la inmunidad la cual podría perderse entre los 10 a 20 años después de la vacunación.²²⁷

Frente a las contraindicaciones de la vacunación con BCG se encuentran: lactantes con diagnóstico confirmado de VIH, lactantes con estado de infección por VIH desconocido y cuyas madres presenten infección por VIH, niños menores de 1 año con tratamiento inmunosupresor o en niños con patologías inmunológicas²²⁸. En lactantes con peso menor a 2000 gramos y en hijos de madres con estado de infección por VIH positivo, deberá evaluarse por especialista la indicación de la vacunación y en dado caso, podrá retrasarse la aplicación de la dosis, hasta tanto se obtenga una indicación prescrita por el especialista tratante.

En Colombia, la vacuna de BCG es gratuita y está autorizada también para la aplicación a convivientes de pacientes con enfermedad de Hansen (personas que residen intra domiciliariamente con el caso, durante un período mínimo de seis meses, incluye a niños menores de seis meses).

8.10 Gestión de medicamentos

Corresponde a las entidades Departamentales y Distritales de Salud asegurar la recepción técnica, la conservación y distribución de medicamentos a la red prestadora de servicios de salud pública y privada. Se destaca que en todos los niveles se deberán asegurar las condiciones de almacenamiento, seguridad y transporte de medicamentos garantizando el monitoreo de las condiciones de temperatura y humedad relativa, los controles de fechas de vencimiento y de baja de medicamentos vencidos, acorde con las políticas nacionales de conservación y eliminación (Decreto 2200 de 2005 y Resolución 1403 de 2007).

Los medicamentos deberán ser conservados a una temperatura entre 18 a 20° centígrados y una humedad relativa entre 60 y 70%. En climas cálidos los medicamentos deberán ser conservados en cuartos con ventana y puerta cerradas, con aire acondicionado, que permita garantizar los parámetros de temperatura y humedad mencionados, estos valores deberán ser monitoreados con termo higrómetro calibrado y registro diario en hoja de registro de temperatura y humedad.

Con el fin de evitar el desabastecimiento de medicamentos de primera y segunda línea, es necesario que las entidades territoriales, de manera mensual, reporten al Ministerio el stock de medicamentos disponible en sus lotes, cantidades y presentaciones, al menos durante los (5 primeros días hábiles del mes vencido), en los formatos establecidos por el Programa Nacional de Tuberculosis. De igual forma, dado que la estimación de la compra y distribución contempla adicionalmente, el comportamiento de la notificación histórica de los casos de tuberculosis por el SIVIGILA y por el Programa en los meses precedentes, ambas fuentes de información deben ser actualizadas periódicamente y mantener una concordancia superior al 95%.

En el caso de esquemas de tratamiento o manejos individualizados de casos de tuberculosis farmacorresistente, la entidad territorial deberá informar la novedad al Programa Nacional de

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/manual-pai-2015-2016.zip>

²²⁷ Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2(3):200-207. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9526191>

²²⁸ CDC. Adaptado de Immunization Action Coalition y "Table 6. Contraindications and Precautions to Commonly Used Vaccines". CDC. "General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)." MMWR 2011. 60 (No. RR-2), p. 40-41, y de Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. Appen dix A. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Disponible en www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 127 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Tuberculosis, actualizando el formato de solicitud de medicamento dispuesto para tal fin y enviado de manera oportuna con la proyección trimestral de medicamentos requerida.

En todo caso, las direcciones territoriales de salud deben implementar o fortalecer su sistema de alertas por desabastecimiento o vencimiento de medicamento y deberán realizar la gestión necesaria para favorecer la rotación de los medicamentos próximos a vencer entre las diferentes entidades territoriales bajo la orientación del nivel nacional. Es importante mencionar que el Ministerio realiza la compra centralizada de medicamentos para el tratamiento de casos de tuberculosis sensible, farmacorresistente y latente, sólo en esquemas estandarizados (los recomendados en este lineamiento); por lo tanto, en caso de requerirse esquemas individualizados u otros se deberá realizar la solicitud a través del aseguramiento, previa evaluación del paciente por el especialista tratante o por el Comité de Evaluación de Casos Especiales de tuberculosis.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

CAPÍTULO 9. SISTEMA DE INFORMACIÓN DEL PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

El Programa Nacional de Tuberculosis realiza la captura, consolidación y análisis de la información generada en los diferentes momentos, durante las atenciones relacionadas con la promoción, prevención, manejo y control de la tuberculosis, de manera rutinaria y sistemática, con el fin de:

- Orientar políticas de salud pública en concordancia con las metas propuestas para la eliminación de la enfermedad.
- Planificar la gestión centralizada de compra de los medicamentos antituberculosos.
- Monitorear y evaluar las intervenciones individuales y colectivas.
- Hacer seguimiento al cumplimiento de las metas de prevención, control y eliminación de la tuberculosis.
- Optimizar la gestión de los recursos de la nación y su uso en las direcciones territoriales de salud, mediante transferencias nacionales.
- Contribuir al conocimiento sobre el estado de la tuberculosis en Colombia y a la identificación de necesidades de investigación e innovación operativa.

Para el logro de los objetivos del Programa Nacional de Tuberculosis y el seguimiento establecido en su Plan de Monitoreo y Evaluación, se establece un sistema de información, para lo cual los prestadores de servicios de salud deberán velar por su oportunidad y calidad, esta última, entendida como una cadena de condiciones que deben cumplirse desde el momento de la captura del dato hasta el momento final de la toma de decisiones.

La información debe ser remitida de manera nominal en la estructura y único formato definido por el Ministerio de Salud y Protección Social entendiendo que, por contener datos personales, el sistema de información se armoniza con los principios de la Política de Privacidad y Confidencialidad del Ministerio de Salud y Protección Social²²⁹, a la luz de los cuales se deberán realizar el tratamiento, transferencia y transmisión de datos, acorde con la Ley Estatutaria de Habeas Data, Ley 1581 de 2012 (art. 4° *ib.*), a saber:

- Principio de legalidad
- Principio de finalidad
- Principio de libertad
- Principio de veracidad o calidad
- Principio de transparencia
- Principio de acceso y circulación restringida
- Principio de seguridad
- Principio de confidencialidad

Para salvaguardar la confidencialidad en el manejo de datos de personas afectadas por tuberculosis, el Programa Nacional define dos estrategias: 1). Firma de formato de confidencialidad en el uso de datos por parte del personal que consolide y tenga acceso a los datos de identificación derivados del libro nominal y 2). Uso de la plataforma segura de uso compartido de datos FTP. Las entidades territoriales deberán velar por el adecuado uso de la información de datos nominales acorde a los principios ya establecidos.

²²⁹ Ministerio de Salud y Protección Social Política de privacidad y confidencialidad de la información. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documents/Politica-de-privacidad-y-confidencialidad-del-MSPS.pdf>

20 FEB 2020

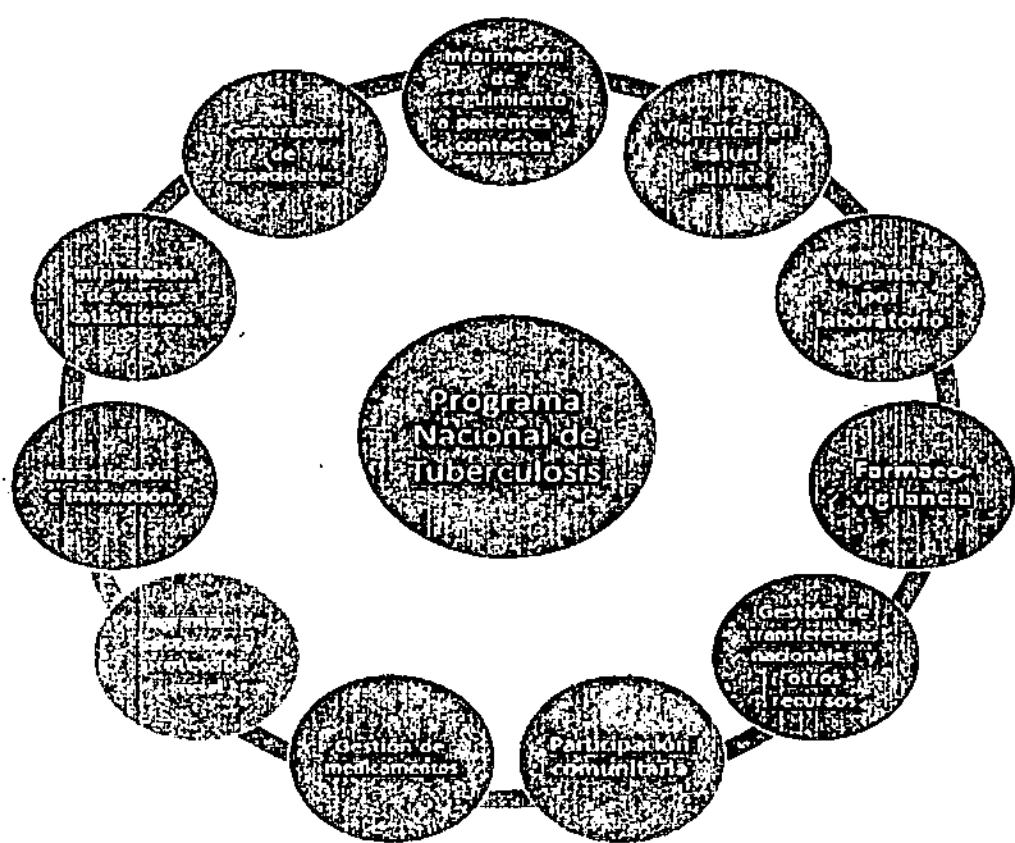
Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

9.1 Insumos del sistema de información para la gestión del Programa Nacional de Tuberculosis

La gestión del Programa requiere de una serie de entradas de información que se originan en los procesos y fuentes que se describen en la Figura 3. Los parámetros de la información así generada, se desarrollan y actualizan de acuerdo con la dinámica propia del Programa y sus necesidades de monitoreo y evaluación de indicadores, en los términos descritos en el Plan Nacional de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis:

Fuente: Elaboración propia – PNT, Subdirección de Enfermedades Transmisibles.

Figura 3. Insumos de información para la gestión del Programa Nacional de Tuberculosis



9.2 Información de seguimiento a personas afectadas por tuberculosis y sus contactos

El sistema de información del Programa Nacional de Tuberculosis se entiende como el conjunto de procedimientos relacionados con la captura, consolidación, depuración reporte y análisis de información programática frente a la atención de las personas afectadas por tuberculosis y sus contactos; esta deberá funcionar acorde con la Política de Seguridad de la Información del Ministerio de Salud y Protección Social. Por lo tanto, cada vez que se requiera hacer un envío de datos personales de las personas afectadas o sus contactos a este Ministerio, la información deberá fluir por el FTPS (File Transfer Protocol Secure) o el canal seguro de comunicación que el Ministerio de Salud y Protección Social defina para sustituirlo.

La operación del sistema de información, las acciones de seguimiento, los instrumentos de captura de datos, los tiempos y flujos de información y otros aspectos, se operativizarán acorde con las instrucciones contenidas en el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis, que se dispondrá en el repositorio digital institucional del Ministerio. El Ministerio de Salud y Protección Social socializará oportunamente a los agentes del SGSSS las actualizaciones

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

a que hubiere lugar en lo referente al sistema de información.

Es responsabilidad de cada IPS, como fuente primaria del dato, mantener actualizada la información de la persona afectada por tuberculosis durante el diagnóstico y seguimiento; así mismo, es responsabilidad de las EAPB y entidades territoriales, garantizar que la información cumpla con la veracidad, calidad, consistencia entre fuentes y oportunidad requerida, así como los demás atributos establecidos en el Plan Nacional de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis.

El componente del sistema de información de seguimiento a personas afectadas por tuberculosis consta de una serie de variables o campos tales como:

- Identificación de la persona afectada por tuberculosis
- Variables de caracterización sociodemográfica
- Datos geográficos de diagnóstico y tratamiento
- Laboratorios diagnósticos
- Controles médicos y de enfermería
- Controles bacteriológicos
- Datos de egreso al tratamiento
- Riesgo de abandono
- Comorbilidades
- Acciones colaborativas TB/VIH
- Estrategias de seguimiento TDO
- Acceso a programas de protección social

Igualmente, en lo referente a los contactos incorpora las siguientes variables:

- Identificación del contacto
- Variables de caracterización sociodemográfica
- Datos geográficos de ubicación residencial y laboral
- Secuencia de las visitas domiciliarias
- Factores de riesgo
- Actividades programáticas desarrolladas

Todas las personas diagnosticadas con tuberculosis deben ser registradas en el sistema de información del Programa Nacional de Tuberculosis por la IPS que diagnostica (sin excepción), independientemente de si inician o no tratamiento (incluye fallecidos).

En caso de traslados de personas afectadas por la enfermedad, entre instituciones o entre territorios, deberá surtir el proceso de referencia y contrarreferencia de la información entre los referentes programáticos de las direcciones territoriales de salud, con el fin de garantizar el adecuado seguimiento a la adherencia al tratamiento y el egreso del caso.

Las entidades territoriales departamentales y distritales de salud, en coordinación con las EAPB y demás agentes del sistema involucrados, deberán realizar un análisis integral de la información del Programa de Tuberculosis, acorde a lo establecido en el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis. El objetivo de este análisis es permitir la toma de decisiones y la focalización de intervenciones del orden sectorial y transectorial, visibilizadas en la planeación territorial e institucional.

Los formatos e instructivos se encuentran disponibles en el repositorio digital de la página Web del

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Ministerio de Salud y Protección Social y serán actualizados según la necesidad del Programa Nacional de Tuberculosis.

9.2.1 Vigilancia en salud pública

La vigilancia en salud pública de las personas afectadas por tuberculosis y sus contactos y la información que este proceso genere, se desarrollará conforme a los lineamientos emitidos por la Dirección de Epidemiología y Demografía del Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto Nacional de Salud. Al respecto, el Instituto Nacional de Salud cuenta con lineamientos para la vigilancia, protocolo y ficha de notificación para tuberculosis los cuales se encuentran disponibles en la página web²³⁰.

9.2.2 Vigilancia por laboratorio

La información de la vigilancia en salud pública de la tuberculosis se desarrollará conforme a los lineamientos emitidos por la Red Nacional de Laboratorios y su correspondiente registro en el módulo SIVIGILA que defina el Instituto Nacional de Salud.

9.2.3 Farmacovigilancia

Dado el tipo de medicamentos utilizados, la combinación de los mismos y la duración de los tratamientos para tuberculosis, en especial en los esquemas terapéuticos para la tuberculosis farmacorresistente, cobra especial relevancia fortalecer la farmacovigilancia, activa cuyo programa es liderado por el INVIMA; las IPS realizarán seguimiento activo a los eventos adversos atribuibles a los medicamentos antituberculosos y su notificación en el formato FOREAM²³¹ o a través del sistema que se defina para tales efectos.

El seguimiento oportuno de las reacciones adversas contribuye también a garantizar la adherencia al tratamiento, por tanto, los programas de farmacovigilancia y de tuberculosis, requieren del insumo generado por los prestadores de servicios de salud, en el marco de la vigilancia de las reacciones adversas a los medicamentos, para tomar decisiones programáticas relacionadas con los esquemas terapéuticos.

9.3 Gestión de transferencias nacionales

El Ministerio de Salud y Protección Social elaborará anualmente la resolución de Transferencias Nacionales para el Programa Nacional de Tuberculosis, con sus respectivos lineamientos de ejecución técnica y financiera; el monitoreo del uso de las transferencias se realizará trimestralmente mediante informes técnicos y financieros enviados por las direcciones territoriales de salud, en los instrumentos estandarizados en el lineamiento de la respectiva vigencia. Así mismo, cada entidad territorial departamental o distrital deberá actualizar mensualmente la información en la herramienta que disponga el MSPS, así como garantizar la ejecución del 100% de los recursos asignados y complementarlos con los que se disponen en el Sistema General de Participaciones y recursos propios.

9.4 Participación comunitaria

El Plan de Monitoreo y Evaluación contiene los indicadores de gestión requeridos para realizar el seguimiento a los avances de la gestión territorial para garantizar la participación social, en

²³⁰ Colombia. Instituto Nacional de Salud. Sistema de Vigilancia en Salud Pública. Disponible en: <https://www.ins.gov.co>

²³¹ Colombia. INVIMA. Reporte de eventos adversos. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html>.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

consonancia la Política de Participación Social en Salud (Resolución 2063 de 2017)

9.5 Gestión de medicamentos

Para la estimación de compra centralizada de medicamentos para los esquemas terapéuticos de tuberculosis sensible y farmacorresistente, el Ministerio de Salud y Protección Social utiliza diversas herramientas para realizar las estimaciones, acorde al comportamiento histórico de la enfermedad, la veracidad y actualización permanente de la información relacionada con el monitoreo de las reservas de medicamentos en los territorios, el historial de consumo, la información epidemiológica histórica del evento (Programa de Tuberculosis y SIVIGILA) y la identificación de contingencias.

El despacho de medicamentos a los territorios se realizará periódicamente en función de las existencias reportadas por las entidades territoriales (según formato definido por el Ministerio de Salud y Protección Social), el histórico de consumo y el histórico en número de casos. En caso de contingencias el envío de medicamentos se realizará de acuerdo con el análisis de la vigilancia del evento o la solicitud expresa de la entidad territorial, verificada por el Programa Nacional de Tuberculosis.

9.6 Programas de asistencia y protección social

Como parte de las acciones programáticas y en consonancia con las metas del Plan Estratégico Hacia el Fin de la Tuberculosis, se debe gestionar y garantizar, por parte de las entidades territoriales de salud, las EAPB y la red prestadora, el acceso de las personas afectadas por tuberculosis a los programas de asistencia y protección social ofertados por el Estado y que impacten en la mejora en la adherencia al tratamiento de las personas afectadas por tuberculosis.

Las entidades territoriales de salud deberán reportar la información nominal de los casos de tuberculosis, que accedan a programas de protección social del Estado, las ONG, organizaciones civiles y privadas; esta información se monitoreará a través del SISPRO y otras entidades oficiales del orden nacional, con el fin de evaluar el avance en el goce efectivo de estos beneficios.

9.7 Investigación e innovación

En el marco del pilar 3 del Plan Estratégico: Hacia el Fin de la Tuberculosis, partiendo del análisis de los indicadores contenidos en el Plan Nacional de Monitoreo y Evaluación y con el apoyo de la Red de Gestión del Conocimiento, Investigación e Innovación en Tuberculosis (Red TB Colombia), se promoverá la investigación operativa como herramienta para la toma de decisiones programáticas basadas en la evidencia, que redunden en el mejoramiento de los indicadores.

Los diferentes agentes del SGSSS deberán fomentar la realización de investigaciones operativas acorde a las prioridades establecidas por el nivel nacional. En este componente, se incluyen las acciones intersectoriales encaminadas a reducir los costos catastróficos asociados a la atención de la tuberculosis en Colombia, entre otras.

9.8 Información de costos catastróficos

El Ministerio de Salud y Protección Social desarrollará el instrumento para determinar la línea de base de costos económicos directos e indirectos en que incurren las personas afectadas por tuberculosis y sus familias, durante el proceso de atención de la tuberculosis; así mismo, determinará los lineamientos para el seguimiento de este indicador.

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

9.9 Generación de capacidades

A través de la información recolectada y enviada trimestralmente en los informes técnicos de ejecución de Transferencias Nacionales, por parte de las direcciones territoriales de salud, el Ministerio de Salud y Protección Social realizará el seguimiento de la gestión y de los indicadores contemplados en el Plan Nacional de Monitoreo y Evaluación, relacionados con la asistencia técnica y la capacitación que realicen las entidades territoriales a los diferentes agentes del Sistema General de Seguridad Social en Salud y las otras entidades que prestan servicios de salud, en su área de influencia.

9.10 Carácter confidencial de la información

La información de las personas que se obtiene durante el proceso de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis o en el proceso de seguimiento a los contactos, es de carácter confidencial y será utilizada exclusivamente por parte de las autoridades sanitarias para las labores de su competencia, por las instituciones de salud que la requieran para garantizar la atención integral de las personas afectadas y por las autoridades judiciales en caso de requerirla oficialmente y en los términos previstos en la jurisprudencia de la Corte Constitucional, como parte integral de la historia clínica²³².

9.11 Obligatoriedad del reporte de información

Todos los agentes del SGSSS, Organizaciones Civiles, ONG y demás instituciones que presten servicios de salud, sin ningún tipo de excepción, que diagnostiquen y/o suministren tratamiento a personas afectadas por tuberculosis o que recolecten información de sus contactos, deberán realizar el reporte completo, veraz y oportuno de la información en los formatos o medios que el Ministerio disponga para la recolección de esta, siguiendo los lineamientos que se emitan para tal fin.

9.12 Complementariedad de las fuentes

Cada entidad territorial del orden departamental o distrital, las EAPB y prestadores, deberán coordinar el trabajo de revisión de la información consignada en las herramientas programáticas, con las demás fuentes de información, de manera permanente según los tiempos definidos por los lineamientos de Vigilancia y el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis. Las fuentes de información son: Bases de datos y formatos de registro del Programa Nacional de Tuberculosis, Sivigila, Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud (RIPS), cuenta de alto costo, registro de estadísticas vitales, registro de actividades de Protección Específica y Detección Temprana, entre otras. Así mismo, deberá realizar las acciones necesarias tendientes a que la fuente de los datos y los agentes involucrados realicen los ajustes pertinentes, producto de la revisión conjunta.

De otro lado, las IPS y EAPB deberán garantizar el flujo de la información necesaria para lograr la atención integral de la persona afectada o sus contactos, así como el egreso del mismo. Las entidades territoriales deberán realizar la evaluación de indicadores una vez al año antes de iniciar la planeación de la siguiente vigencia administrativa, dado que el resultado de estos debe orientar las acciones programáticas a seguir e incorporar en el Plan Territorial de Salud y el Plan de Acción en Salud (PAS).

²³² Sentencia C-313 de 2014, considerando 5.2.10.3.5).

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 000227 DE

2020 PÁGINA 134 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

CAPÍTULO 10. RESPONSABILIDADES DE LOS TRABAJADORES DE LA SALUD FRENTE AL PROGRAMA DE TUBERCULOSIS

Responsabilidades del profesional de medicina en la IPS

- a) Capacitarse en el manejo clínico y programático para la atención de las personas afectadas por tuberculosis, específicamente en el contenido del lineamiento del Programa Nacional de Tuberculosis.
- b) Realizar la búsqueda activa institucional de acuerdo con las definiciones de sintomático respiratorio y asegurar la prescripción de los exámenes diagnósticos requeridos, de las personas que cumplan los criterios, acorde al presente lineamiento.
- c) Realizar educación a las personas afectadas por tuberculosis, acerca de su enfermedad, las características del tratamiento, las necesidades de seguimiento por diferentes especialidades, y concertar la modalidad y orientar frente a la administración del TDO al usuario.
- d) Realizar las interconsultas con las diferentes disciplinas y especialidades médicas, acorde a las condiciones clínicas y particularidades de cada usuario y conforme a las disposiciones del presente lineamiento.
- e) Realizar remisión a otras disciplinas requeridas en la atención integral tales como enfermería, nutrición, psicología, trabajo social, entre otras.
- f) Prescribir los paraclínicos de diagnóstico, control y egreso de las personas afectadas por tuberculosis sensible, farmacorresistente, TB/VIH, tuberculosis latente, de acuerdo con el presente lineamiento.
- g) Realizar la prescripción del tratamiento a los pacientes con tuberculosis sensible y resistente, especificando dosis de cada medicamento según el peso, forma farmacéutica, frecuencia y número total de dosis, de manera legible, y de conformidad con los esquemas de tratamiento vigentes e indicaciones de los especialistas cuando aplique.
- h) Realizar la prescripción de paraclínicos requeridos para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente (PPD, radiografía de tórax) y del medicamento para su tratamiento en las personas elegibles.
- i) Diligenciar la ficha de notificación del evento en el SIVIGILA, el reporte en los RIPS, de acuerdo con el tipo de tuberculosis y el certificado de defunción, según corresponda.
- j) Verificar el inicio del tratamiento en un tiempo inferior a 24 horas de confirmado el diagnóstico.
- k) Monitorear y realizar el manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos, de acuerdo con las recomendaciones dadas en el presente lineamiento o prescritas por el médico especialista; notificar las reacciones adversas al Programa Nacional de Farmacovigilancia del Invima, en el formato FOREAM o al sistema de información que sea establecido por dicha entidad.
- l) Ajustar las dosis de tratamiento de los pacientes con tuberculosis, de acuerdo con el peso en los diferentes controles, para evitar subdosificación o sobredosificación.
- m) Realizar interconsultas a especialistas mediante estrategias de telemedicina, que permitan fortalecer la oportunidad en la atención integral de las personas afectadas.
- n) Ofrecer información sobre el VIH y su relación con la tuberculosis, así como la prueba rápida para VIH y realizar las prescripciones requeridas para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis, incluyendo los paraclínicos adicionales requeridos en casos de coinfección TB/VIH, conforme a los lineamientos vigentes de ambos programas.
- o) Explicar al paciente y sus familiares, sobre la importancia de la higiene de tos y el uso de mascarilla quirúrgica durante los primeros 15 días de tratamiento, la importancia del tratamiento y las medidas de tratamiento y seguimiento.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- p) Utilizar elementos de protección personal como respiradores N-95, cuando se realicen procedimientos de alto riesgo de transmisión de tuberculosis descritos en el presente lineamiento y durante la atención de personas con TB bacilíferos sin tratamiento, salvaguardando el respeto por la persona afectada por la enfermedad y su familia.
- q) Participación en las unidades de análisis de mortalidad o de manejo de casos especiales que sean convocadas por la entidad territorial, así como en el desarrollo de los Comités de Control de Infecciones de la IPS.
- r) Dar orientaciones a los usuarios para una adecuada toma de muestras de esputo.
- s) Fomentar la implementación de las medidas de control de infecciones en tuberculosis en los diferentes servicios de la IPS.
- t) Demás actividades de competencia médica que sean requeridos para la atención integral del usuario.

Responsabilidades del profesional de enfermería en la IPS

- a) Ingresar al paciente en el Programa de Tuberculosis de la IPS, mediante la apertura de la tarjeta individual de tratamiento, verificar la notificación del caso en el SIVIGILA y registrar los casos en las bases de datos o libros nominales del Programa Nacional de Tuberculosis.
- b) Realizar consulta de enfermería donde se identifiquen los conocimientos, imaginarios, actitudes y prácticas de la persona afectada con relación a la tuberculosis, su transmisión, prevención, tratamiento, seguimiento y donde se refuercen medidas de autocuidado y prácticas protectoras identificadas.
- c) El profesional de enfermería deberá realizar un plan de cuidado y de seguimiento mensual en la consulta, para fortalecer la adherencia al tratamiento y socializar los anexos 7 y 8 del presente lineamiento con abordaje individual y familiar.
- d) Realizar verificación de la prescripción médica del tratamiento y exámenes paraclínicos, tomar peso, talla del usuario, alistar los medicamentos según la fase de tratamiento indicada, verificando completitud, integridad y fechas de vencimiento y separándolos para cada usuario en un lugar específico del consultorio.
- e) Realizar el cálculo de la dosificación, dilución y la administración de los medicamentos de tuberculosis, acorde con la prescripción médica.
- f) Administración supervisada de los medicamentos en boca siguiendo los parámetros de la administración segura de los medicamentos (los "diez correctos") a nivel hospitalario o ambulatorio.
- g) Concertación de la modalidad de supervisión del tratamiento, conforme a las particularidades de cada usuario (TDO en IPS, TDO virtual, TDO comunitario).
- h) Aplicación del instrumento para valoración de riesgo de abandono al tratamiento de la tuberculosis en casos de TB sensible y farmacorresistente; en caso de identificar riesgo medio u alto, remitir para valoración prioritaria por profesional de psicología y trabajo social.
- i) Realización de la prueba voluntaria de VIH o direccionamiento a la persona al servicio pertinente y seguimiento para la atención integral de usuarios con coinfección TB/VIH, conforme a los lineamientos vigentes de ambos programas.
- j) Explicar al paciente y sus familiares, sobre la importancia de la higiene de la tos y el uso de mascarilla quirúrgica durante los primeros 15 días de tratamiento, medidas de autocuidado, higiene de la tos y control de infecciones en el hogar.
- k) Fomentar la implementación de las medidas de control de infecciones en tuberculosis en los diferentes servicios de la IPS y articular con otros programas disponibles vacunación, AIEPI, promoción y prevención entre otros requeridos.
- l) Elaborar y notificar a la dirección territorial de salud las cohortes de seguimiento al tratamiento de los pacientes afectados de manera oportuna.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE

2020 PÁGINA 136 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- m) Implementar estrategias para la localización y reingreso al programa de las personas que no asistan al tratamiento durante dos días consecutivos, en conjunto con el equipo de salud y para el cierre de todos los casos de las cohortes bajo su seguimiento coordinado con la ET y la EAPB.
- n) Realizar seguimiento a los contactos de pacientes con tuberculosis para garantizar los seguimientos periódicos requeridos, según el tipo de tuberculosis del caso índice.
- o) Consolidar el libro de registro de sintomáticos respiratorios y reportarlo a la entidad territorial con periodicidad mensual, llevando el control sobre su seguimiento efectivo.
- p) Aplicación y lectura de la PPD, conforme a los lineamientos del Programa Nacional de Tuberculosis.
- q) Valorar la existencia de síntomas relacionados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos y derivar a la atención prioritaria por profesional de medicina.
- r) Realizar el registro y la administración de la quimioprofilaxis según prescripción médica, y su seguimiento acorde a lo dispuesto en este lineamiento.
- s) Realizar la programación, asignación de metas diarias y mensuales al personal de salud de identificación de los sintomáticos respiratorios en los diferentes servicios de la IPS (hospitalización, urgencias, unidad de cuidado intensivo, consulta externa, entre otros) y en las poblaciones vulnerables que le sean contratadas a las IPS, en el marco del PIC, así como la evaluación y retroalimentación de su cumplimiento.
- t) Realizar en coordinación con trabajo social la referencia y contrarreferencia de usuarios para la continuidad del tratamiento
- u) Participar en las unidades de análisis de mortalidad o de manejo de casos especiales que sean convocadas por la entidad territorial, así como en el desarrollo de los Comités de Control de Infecciones de la IPS.
- v) Utilizar elementos de protección personal como respiradores N-95, cuando se realicen procedimientos de alto riesgo de transmisión de tuberculosis descritos en el presente lineamiento y durante la atención de personas con TB bacilíferos sin tratamiento, salvaguardando el respeto por la persona afectada por la enfermedad y su familia.
- w) Dar orientaciones a los usuarios para una adecuada toma de muestras de esputo.
- x) Recolectar las muestras de esputo inducido y lavado gástrico para estudio de tuberculosis.
- y) Demás actividades de competencia que sean requeridos para la atención integral del usuario.

Responsabilidades del auxiliar de enfermería en la IPS

- a) Apoyar la identificación de sintomáticos respiratorios en los diferentes servicios de la IPS, diligenciando la base de datos definida por el PNT.
- b) Impartir información y educación relacionada con la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tuberculosis en la IPS.
- c) Apoyar la gestión del inventario de los medicamentos antituberculosos y demás actividades requeridas para su adecuado almacenamiento, conservación y dispensación.
- d) Digitar las bases de datos de sintomáticos respiratorios, contactos de pacientes y organización de los registros clínicos de la atención de las personas afectadas en tratamiento.
- e) Apoyar el desarrollo de los controles de talla y peso y demás requeridos, como parte del seguimiento de los pacientes con tuberculosis.
- f) Apoyar las estrategias de supervisión diaria, en boca, del tratamiento directamente observado (TDO), en sus diferentes modalidades y realizar el registro diario de las dosis administradas.
- g) Realizar las labores de apoyo administrativo requeridas en la gestión del Programa en la IPS, de acuerdo con las instrucciones del profesional de enfermería.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO

0000227 DE

2020 PÁGINA 137 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- h) Informar al profesional de enfermería sobre la falta o inasistencia del usuario al tratamiento por dos o más días, para tomar las medidas pertinentes, al igual que la presencia de reacciones adversas a los medicamentos que se presenten.
- i) Utilizar elementos de protección personal como respiradores N-95, cuando se realicen procedimientos de alto riesgo de transmisión de tuberculosis descritos en el presente lineamiento y durante la atención de personas con TB bacilíferos sin tratamiento, salvaguardando el respeto por la persona afectada por la enfermedad y su familia.
- j) Dar orientaciones a los usuarios para una adecuada toma de muestras de esputo.
- k) Asistir al profesional de enfermería o en la obtención de muestras de esputo inducido y lavado gástrico para estudio de tuberculosis.
- l) Apoyar la implementación de las medidas de control de infecciones en tuberculosis en los diferentes servicios de la IPS acorde a las indicaciones de los profesionales de enfermería.
- m) Apoyar la implementación de estrategias para el cierre de todos los casos de las cohortes bajo seguimiento de la IPS y demás actividades administrativas del programa.

Responsabilidades del profesional de bacteriología en la IPS

- a) Dar orientaciones a los usuarios para una adecuada toma de muestras de esputo, recibir las muestras sin sujeción a horarios y evaluar la calidad de las mismas, definiendo a los usuarios la necesidad de recolectar o no nuevas muestras.
- b) Diligenciar y mantener actualizado el libro de registro de laboratorio, de acuerdo con las directrices del Programa Nacional de Tuberculosis y la Red Nacional de Laboratorios, en cabeza del INS.
- c) Desarrollar los procedimientos de diagnóstico por el laboratorio de manera estandarizada, de acuerdo con los protocolos institucionales y de la Red Nacional de Laboratorios.
- d) Remitir las muestras que requieren procesamiento en mayor nivel de complejidad o con fines de control de calidad, de acuerdo con los estándares de bioseguridad definidos por el Instituto Nacional de Salud.
- e) Procesar las muestras de esputo para diagnóstico con prueba molecular, y entregar los resultados en menos de 48 horas.
- f) Participar en las evaluaciones directas e indirectas del desempeño en tuberculosis, realizadas por la Red Nacional de Laboratorios del INS.
- g) Reportar la información requerida por el Laboratorio de Salud Pública de su jurisdicción, de manera oportuna y completa.
- h) Realizar el reporte de pruebas positivas de diagnóstico de tuberculosis de manera inmediata al médico tratante, y al personal de enfermería, con el fin de que se garantice la notificación del caso en el SIVIGILA y el ingreso al Programa de Tuberculosis.
- i) Implementar las medidas de control de infecciones por tuberculosis en el laboratorio clínico, con especial énfasis en los procesos de desinfección y uso de elementos de protección personal.
- j) Realizar o gestionar el mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos de laboratorio que lo requieran, de acuerdo con el plan de mantenimiento institucional y las recomendaciones de los fabricantes, con el fin de mantenerlos en estado apropiado de calibración.
- k) Embalar o verificar el correcto embalaje de las muestras que se requiera remitir para efectos de control de calidad o de análisis en un nivel superior, asegurando las técnicas de embalaje apropiadas al nivel de riesgo y con base en los lineamientos vigentes emitidos por el Laboratorio Departamental o Distrital de Salud Pública y el INS.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Responsabilidades del auxiliar de laboratorio en la IPS

- a) Dar orientaciones a los usuarios para una adecuada toma de muestras de esputo, recibir las muestras sin sujeción a horarios y evaluar la calidad de las mismas, definiendo a los usuarios la necesidad de recolectar o no nuevas muestras.
- b) Registrar permanentemente las muestras recibidas en el libro de laboratorio.
- c) Verificar el correcto rotulado de las muestras para que correspondan con el usuario.
- d) Apoyar al bacteriólogo en el alistamiento de las muestras para el análisis de laboratorio que corresponda.
- e) Preparar el material, colorantes y demás insumos de laboratorio para su uso en las técnicas microbiológicas que correspondan.
- f) Apoyar el proceso de implementación de las medidas de control de infecciones en el laboratorio, que incluyen aspectos de desinfección, y uso de elementos de protección personal.
- g) Apoyar al profesional de laboratorio para la alimentación de las bases de datos o registros de laboratorio.
- h) Reportar al profesional del laboratorio y de enfermería sobre las novedades relacionadas con muestras, inasistencias de pacientes a los controles bacteriológicos, entre otras.
- i) Embalar las muestras que se requiera remitir para efectos de control de calidad o de análisis en un nivel superior, asegurando las técnicas de embalaje apropiadas al nivel de riesgo y con base en los lineamientos vigentes emitidos por el Laboratorio Departamental o Distrital de Salud Pública y la Red Nacional de Laboratorios, en cabeza del INS.

Responsabilidades del profesional de psicología en la IPS

- a) Realizar consulta de psicología para identificar afecciones mentales o psicosociales, su evaluación e intervención psicoterapéutica en las personas afectadas por tuberculosis sensible, farmacorresistente, TB/VIH, según lo dispuesto en el presente lineamiento.
- b) Establecer el diagnóstico de aspectos psicosociales en la persona afectada por tuberculosis, realizando las interconsultas necesarias con profesionales de otras disciplinas como medicina, psiquiatría, según sea requerido.
- c) Realizar tamizaje mediante instrumentos de valoración en salud mental tales como: SRQ, RQC, ASSIST, AUDIT, entre otros, según criterio del profesional de psicología, con el fin de evaluar síntomas, conductas o trastornos en salud mental que puedan interferir con la adherencia al tratamiento en las personas afectadas por la tuberculosis sensible, resistente o con infección TB/VIH.
- d) Aplicar o revisar el instrumento para valoración de riesgo de abandono al tratamiento de la tuberculosis en casos de tuberculosis sensible, farmacorresistente o TB/VIH y liderar el equipo psicosocial que gestionará el acompañamiento del paciente para evitar el abandono del tratamiento.
- e) Realizar una intervención breve o una entrevista motivacional a la persona afectada por la tuberculosis y/o su grupo familiar, para promover el cambio de comportamientos, hábitos, prácticas o actitudes que interfieran en el proceso de adherencia al tratamiento y recuperación.
- f) Incentivar el desarrollo de grupos de apoyo de personas afectadas por la tuberculosis sensible, resistente o con TB/VIH o que comparten otras condiciones sociales y de vulnerabilidad, para facilitar el apoyo terapéutico de pares, según sea pertinente, desde el punto de vista emocional, conductual, familiar e intercambiar información recíproca para superar limitantes en la adherencia al tratamiento.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- g) Participar en la implementación de estrategias para la localización y reingreso al programa de las personas que no asistan al tratamiento durante dos días consecutivos, en conjunto con el equipo de salud.
- h) Realizar el registro en la respectiva historia clínica de la aplicación de tamizajes e intervenciones en salud mental realizadas a la persona afectada por tuberculosis y participación en los Comités de Evaluación de Casos Especiales de Tuberculosis o unidades de análisis que sean desarrollados en la IPS o convocados por las entidades territoriales.
- i) Desarrollar las intervenciones psicosociales en el ámbito de su competencia bajo criterios de confidencialidad, calidad y oportunidad.

Responsabilidades del profesional de trabajo social en la IPS

- a) Realizar entrevista para identificar las necesidades y problemáticas sociales y económicas que afectan a las personas afectadas por tuberculosis sensible, resistente y TB/VIH y que ponen en riesgo la adherencia al tratamiento, la curación del afectado y la salud de la familia o contactos.
- b) Establecer estrategias de intervención diferencial en personas afectadas por tuberculosis, especialmente en contextos de vulnerabilidad social y económica, y efectuar la canalización a programas de protección social disponibles en coordinación con la entidad territorial para fortalecer la adherencia.
- c) Promover la participación de las personas afectadas por tuberculosis en los diferentes escenarios familiar, laboral, educativo e institucional, bajo un enfoque diferencial y de derechos.
- d) Promover la participación social y la conformación de las redes comunitarias en el ámbito de aplicación de las intervenciones individuales y colectivas.
- e) Desarrollar estrategias que permitan disminuir el estigma y discriminación en la atención en salud de las personas afectadas por tuberculosis sensible, resistente, con coinfección TB/VIH en la IPS, a nivel familiar y/o social.
- f) Participar en conjunto con el equipo de salud en el desarrollo de estrategias de abordaje diferencial en personas con pertenencia étnica, situación de discapacidad, en situación de habitabilidad en calle, PPL, o en condiciones de vulnerabilidad social.
- g) Realizar aplicación de tamizajes para evaluar la funcionalidad familiar tales como el APGAR, y de las redes de apoyo primario de la persona afectada por tuberculosis, generando las intervenciones acordes a su competencia.
- h) Desarrollar mecanismos que permitan a las personas afectadas por tuberculosis sensible, resistente y TB/VIH, el acceso con oportunidad, integralidad, continuidad, equidad, y solidaridad durante la atención en salud en la IPS primaria o la institución de otra índole para garantizar la finalización del tratamiento conforme al esquema terapéutico prescrito.
- i) Facilitar procesos de referencia y contra referencia, así como procesos administrativos, para la adherencia de personas afectadas por tuberculosis, sin que se interrumpa el tratamiento antituberculoso.
- j) Implementar estrategias para la localización y reingreso al programa de las personas que no asistan al tratamiento durante dos días consecutivos, en conjunto con el equipo de salud.
- k) Apoyar las acciones de información y educación para la salud y aquellas relacionadas con la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tuberculosis en la IPS.
- l) Realizar socialización y velar por el cumplimiento de la carta de derechos y deberes de las personas afectadas por tuberculosis.

Responsabilidades del profesional de nutrición en la IPS

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 00022739 DE 2020

2020 PÁGINA 140 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- a) Realizar consulta de valoración nutricional que incluya peso, talla, índice de masa corporal, entre otros parámetros antropométricos en las personas afectadas por tuberculosis sensible, farmacorresistente y TB/VIH, acorde al presente lineamiento
- b) Brindar educación a la persona afectada por tuberculosis y al núcleo familiar sobre recomendaciones alimentarias y nutricionales que se deben adoptar, según la situación particular de cada usuario.
- c) Prescribir la formulación nutricional complementaria en los pacientes que la requieran.
- d) Realizar interconsultas con otras disciplinas, de acuerdo con los requerimientos individuales de cada paciente.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO

10000227 DE 2020

2020 PÁGINA 141 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

ANEXO 1. Algoritmos de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa

Notas utilizadas en los algoritmos de diagnóstico (Anexos 1a, 1b, 1c, 1d):

- Muestra de esputo, la primera de la mañana.
- Preferiblemente pruebas avaladas por la OMS y bajo control de calidad por el INS, con un tiempo de respuesta menor a 48 horas. Toda prueba molecular debe proporcionar un tamiz de resistencia a fármacos, mínimo a rifampicina y preferiblemente isoniácida y rifampicina. Se recomiendan pruebas con una alta sensibilidad para detección entre 16 a 130 Unidades Formadoras de Colonias-UFC/ml a partir de muestras de esputo positivas y/o negativas²³³.
- En caso de no conocer la sensibilidad a isoniácida por prueba molecular, debe obtenerse esa información realizando cultivo en medio líquido. En caso de que se detecte resistencia a isoniácida, pero sensible a rifampicina, debe darse tratamiento de acuerdo con la norma del PNT.^{234,235}
- Cultivo en el medio líquido recomendado por la OMS.
- Todos los cultivos líquidos de muestras con resistencia a cualquier medicamento se deben enviar al Laboratorio Nacional de Referencia del INS para vigilancia.
- Radiografía de tórax PA y lateral.

Siglas utilizadas en los algoritmos:

LNR= Laboratorio Nacional de Referencia

INS= Instituto Nacional de Salud,

MTB= *Mycobacterium tuberculosis*

PNT= Programa Nacional de Tuberculosis

PPL= Persona privada de la libertad

PVV= Persona viviendo con VIH

RxTx= Radiografía de tórax PA

PA= Proyección posterior-anterior de la radiografía de tórax

TB= Tuberculosis

Fuente de los algoritmos de diagnóstico (Anexos 1a, 1b, 1c y 1d): Adaptados del Comité Nacional Asesor de Tuberculosis de Colombia (años 2018 y 2019)²³⁶ y de Caminero 2017²³⁷, con la colaboración del Laboratorio Supranacional de Chile durante la visita técnica a Colombia, en diciembre de 2017, OPS e INS.

²³³ OMS/OPS. Diagnóstico de Tuberculosis Xpert MTB/Rif®. 2014.

[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=24334&Itemid=

²³⁴ Caminero. 2017 [<http://www.archbronconeumol.org/es-pdf/S0300289617300509>]

²³⁵ WHO 2015 Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework

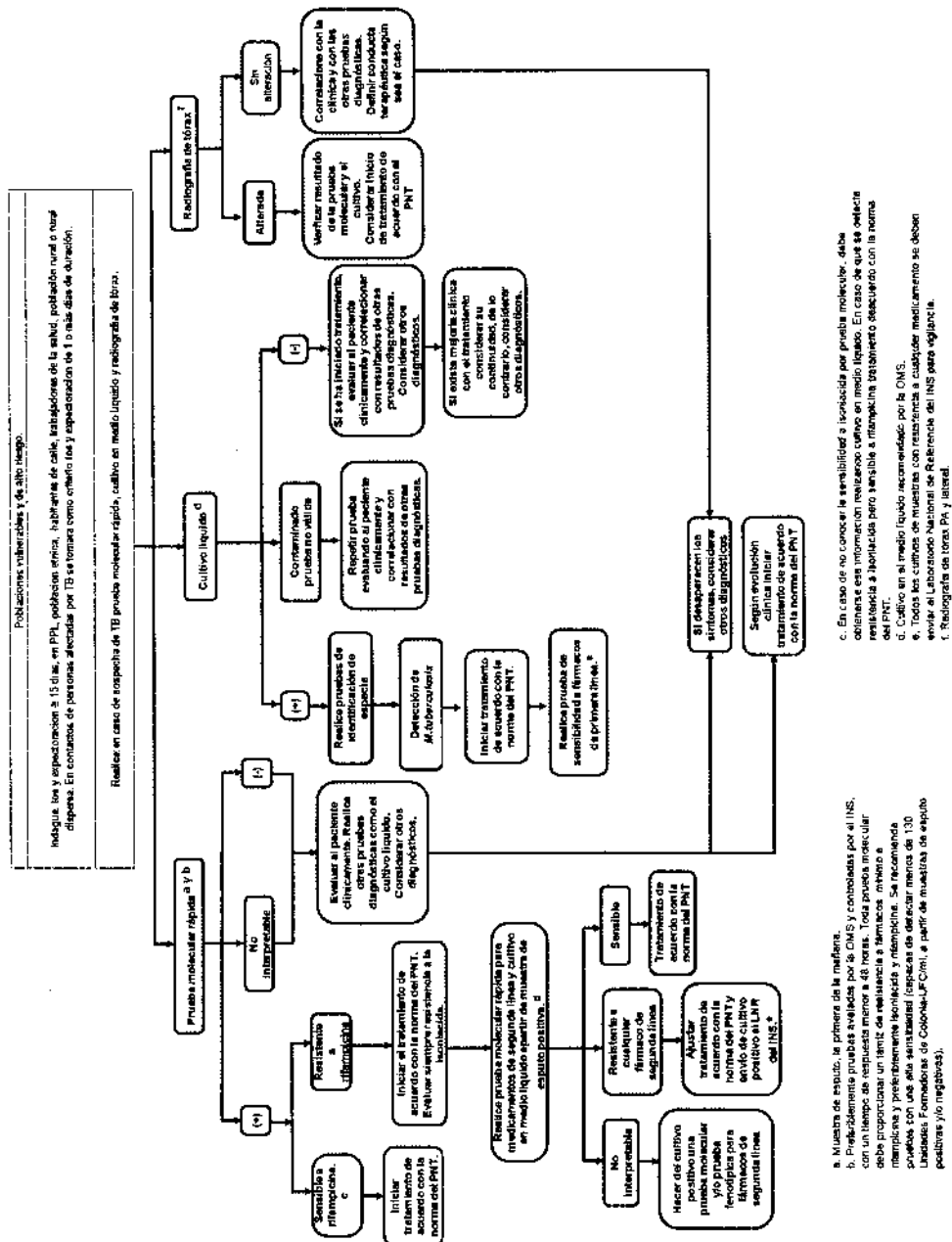
[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162712/9789241508612_eng.pdf?sequence=1]

²³⁶ Manual de algoritmos para el diagnóstico de tuberculosis/Programa "Fortalecimiento de la Red de Laboratorios de Tuberculosis en la Región de las Américas" – Perú. 2018.

[https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=48211&Itemid=270&lang=es]

²³⁷ Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, et al. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. Eur Respir J 2017; 50: 1700648 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00648-2017>]

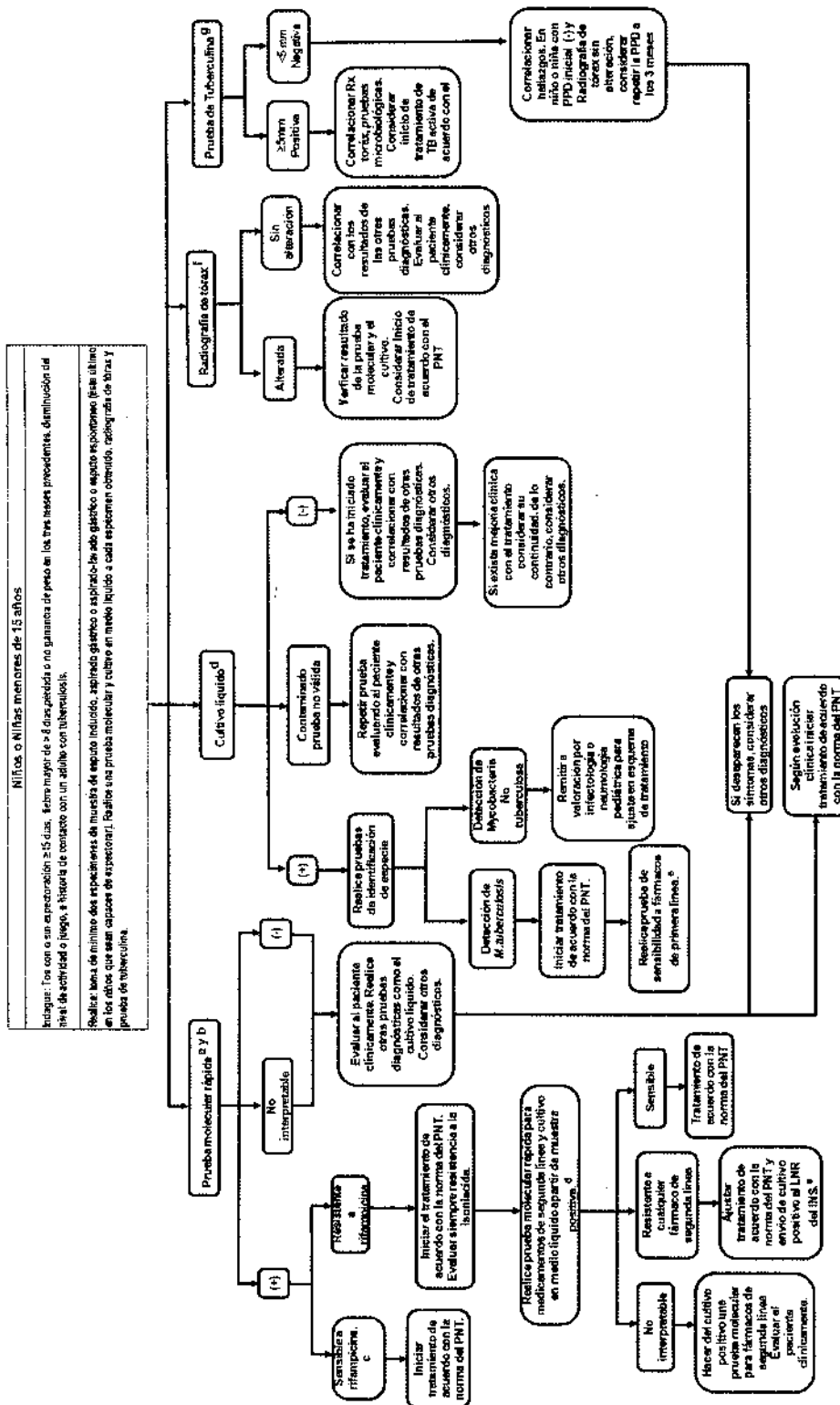
ANEXO 1b. Algoritmo de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa en mayores de 15 años que pertenecen a grupos vulnerables o de alto riesgo.



20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPC y se dictan otras disposiciones"

ANEXO 1d. Algoritmo de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa en menores de 15 años



a. Muestra de esputo, la primera de la mañana.

b. Preferiblemente pruebas avaluadas por la OMS y controladas por el INS, con un tiempo de respuesta menor a 48 horas. Toda prueba molecular debe proporcionar un tamiz de resistencia a fármacos, mínimo a rifampicina y preferiblemente isoniazida y rifampicina. Se recomiendan pruebas con una alta sensibilidad (capaces de detectar menos de 130 Unidades Formadoras de Colonias-UF/mtl. a partir de muestras de esputo positivas y/o negativas).

c. En caso de no conocer la sensibilidad a isoniazida por prueba molecular, debe obtenerse esa información realizando cultivo en medio líquido. En caso de cultivo en el medio líquido recomendado por la OMS:

d. Todos los cultivos de muestras con resistencia a cualquier medicamento se deben enviar al Laboratorio Nacional de Radiografía de tórax PA y lateral.

e. Se debe realizar siempre lectura entre las 48 a 72 horas luego de su aplicación. Siempre se deberá medir y reportar en milímetros el diámetro de la induración.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

ANEXO 2. Algoritmos de diagnóstico de la tuberculosis latente

Notas para el algoritmo de diagnóstico de la tuberculosis latente en adultos (Anexo 2a):

- a. Se debe realizar siempre lectura entre las 48 a 72 horas luego de su aplicación. Siempre se deberá medir y reportar en milímetros el diámetro de la induración.
- b. Siempre implica haber descartado una tuberculosis activa y verificar que no haya recibido tratamiento para tuberculosis activa ni latente previamente.
- c. El criterio de PPD positiva en trabajadores de la salud es $\geq 10\text{mm}$, si existe inmunocompromiso $\geq 5\text{mm}$.
- d. En personas con VIH/SIDA que presenten inmunosupresión severa podrá solicitarse a consideración del clínico tratante estudio de liberación de interferón.
- e. En el trabajador de la salud que tenga un viraje tuberculínico de negativo a positivo entre 12 semanas a 2 años, después de una PPD negativa, indicar inicio de quimioprofilaxis.

Fuente: Adaptado de Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018.

[<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260235/1/WHO-CDS-TB-2018.9-eng.pdf>] y ajustado por el Comité Nacional Asesor de Tuberculosis. Colombia. 2 de mayo de 2018.

Notas para el algoritmo de diagnóstico de la tuberculosis latente en niños o niñas menores de 5 años (Anexo 2b):

- a. Se debe realizar siempre lectura entre las 48 a 72 horas luego de su aplicación. Siempre se deberá medir y reportar los resultados en milímetros de la induración.
- b. Siempre implica haber descartado una tuberculosis activa y verificar que no haya recibido tratamiento para tuberculosis activa ni latente previamente.
- c. En caso de estar disponible y a consideración del clínico podrá solicitar estudio de liberación de interferón gamma.
- d. Pérdida de peso y pobre ganancia de peso en niños se define como:
Reportada pérdida de peso o muy bajo peso: (peso para la edad menor que -3z)
Bajo peso (peso para la edad menor que -2z).
Pérdida de peso confirmada ($>5\%$) desde los últimos dos controles y ha evidencia de estancamiento o el niño no sube en el peso.
- e. Solicite exámenes según ilustración 1d del algoritmo diagnóstico de tuberculosis pulmonar en niños y niñas menores de 15 años y en casos de tuberculosis extrapulmonar realice exámenes a las muestras obtenidas.

Abreviaturas:

IGRA= Interferón gamma release assay / ensayo de liberación de interferón gamma

PPD= Prueba cutánea de derivado proteico purificado

PNT= Programa Nacional de Tuberculosis

PVV= Persona viviendo con VIH

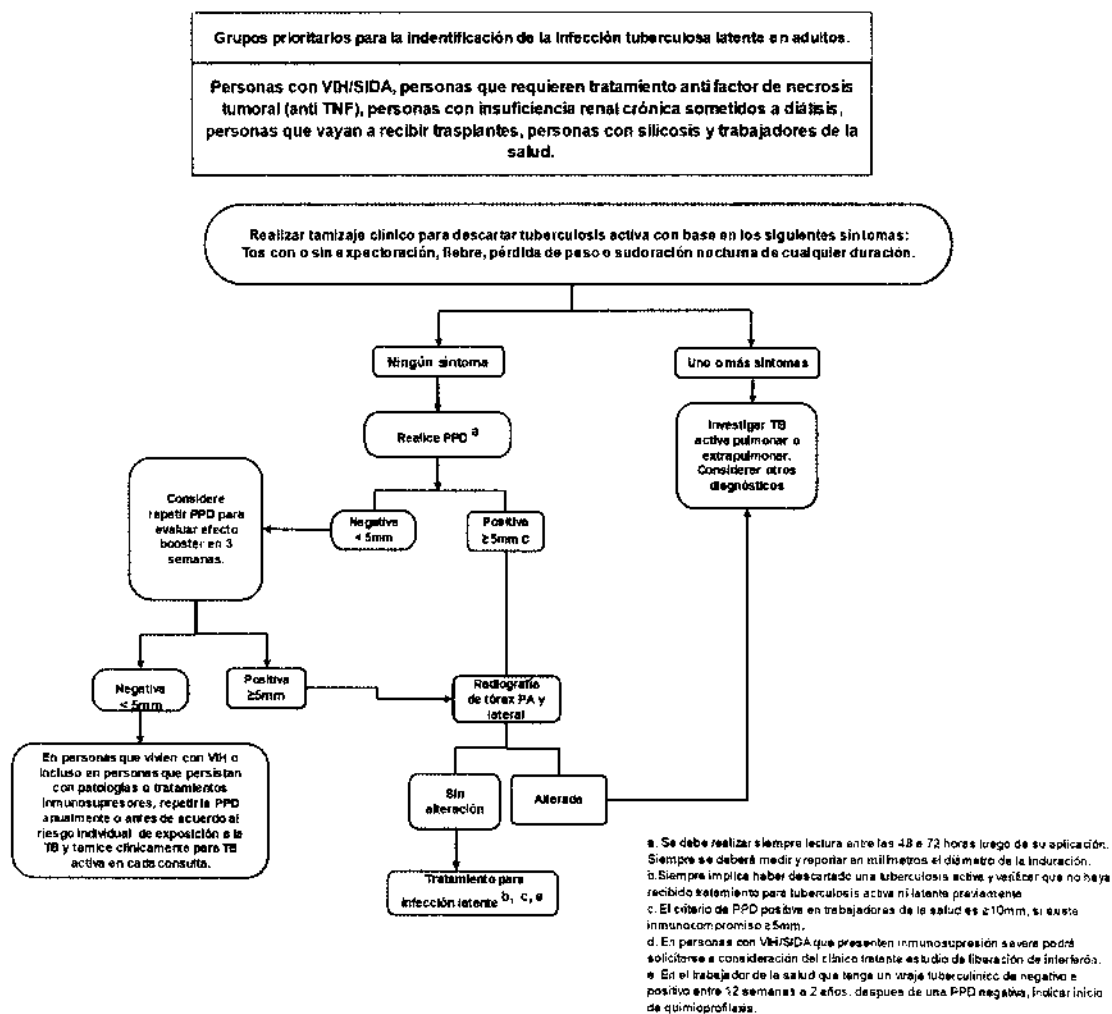
RxTx= Radiografía de tórax

PA= Proyección posterior anterior de la radiografía de tórax

TB= Tuberculosis

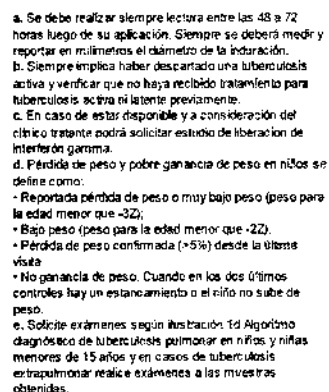
Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

ANEXO 2a. Algoritmo de diagnóstico de la tuberculosis latente en adultos



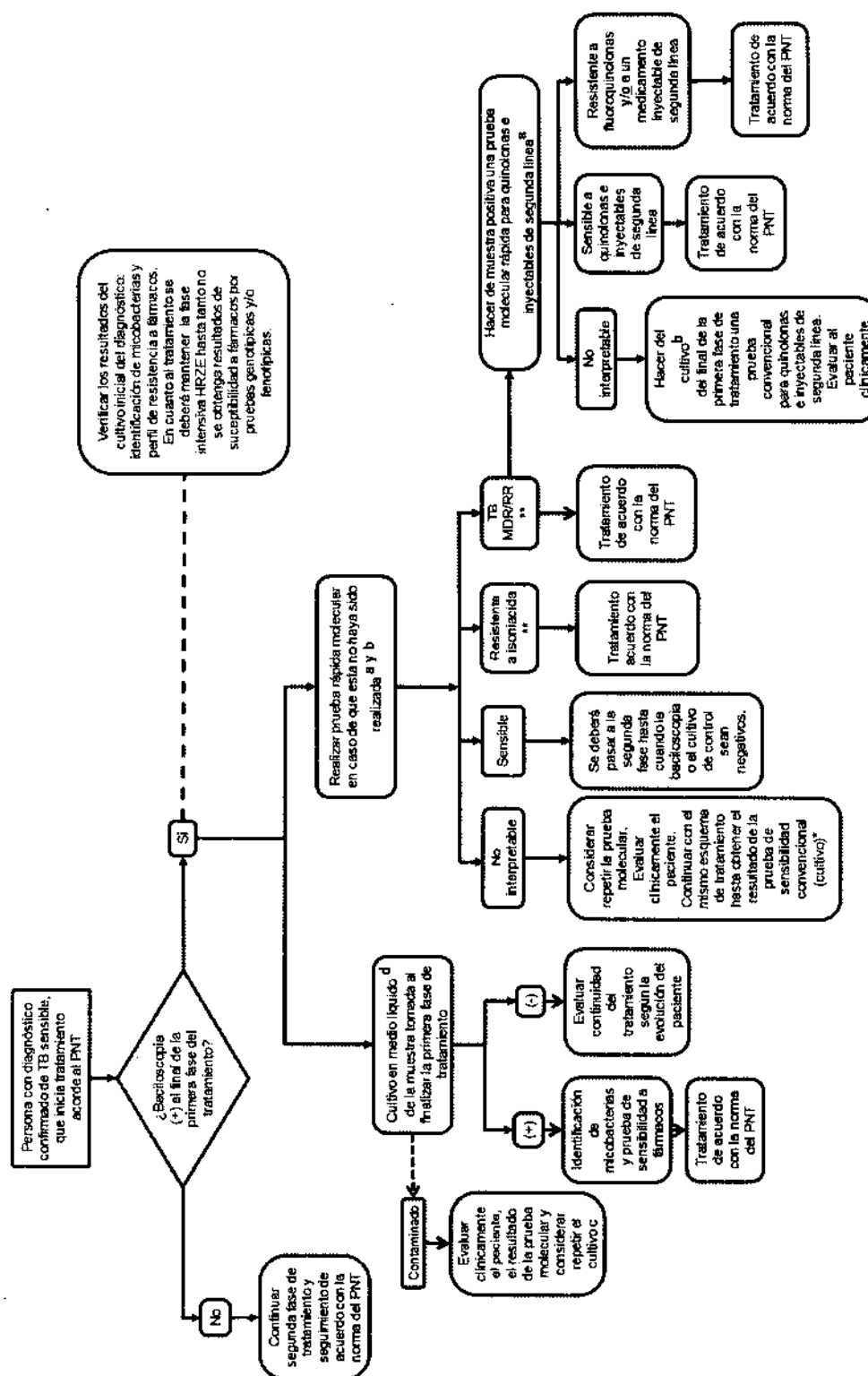
Fuente: Adaptado de Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. [<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260235/1/WHO-CDS-TB-2018.9-eng.pdf>] y ajustado por el Comité Nacional Asesor de Tuberculosis. Colombia. 2 de mayo de 2018.

Anexo 2b. Algoritmo de diagnóstico de la tuberculosis latente en niños o niñas menores de 5 años, en contacto con personas afectadas por tuberculosis



Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

ANEXO 3. Algoritmo de decisiones según los resultados microbiológicos del segundo mes en el seguimiento de la tuberculosis pulmonar bacteriológicamente confirmada.



*Corresponden al mismo cultivo. Todos los cultivos de muestras con resistencia a cualquier medicamento se deben enviar al LUP para confirmación y vigilancia.

a. Cuando las pruebas expresen resistencia se debe hacer cultivo líquido y enviarlo al LUP del NS para confirmación y vigilancia.

b. Muestra de esputo, la primera de la mañana

c. Proliferamiento de las controladas por el INS, con un tiempo de respuesta menor a 48 horas. Toda prueba molecular debe proporcionar un tanto de resistencia a fármacos mínimo Rifampicina o Isonadida y Rifampidina.

d. Cultivo en el medio líquido avalado por la OMS y controlado por el INS.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

ANEXO 4. Esquemas terapéuticos recomendados para la enfermedad tuberculosa activa y la infección tuberculosa latente

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA ACTIVA SENSIBLE

a) Dosis recomendadas de medicamentos

Tabla 26. Dosis recomendadas de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis activa en adultos y niños o niñas con peso mayor o igual a 25 kg

Medicamento	Dosis diaria (mg/kg) Rango entre paréntesis	Dosis 3/semana (mg/kg) Rango entre paréntesis	Dosis máxima/día*
Rifampicina (R)	10 (8 a 12)	10 (8 a 12)	Diaria: 600mg
Isoniacida (H)	5 (4 a 6)	10 (8 a 12)	Diaria: 300mg
Pirazinamida (Z)	25 (20 a 30)	35 (30 a 40)	
Etambutol (E)	15 (15 a 20)	30 (25 a 35)	

Fuente: Treatment of tuberculosis Guidelines. Fourth edition. World Health Organization 2010. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>

*Revisar las particularidades para farmacoresistencia en el siguiente ítem del presente anexo.

Tabla 27. Dosis recomendadas de medicamentos para uso diario en el tratamiento de la tuberculosis activa en niños o niñas con peso menor a 25kg

Medicamento	Dosis diaria (mg/kg) Rango entre paréntesis	Dosis máxima
Rifampicina (R)	15 mg/kg (10 – 20 mg/kg)	600 mg /día
Isoniacida (H)	10 mg/kg (7 - 15 mg/kg)	300 mg /día*
Pirazinamida (Z)	35 mg/kg (30 a 40 mg/kg)	
Etambutol (E)	20 mg/kg (15 a 25 mg/kg)	

Fuente: World Health Organization, 2014.238

* Revisar las particularidades farmacoresistencia en el siguiente ítem del presente anexo.

Una vez los niños o niñas alcancen un peso de 25 Kg, se utilizarán las dosis de medicamentos para adultos.

²³⁸ World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children Second Edition 2014. ISBN: 978 92 4 154874 8 Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

b) Esquemas terapéuticos usando dosis fija combinadas

Tabla 28. Esquema de tratamiento de la tuberculosis activa en adultos y niños o niñas con peso mayor a 25 kg, usando la dosis fija combinada de RHZE 150/75/400/275mg y RH 150/75mg

Rango de peso en Kg	Número de tabletas	
	Fase intensiva (56 dosis) diaria, lunes a sábado	Fase de continuación (112 dosis) diaria, lunes a sábado
	RHZE 150/75/400/275mg	RH 239 150/75mg
25-39	2	2*
40-54	3	3
55 Kg o más	4	4

Fuente: Adaptado de Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017. Update. Switzerland. WHO; 2017. Disponible en [26 de abril de 2019]: http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/

*Para las personas con peso entre 30-39 kg puede utilizarse la presentación RH 150/75mg o RH 150/150mg de manera diaria en la fase de continuación, ya que no supera las dosis diarias máximas permitidas de isoniacida.

Tabla 29. Esquema de tratamiento de la tuberculosis activa en niños o niñas con peso menor a 25 kg, usando la dosis fija combinada (RHZ 75/50/150mg y RH 75/50mg). Presentaciones dispersables

Rango de peso en Kg	Número de tabletas		
	Fase Intensiva (56 dosis) Diario (lunes a sábado)		Fase de continuación (112 dosis) Diario (lunes a sábado)
	RHZ 75/50/150mg	Etambutol tabletas 100 mg	RH 75/50mg
4-7	1	1	1
8-11	2	2	2
12-15	3	3	3
16-20	4	4	4
21-24	4	5	4

Fuente: Adaptado de "New fixed-dose combinations for the treatment of TB in children" WHO. [homepage en Internet]. [Consultado 6 de octubre de 2016]. New fixed-dose combinations for the treatment of TB in children. Disponible en <http://www.who.int/tb/areas-of-work/children/>

239 Dadas las existencias de la presentación de RH 150/150mg en el país, cada territorio deberá dispensar el tratamiento de segunda fase completo de forma trisemanal hasta agotar las existencias, procurando garantizar a cada persona afectada por tuberculosis el esquema total con la misma presentación del medicamento. Una vez agotada la presentación RH 150/150mg se pasará a la dosificación diaria con RH 150/75mg en segunda fase, hasta terminar cuatro (4) meses en total de fase de continuación o segunda fase por lo cual el número de dosis podrá variar según el momento en que se dé el cambio. Para realizar el cambio de la presentación de RH 150/150mg tres veces por semana a la presentación de RH 150/75mg de lunes a sábado se deberá suministrar el doble de dosis que falten para completar las 56 dosis previstas en el primer escenario. Por ejemplo, si la persona ha tomado 30 dosis de RH 150/150mg tres veces por semana, le faltarían 26 dosis, por lo tanto, se deberá completar el esquema con 52 dosis de RH 150/75mg de lunes a sábado.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS SENSIBLE EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH (PVV)

El esquema de tratamiento para las PVV con tuberculosis sensible es el mismo que para las personas sin VIH, es decir, lo indicado en las tablas 28 y 29.

La duración del tratamiento será de 56 dosis en la fase intensiva (aproximadamente 2 meses) y 112 dosis en la fase de continuación (aproximadamente 4 meses), **siempre y cuando la persona afectada esté recibiendo tratamiento antirretroviral o se le haya iniciado según lo establecido en este lineamiento y esté respondiendo al mismo.**

De lo contrario, deberá extenderse el tratamiento a 196 dosis en la fase de continuación, tanto en niños como adultos. Sin embargo, el llamado es a asegurar el inicio del tratamiento antirretroviral en las primeras dos semanas del tratamiento antituberculoso o su continuidad cuando ya se venía recibiendo.²⁴⁰

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA ACTIVA EN OTRAS SITUACIONES CLÍNICAS PARTICULARES

Para definir los esquemas de tratamiento en situaciones clínicas particulares, se recomienda realizar interconsulta con especialista tratante y de ser posible presentación del caso en el CERCET correspondiente a cada entidad territorial, sin que esto sea un condicionante para iniciar el esquema normado. (Véase en detalle Capítulo 4).

Tuberculosis y embarazo

El esquema de tratamiento será el mismo de la mujer no embarazada²⁴¹ y con estricto seguimiento por obstetricia. Las mujeres embarazadas que tomen isoniácida deben tomar piridoxina. Algunas guías internacionales²⁴² recomiendan adicionar una dosis de 10 mg de vitamina k si la madre recibe tratamiento con rifampicina.

Tuberculosis y enfermedad hepática

Si hay antecedentes de hepatitis y la persona está asintomática, puede seleccionarse un esquema siguiendo la recomendación del *United States Public Health Service* (USPHS), con RHE por dos meses, seguido de RH por siete meses para un total de nueve meses ya descrito en apartados anteriores.²⁴³ (Véase en el Capítulo 4)

Tuberculosis e insuficiencia renal

Se deberán realizar los ajustes acordes a la depuración de la creatinina acorde a lo señalado. (Véase en el Capítulo 4)

Tuberculosis y diabetes

²⁴⁰ WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 update. Switzerland. WHO; 2017. [Consultado en enero de 2018] Disponible en:

http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/

²⁴¹ Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades (CDC). Tuberculosis y embarazo. [21 de noviembre de 2018].

https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/specpop/pregnancy_es.htm

²⁴² Department of Health. Guideline - Treatment of tuberculosis in pregnant women and newborn infants. Version 3.1 Queensland, 2016. Disponible en: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0030/444558/tb-guideline-pregnancy.pdf

²⁴³ United State Public Health Service. Hepatic toxicity of pyrazinamide used with isoniazid in tuberculous patients. USPH. Tuberculosis therapy trial. Am Rev Respir Dis 1959; 80: 371-387. Disponible en:

<https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/arrd.1959.80.3.371>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

El esquema recomendado es RHZE por dos meses seguido de RH diaria por cuatro meses. Siempre se deberá agregar al tratamiento, piridoxina 100mg diarios para prevenir la neuritis periférica. Antes de finalizar la segunda fase, el equipo tratante deberá evaluar la evolución clínica, microbiológica y radiológica para definir la necesidad de prolongar, o no, el tratamiento.²⁴⁴

Tuberculosis y cáncer.

Cuando exista tuberculosis en comorbilidad con cáncer se deberá garantizar siempre la atención integral de estas patologías asegurando un estricto seguimiento de reacciones adversas a fármacos o posibles interacciones farmacológicas que puedan surgir con la quimioterapia. La EAPB y la red prestadora deberán gestionar el acceso a las valoraciones por parte de las especialidades requeridas para la atención de estas patologías de manera prioritaria.

Tuberculosis ganglionar y otras extrapulmonares a excepción de (meníngea y ósea)

El esquema recomendado es RHZE por dos meses diario, seguido por HR por 4 meses de administración diaria.

Tuberculosis miliar, meníngea y ósea

Las personas afectadas por tuberculosis meníngea y ósea deben ser tratadas con un régimen de cuatro fármacos (RHZE) por 2 meses, seguido de un régimen de dos fármacos (RH) durante 10 meses; la duración total del tratamiento es de 12 meses, dado que estos pueden presentar tasas de recaídas mayores de 7%.^{245, 246, 247.}

En el tratamiento de la tuberculosis meníngea se recomienda incluir corticoides desde el inicio con una reducción gradual, para un total de 6 a 8 semanas. La dosificación por kg de peso/día es igual a la descrita para tuberculosis pulmonar en las tablas 11 y 12²⁴⁸. En la tuberculosis miliar, el tratamiento puede ser igual a la tuberculosis pulmonar activa (6 meses), pero debe descartarse el compromiso meníngeo, caso en el cual será tratada con el esquema mencionado de 12 meses.

²⁴⁴ Carrion-Torres, Omar et al. Características del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2. Rev. Perú. Med. Exp. Salud Pública [online]. 2015, vol.32, n.4 [citado 2018-11-23], pp.680-686. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000400008&lng=es&nrm=iso

²⁴⁵ Tuberculosis trials Consortium. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: randomized clinical trial. Lancet 2002; 360: 528-534. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241657>

²⁴⁶ Ziersky M, Bek E. Short-course (6-month) cooperative tuberculosis study in Poland: results 30 month after completion of treatment. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 249-251. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/70064766>

²⁴⁷ Bock NN, Sterling TR, Hamilton CD, et al. Tuberculosis Trial Consortium. CDC. Atlanta, GA. A prospective, randomized double blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900 and 1200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1526-1530. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/120451277>

²⁴⁸ Bass JB, Farer S, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and the Center for Disease Control and Prevention. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-1374. [15 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8173779>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Tabla 30. Duración de la segunda fase en condiciones particulares de tuberculosis activa, sensible

Condición particular	Número de dosis en la segunda fase del tratamiento
- Tuberculosis y embarazo - Tuberculosis y diabetes	112 dosis en el esquema de dosis diarias
- Tuberculosis miliar - Tuberculosis y VIH CD4≥200cel/mm3 y al estar recibiendo tratamiento ARV (Al iniciar tratamiento antituberculoso).	112 dosis en el esquema de dosis diarias; no obstante, se debe verificar la ausencia de compromiso meníngeo, en tal caso se mantendrá el tratamiento como tuberculosis meníngea.
- Silicotuberculosis - Tuberculosis genitourinaria - Tuberculosis e insuficiencia renal crónica - Tuberculosis y VIH CD4≤200cel/mm3 sin recibir tratamiento ARV (Al iniciar tratamiento antituberculoso), o cuando la tuberculosis es diseminada.	196 dosis en el esquema de dosis diarias
- Tuberculosis meníngea - Tuberculosis ósea	280 dosis en el esquema de dosis diarias

Fuente. Programa Nacional de Tuberculosis. Colombia. Año: 2019.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

**ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA ACTIVA
FARMACORRESISTENTE^{249,250}**

Todos los casos de tuberculosis farmacorresistente en mujeres gestantes o en periodo de lactancia deben ser evaluados por expertos clínicos y seguidos por los CERCET. Durante la gestación debe evitarse el uso de la estreptomina por sus efectos nocivos sobre el nervio acústico del feto²⁵¹; al igual que la kanamicina, amikacina, capreomicina y fluoroquinolonas por el riesgo renal y teratogénico²⁵². Así mismo, en las mujeres en edad fértil que reciban estos medicamentos debe desaconsejarse el embarazo durante el tratamiento.

a. Tratamiento de casos de tuberculosis resistente a la isoniacida y sensibilidad confirmada a la rifampicina (mono H)

Tabla 31. Recomendaciones para el tratamiento de casos con monorresistencia o polirresistencia que incluya la isoniacida y sea sensible a la rifampicina*

Patrón de resistencia	Régimen sugerido según el momento del diagnóstico del perfil de resistencia			Observaciones
	Durante el 1er mes de la fase intensiva	Durante el 2do mes de la fase intensiva	Durante la fase de continuación	
H	RHZE + Levofloxacina por 6 meses a partir del inicio de esta fluoroquinolona.	Continuar RHZE hasta completar 6 meses de tratamiento dependiendo de la evolución clínica y bacteriológica. ⁶	Si al tercer mes se identifica la resistencia a isoniacida se recomienda reiniciar RHZE por 6 a 9 meses efectuando evolución clínica y bacteriológica ²⁵³ .	Se recomienda utilizar la fluoroquinolona únicamente si se conoce la resistencia a isoniacida, antes de iniciar el tratamiento, o si lleva menos de un mes con los medicamentos de primera línea (RHZE). La inadecuada indicación de la fluoroquinolona pone en riesgo de amplificación y puede generar casos de resistencia más complejos, por lo tanto, se deberá realizar un análisis individualizado del caso y bajo orientación posible de un CERCET.
H y Z				
H y E				

Fuente: Adaptado de WHO Consolidated Guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization, Suiza. 2019. *Con sensibilidad confirmada a rifampicina y fluoroquinolonas.

⁶ La indicación de la quinolona deberá ser evaluada por médico experto y mediante manejo individualizado del caso soportado en la evaluación clínica y radiológica. En caso de indicarse el uso de la quinolona la duración del esquema RHZE deberá ser de 6 meses contados a partir del inicio de la quinolona.

²⁴⁹ Adoptado de: Comité Nacional Asesor de Tuberculosis. Colombia. 31 de agosto de 2017.

²⁵⁰ WHO. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [5 de abril de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>

²⁵¹ Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades (CDC). Tuberculosis y embarazo. [21 de noviembre de 2018]. https://www.cdc.gov/tb/es/publications/factsheets/specpop/pregnancy_es.htm

²⁵² Department of Health. Guideline - Treatment of tuberculosis in pregnant women and newborn infants. Version 3.1 Queensland, 2016. Disponible en: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0030/444558/tb-guideline-pregnancy.pdf

²⁵³ Caminero JA. Ed. Guidelines for clinical and operational management of drug resistant tuberculosis. Paris, France. International Union Against tuberculosis and lung disease, 2013. Disponible en: <https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/spanish/Lineamientos-Manejo-clinico-TB-MDR.pdf>

20 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

b. Identificación temprana de la resistencia a la isoniácida

Cuando existe resistencia a la isoniácida, pero sensibilidad a la rifampicina, identificada antes del inicio del tratamiento o durante el primer mes, generalmente por una prueba molecular, se recomienda comenzar un esquema terapéutico con una fluoroquinolona, en adición a la terapia normada para la tuberculosis sensible (RHZE), durante seis (6) meses a partir del momento de iniciar la fluoroquinolona. La levofloxacina se propone como la fluoroquinolona de primera elección, la cual se debe administrar en dosis altas 750-1000mg/día²⁵⁴ en el régimen de tratamiento de tuberculosis resistente a isoniácida, con excepción de las siguientes situaciones:

- Cuando no se puede excluir la resistencia a la rifampicina;
- Si se conoce o sospecha resistencia a la levofloxacina;
- En casos de intolerancia conocida a las fluoroquinolonas;
- Si existe un riesgo conocido o sospechado de intervalo QTc prolongado; y
- Durante el embarazo y lactancia.

La razón de mantener la isoniácida, además de la facilidad operativa de administrar la terapia combinada, se sustenta en estudios que demuestran la conveniencia de incorporar la isoniácida en este esquema, aunque exista resistencia a este medicamento²⁵⁵. Se recomienda utilizar la presentación de RHZE en dosis fija combinada para acoger esta recomendación y mejorar la adherencia al limitar el número de tabletas a tomar por dosis.

La prolongación del tratamiento más allá de los 6 meses puede considerarse para personas con enfermedad cavitaria o en personas sin conversión de la baciloscopia o el cultivo. Siempre se debe descartar resistencia adicional a la rifampicina, así como la resistencia a las fluoroquinolonas y pirazinamida, si es posible.

c. Identificación de la resistencia a la isoniácida después del primer mes de iniciado el tratamiento

- En adultos, adolescentes y niños o niñas, cuando la resistencia a la isoniácida se conoce después del primer mes y antes de terminar la fase intensiva, se debe continuar el RHZE en administración diaria, hasta completar los seis meses del tratamiento.
- Si se conoce en el segundo mes la resistencia a isoniácida y el paciente se encuentra aún en la primera fase de tratamiento, debe continuar en fase intensiva RHZE en administración diaria. La indicación de la quinolona siempre debe ser evaluada por médico experto en tuberculosis resistente o en un Comité de Evaluación de Casos Especiales (CERCET), y mediante manejo individualizado del caso soportado en la evaluación clínica, radiológica y de susceptibilidad a fármacos.
- No se recomienda la adición de la quinolona si se conoce la resistencia a partir del segundo mes y el paciente va bien clínicamente y con baciloscopia negativa²⁵⁶.

254 World Health Organization. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [5 de abril de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>. "La levofloxacina tiene un perfil de seguridad mejor caracterizado en comparación con otras fluoroquinolonas y fue el más utilizado en los estudios revisados por la OMS. Por otra parte, la levofloxacina tiene menos interacciones farmacológicas conocidas con otros medicamentos en comparación con la Moxifloxacina. Por ejemplo, la concentración máxima en plasma y la exposición a Moxifloxacina disminuyen significativamente cuando se combinan con rifampicina; no se ha informado el mismo efecto para levofloxacina".

²⁵⁵ E.Cambau, Revisiting susceptibility testing in MDR-TB by a standardized quantitative phenotypic assessment in a European multicenter study, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 70:686-696, 2015.

²⁵⁶ Stagg HR, Bothamley GH, Davidson JA, et al. Fluoroquinolones and isoniazid-resistant tuberculosis: implications for the 2018 WHO guidance. Eur Respir J 2019; 54: 1900982 [https://doi.org/ 10.1183/13993003.00982-2019]. Disponible en:

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 0000227 DE 2020

2020 PÁGINA 157 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- Si el paciente no va bien clínica o bacteriológicamente, la recomendación debe ser la realización de nuevas pruebas de sensibilidad que incluyan sensibilidad a rifampicina y a quinolonas al menos, para así definir un esquema individualizado según el patrón de resistencia.²⁵⁷
- En el caso en que se identifique resistencia a la isoniácida y sensibilidad a la rifampicina a partir del 3º mes, se debe realizar una evaluación clínica, radiológica y bacteriológica. Así mismo, se debe solicitar una nueva prueba de sensibilidad a fármacos que permita descartar la resistencia a rifampicina.
- En todos los casos de resistencia a isoniácida con sensibilidad a la rifampicina, aún frente a una evolución favorable, a la muestra de esputo del segundo mes se le debe realizar una prueba molecular para evaluar la amplificación de resistencia a rifampicina. Si esto ha ocurrido, se debe prescribir un esquema para tuberculosis TBMDR. Igualmente, se deben realizar las pruebas de sensibilidad fenotípicas convencionales²⁵⁸.

Adicionalmente, debe tenerse presente en las personas con insuficiencia renal la necesidad de ajustar la dosis de pirazinamida según el estado de la función renal (depuración de la creatinina); en estas personas no se recomienda el etambutol.

Los casos con resistencia a isoniácida (no tuberculosis MDR/RR) con condiciones y situaciones no incluidas en las indicaciones de este lineamiento, deben ser evaluados por el equipo médico especializado y presentados en los comités regionales de evaluación de casos especiales de tuberculosis CERCET, con el fin de orientar la conducta terapéutica más apropiada.

d. Generalidades sobre el tratamiento de casos de tuberculosis MDR/RR con esquemas cortos y largos

Para el tratamiento de la tuberculosis MDR/RR existen esquemas cortos de 9 a 12 meses de duración y esquemas largos de 18 a 20 meses de duración. El esquema seleccionado debe estar adaptado a las particularidades de cada caso y ser evaluado y seguido por profesional médico experto en tuberculosis o especializado en neumología o infectología y seguidos en el CERCET.

Tanto en niños, adolescentes y en adultos la recomendación es evitar los medicamentos inyectables de segunda línea. En caso de usarlos se debe preferir un esquema corto y contar previamente con el resultado de una prueba de sensibilidad que confirme la susceptibilidad de la micobacteria al fármaco.

En todos los casos, antes de iniciar el tratamiento para tuberculosis MDR, el profesional de medicina debe explicar a la persona afectada claramente los requerimientos de cada esquema, sus beneficios e inconvenientes para observar las implicaciones frente a la adherencia al tratamiento según el esquema terapéutico que se adopte.

Los esquemas adoptan las recientes recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), por los perfiles de seguridad y eficacia. El monitoreo de la respuesta y de eventos adversos debe intensificarse para las personas que reciban estos medicamentos.

Actualmente, Colombia está realizando los procedimientos administrativos pertinentes para la adquisición centralizada de los medicamentos de segunda línea, necesarios para estos esquemas

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31371444>

²⁵⁷ Payam Nahid, Sundari R. Mase, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med Vol 200, Iss 10, pp e93–e142, Nov 15, 2019 An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. Disponible en:

<https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201909-1874ST>

²⁵⁸ Diel R, Schlager NW. Is adding fluoroquinolones to regimens for treating isoniazid-resistant tuberculosis necessary? Eur Respir J 2019; 54: 1901494 Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2019>.

Continuación resolución “Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones”

terapéuticos, conforme con las nuevas recomendaciones internacionales y en consonancia con los tiempos administrativos que implica el proceso de adquisición de medicamentos a nivel internacional.

Dado que los nuevos medicamentos de estos esquemas no han sido utilizados de forma rutinaria por el país, y que por lo tanto no se cuenta con históricos de consumo, se deberán realizar los reportes por parte de las entidades territoriales de los inventarios disponibles de uso y existencias. En caso de tratamientos individualizados no contemplados en estos lineamientos las aseguradoras deberá garantizar los medicamentos de esquemas de acuerdo con la disponibilidad de fármacos previstos en la tabla 32, para casos tuberculosis TBMDR y TBRR, prescritos por el especialista tratante que podrá estar soportada en el concepto de un CERCET.

En personas que viven con VIH se debe garantizar la correcta administración del tratamiento antirretroviral y de la TB farmacorresistente de manera integral.

e. Medicamentos para el esquema largo (estandarizado) para tuberculosis MDR/RR

La nueva recomendación de la OMS agrupa los medicamentos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente²⁵⁹ y resistente a la rifampicina, con esquemas largos, de acuerdo con la prioridad para ser incorporados en los esquemas terapéuticos, tal como lo describe la clase en la tabla 32.

Tabla 32. Clasificación de los medicamentos utilizados en los esquemas de tratamiento largos para la tuberculosis multidrogorresistente y resistente a la rifampicina

Clase	Medicamentos	Abreviaturas
A. Medicamentos para ser priorizados	Levofloxacin / Moxifloxacin Bedaquilina Linezolid	Lfx / Mfx Bdq Lzd
B. Medicamentos para adicionar	Clofazimina Cicloserina/Terizodona	Cfz Cs/Trd
C. Medicamentos para completar los esquemas y cuando no se pueden usar medicamentos de los grupos A y B	Etambutol Delamanid Pirazinamida Imipenem-cilastatin/Meropenem Amikacina (/Estreptomicina) Etionamida/Protionamida Ácido Paraminosalicílico	E Dlm Z lpm-Cln/Mpm Am (/S) Eto/Pto PAS

Fuente: Adaptado de WHO. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [5 de abril de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>

Notas:

- Imipenem-cilastatin están destinados para ser utilizados juntos.
- Capreomicina y Kanamicina no se recomiendan por el aumento del riesgo de fracaso del tratamiento y recaídas relacionadas con la duración de los esquemas.

Basados en esta nueva clasificación y soportados en la nueva evidencia científica de perfiles de seguridad y eficacia, la estructura de los nuevos esquemas terapéuticos recomendados combina al menos 4 medicamentos de la Tabla 18 (entre los cuales se deberán priorizar los 3 medicamentos de la Clase A). Si solo pueden ser utilizados 1 o 2 medicamentos de la Clase A, se deben incluir 2

²⁵⁹ WHO. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [5 de abril de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

medicamentos de la Clase B. Si no logran completarse 4 medicamentos con los de las Clases A y B, deben agregarse medicamentos de la Clase C para completarlo.

Para los nuevos esquemas se deben priorizar los medicamentos de administración oral e igualmente se debe tener en cuenta los medicamentos que fueron utilizados previamente en la persona afectada, el perfil de resistencia del lugar de procedencia y de residencia de la persona, los resultados de las PSF y las comorbilidades. Las dosis de los medicamentos de segunda línea se presentan en la tabla 33. (Ver página siguiente)

Tabla 33. Dosis diarias de medicamentos en los esquemas recomendados para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente y resistente a la rifampicina

Medicamento	Grupo de peso		
	Menos de 30 Kg	De 30 a 50 kg	Mayor a 50Kg
Levofloxacin	15-20mg/kg	750mg	1000mg
Moxifloxacin	400 mg	600 mg	800 mg
Bedaquilina*	400 mg diarios por las primeras 2 semanas luego 200 mg tres veces por semana hasta las 22 semanas.		
Linezolid*	600 mg		
Clofazimina	50 mg	100 mg	100 mg
Cicloserina	500 mg	500 mg	750 mg
Etambutol	800 mg	800 mg	1200 mg
Delamanid†	100 mg		
Pirazinamida	1000 mg	1400 mg	2000 mg
Isoniacida en altas dosis	300 mg	400 mg	600 mg
Etionamida	250 mg	500 mg	750 mg
Amikacina ††	15 - 20 mg por kilogramo de peso (máximo 1g)		

Fuente: Comité Nacional Asesor de Tuberculosis. Colombia.2019 y adaptado de WHO Consolidated Guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization. Suiza. 2019.

*En mayores de 18 años, preferiblemente; no usar en menores de 6 años.

¥ En mayores de 15 años

† En mayores de 3 años

†† En mayores de 18 años; control auditivo en todos los casos.

Se recomienda que los regímenes de tratamiento sean 100% orales. En el caso de la bedaquilina se debe suministrar solo por 6 meses.

La duración total del tratamiento largo para casos de tuberculosis MDR/RR será de 18 a 20 meses de tratamiento; sin embargo, podrá prolongarse hasta 15 o 17 meses después de la negativización del cultivo, según la evolución clínica de la enfermedad.

Teniendo en cuenta estas recomendaciones Colombia establece el siguiente esquema terapéutico largo para la tuberculosis MDR/RR para adultos y niños mayores de 6 años:

Esquema largo para tuberculosis MDR/RR para niños mayores de 6 años.

6 meses Lfx-Lzd-Bdq-Cfz —12 a14 meses Lfx-Lzd-Cfz

8 FEB 2020

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPT y se dictan otras disposiciones"

El delamanid solo puede ser utilizado en niños mayores de 3 años y la bedaquilina en mayores de 6 años. Por lo tanto, el anterior esquema puede ser utilizado solo en niños mayores de 6 años.

Esquema largo para tuberculosis MDR/RR para niños menores de 6 años

6 meses Lfx-Lzd-Cfz-Cs —12 a14 meses Lfx-Lzd-Cfz

Los medicamentos que se utilicen en esquemas para niños serán administrados preferiblemente en presentaciones dispersables según disponibilidad.

Las recomendaciones presentadas para la construcción de esquemas largos pueden ser extrapoladas de adultos a niños, considerando que los medicamentos del esquema han sido utilizados en pediatría con las precauciones propias de cada molécula. No obstante, teniendo en cuenta la escasa experiencia en el manejo de casos de tuberculosis farmacorresistente en niños y las limitaciones en el uso de los fármacos de segunda línea, por la edad y su toxicidad, **cada caso debe ser evaluado por expertos clínicos en neumología o infectología pediátrica y ser seguidos en un CERCET.**

f. Esquema corto para tuberculosis MDR/RR

El esquema corto solo está indicado en las personas afectadas por tuberculosis TBMDR o resistente a la rifampicina (TBRR) que no hayan sido tratados previamente con fármacos de segunda línea y en los cuales la resistencia a fluoroquinolonas y agentes inyectables de segunda línea se ha descartado. No estará indicado el esquema corto en las siguientes situaciones²⁶⁰:

- Resistencia confirmada o sospecha de ineficacia por lo menos a un medicamento del esquema acortado para TBMDR, excepto la resistencia a isoniacida.
- Exposición anterior de más de 1 (un) mes a un medicamento de segunda línea del régimen acortado para tuberculosis MDR (a menos que se confirme la sensibilidad a estos medicamentos).
- Se considera un criterio de exclusión para el esquema acortado, la exposición previa mayor de 1 (un) mes a una fluoroquinolona o un medicamento inyectable de segunda línea que no está en el esquema acortado pero que pueda generar resistencia cruzada. Sin embargo, si la resistencia a estos dos medicamentos ha sido excluida por una prueba de sensibilidad a fármacos (PSF) confiable, entonces el esquema acortado puede utilizarse.
- Intolerancia a uno o más medicamentos del esquema acortado para TBMDR o mayor riesgo de toxicidad (por ejemplo: interacciones medicamentosas y cardiotoxicidad).
- Embarazo.
- Enfermedad extrapulmonar en personas que viven con VIH.
- Tuberculosis diseminada, meníngea o del sistema nervioso central.

Otras consideraciones a tener en cuenta son^{261, 262}

- Se debe descartar resistencia a las fluoroquinolonas y a los inyectables antes de comenzar a

260 WHO. Frequently asked questions about the implementation of the new WHO recommendation on the use of the shorter MDR-TB regimen under programmatic conditions Version: 11 June 2016.

261 Adaptado de WHO. Frequently asked questions about the implementation of the new WHO recommendation on the use of the shorter MDR-TB regimen under programmatic conditions. Versión 20 de diciembre de 2016.

262 WHO. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [30 de noviembre de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

administrarlos.

- Se puede también considerar un criterio de exclusión, la resistencia a la pirazinamida en el inicio del tratamiento, cuando esta resistencia se determinó usando una PSF confiable.
- No se recomienda basar las decisiones de tratamiento en la PSF para etambutol o cualquier otro fármaco en el tratamiento, aparte de los mencionados, debido a la naturaleza no fiable de las pruebas.
- Se recomienda utilizar la moxifloxacina para todos los esquemas acortados de farmacoresistencia, en los que se indica agregar una fluoroquinolona.

Teniendo en cuenta estas recomendaciones Colombia establece el siguiente esquema terapéutico corto para la tuberculosis MDR/RR el cual será modificado a partir de nuevas recomendaciones que emita la OMS:

Esquema corto para tuberculosis MDR/RR

4-6 meses Am-Mfx ^{altas dosis} 263-Eto-Cfz-Z-H ^{altas dosis} -E — 5 meses Mfx ^{altas dosis} -Cfz-Z-E

En los niños menores de 5 años, paucibacilares y con pocas lesiones, en caso de seleccionar el esquema corto para el tratamiento de una tuberculosis MDR/RR, la recomendación es excluir la amikacina de este esquema, particularmente por el impacto de los efectos nocivos de los inyectables de segunda línea sobre la audición, por lo tanto, en caso de utilizar este medicamento se debe garantizar la vigilancia de la función auditiva. Todos los niños o niñas con tuberculosis MDR/RR deben ser evaluados y su esquema terapéutico ajustado en un CERCET.²⁶⁴

- **Consideraciones para la implementación de nuevos esquemas de tratamiento para TB MDR y TB RR con fármacos orales:**

Acorde a las recomendaciones emitidas por la OMS, 2019, los pacientes con TBMDR o TBRR, se podrían beneficiar con esquemas eficaces de tratamiento ya sean acortados o largos orales, implementados en condiciones programáticas y con los fármacos que define este lineamiento. (Ver tabla N°32).

En el caso de los pacientes con TBMDR o TBRR que nunca han recibido tratamiento de segunda línea (incluida la bedaquilina), que no muestran resistencia a las fluoroquinolonas y que no presentan tuberculosis diseminada ni tuberculosis extrapulmonar grave, la opción terapéutica que podría utilizarse es un esquema acortado oral que contenga bedaquilina, el cual deberá ser considerado a partir de las recomendaciones de la OMS 2020, para lo cual los casos deberán ser evaluados en un CERCET, velando por el desarrollo de condiciones de investigación operativa en aquellos esquemas diferentes a los contenidos en estos lineamientos.²⁶⁵

g. Tratamiento de casos de tuberculosis resistente a cualquier fluoroquinolona o a un medicamento inyectable de segunda línea y casos de tuberculosis XDR

La primera y más importante justificación para buscar un esquema estándar, está representada

263 Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, et al. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. EurRespir J 2017; 50: 1700648 <https://doi.org/10.1183/13993003.00648-2017>

264 Comité Nacional Asesor de Tuberculosis. Colombia. 14 de agosto de 2019

265 WHO. Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacoresistente ISBN: 978-92-75-32186-7 <https://apps.who.int/iris/>

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 16060227 DE

2020 PÁGINA 162 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

por el bajo éxito y las altas tasas de fracaso / muerte que se presentan actualmente en el tratamiento de los casos resistentes a cualquier fluoroquinolona o un medicamento inyectable de segunda línea y de los casos de TBXDR. Teniendo en cuenta las recomendaciones de la propuesta publicada en el *European Respiratory Journal* en el año 2017 y de la OMS del año 2019²⁶⁶ se adapta el siguiente esquema; no obstante, se debe evaluar cada caso en el CERCET para una mejor e individualización de casos según cada situación.

Esquema estandarizado para tuberculosis resistente a cualquier fluoroquinolona o a un medicamento inyectable de segunda línea y tuberculosis XDR

6 meses Lzd-Bdq-Cfz-Cs — 12 meses Lzd-Cfz-Cs

Requisitos básicos del esquema estandarizado para tuberculosis resistente a cualquier fluoroquinolona o a un medicamento inyectable de segunda línea y tuberculosis XDR

Este esquema debe satisfacer cuatro requerimientos básicos comunes a todos los esquemas antituberculosos:

- "Deben estar presentes al menos cuatro medicamentos nuevos (nunca usados)" (Caminero, et al. 2017).
- "Dos de ellos deben ser *medicamentos imprescindibles*, uno con una buena actividad bactericida y otro con una buena actividad esterilizante. Idealmente, ambos (o por lo menos el medicamento esterilizante) deberían darse durante todo el tiempo del tratamiento" (Caminero, et al. 2017).
- Los otros dos medicamentos tienen la función de proteger la acción de los medicamentos imprescindibles (Caminero, et al. 2017).
- "El tratamiento debe ser administrado por el tiempo suficiente para curar a la persona afectada y prevenir las recaídas. Algunos de los medicamentos con mayor actividad esterilizante (rifampicina, pirazinamida y, probablemente, moxifloxacina, levofloxacina, Linezolid, bedaquilina y delamanid) son potencialmente útiles para reducir la duración del tratamiento, aunque algunos de ellos no serán elegibles para este esquema". (Caminero, et al. 2017).

Composición del esquema y posibles alternativas (siempre y cuando estén disponibles en el país)

Para el esquema de tratamiento estandarizado que se propone y de acuerdo con la disponibilidad de medicamentos, los siguientes antibióticos son las opciones a tener en cuenta para incluir en el esquema:

- Linezolid (Lzd). Medicamento imprescindible para este esquema²⁶⁷
- Bedaquilina (Bdq). Medicamento potencialmente imprescindible²⁶⁸
- Clofazimina (Cfz). Medicamento imprescindible para este esquema²⁶⁹

²⁶⁶ WHO. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [5 de abril de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>

²⁶⁷ "Debe ser prescrito en una dosis de 600 mg/día, que puede reducirse a 300 mg/día (o 600 mg cada 2 días) si ocurren eventos adversos" (Caminero, et al. 2017).

²⁶⁸ "Algunos países pueden valorar el uso de delamanid en lugar de bedaquilina, ya que también tiene las características de un medicamento imprescindible" (Caminero, et al. 2017).

²⁶⁹ "Puede desempeñarse como un medicamento de apoyo. Si el paciente ha recibido previamente clofazimina en un esquema que fracasó (Tratamiento acortado para tuberculosis RR/MDR), este medicamento debe ser sustituido por Cicloserina (que solo desempeña el papel de un medicamento de apoyo)" (Caminero, et al. 2017).

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

- Carbapenémico: Meropenem (Mpm)^{270,271}. Debe ser administrado con amoxicilina/ácido clavulánico (Clav). Esta asociación requiere de dispositivos para aplicación parenteral. Se recomienda en su lugar adicionar Cicloserina (Cs) y pirazinamida (Z)²⁷²
- Además, es necesario reforzar y proteger los cuatro medicamentos mencionados con otros medicamentos²⁷³:
- Una fluoroquinolona²⁷⁴.
- Un inyectable de segunda línea diferente al utilizado antes en el tratamiento de tuberculosis MDR.²⁷⁵
- Altas dosis de isoniacida se podrían utilizar en los casos con resistencia de bajo nivel a este medicamento.

Duración del esquema propuesto

La duración total del esquema sería de mínimo 12 meses de tratamiento después de la conversión del cultivo. Si la baciloscopia y el cultivo siguen siendo positivos al final del sexto mes de tratamiento, se debe considerar fracaso del esquema y el caso debe ser reevaluado para someterse a un esquema individualizado. Es necesario que el equipo médico tratante y el CERCET determinen para cada caso la duración del tratamiento. En especial, si se considera una duración de la bedaquilina mayor a 6 meses.

Limitaciones y riesgos potenciales relacionados con el uso del esquema propuesto para los casos de tuberculosis con resistencia a cualquier fluoroquinolona o al menos un medicamento inyectable de segunda línea y tuberculosis XDR

"Lo ideal es prescribir el tratamiento basado en PSF (pruebas rápidas) para medicamentos de segunda línea. Sin embargo, este esquema tiene la característica de ser potencialmente eficaz en personas que están fallando en el esquema para tuberculosis MDR estandarizado o cuando se están esperando los resultados de las PSF de segunda línea. Como la eficacia potencial de este esquema se basa en fármacos como el Linezolid y la bedaquilina, se debe garantizar la capacidad de monitorear su posible toxicidad (especialmente el intervalo QTc, el hemograma y la agudeza visual y auditiva). Por último, pero no menos importante, es imprescindible que todas las drogas que componen el esquema estén disponibles en el país, que se monitoree su seguridad y su apropiado manejo, así como, que haya modelos de atención y apoyo centrados en el paciente para asegurar un adecuado seguimiento y cuidado de los pacientes que están recibiendo tratamiento" (Caminero, et al. 2017).

h. Esquemas terapéuticos recomendados para la infección tuberculosa latente

Los esquemas terapéuticos para la infección tuberculosa latente en Colombia, en personas

²⁷⁰ "Dado que los antibióticos carbapenémicos necesitan administrarse parenteralmente, el Delamanid es una opción potencial, aunque requiere monitoreo con electrocardiograma" (Caminero, et al. 2017) y es importante considerar la disponibilidad en el país.

²⁷¹ "Hay evidencia creciente de que puede desempeñarse como un medicamento imprescindible a futuro (Caminero, et al. 2017).

²⁷² Comité Luz Verde Regional de las Américas (rGLC) - OPS/OMS. Junio de 2019.

²⁷³ Existe frecuentemente resistencia cruzada a las fluoroquinolonas y medicamentos inyectables de segunda línea por lo cual se requiere demostrar la sensibilidad previamente mediante PSF con determinación de concentraciones mínimas. Comité Luz Verde Regional de las Américas (rGLC) - OPS/OMS. Junio de 2019.

²⁷⁴ "a) diferente a la utilizada en el tratamiento de TBMDR (por ejemplo, altas dosis de levofloxacina si moxifloxacina se utilizó previamente y viceversa). En caso de tuberculosis pre-XDR (resistente a cualquier fluoroquinolona o un medicamento inyectable de segunda línea – inclusión del MSPS) debida a resistencia a inyectables, la FQ jugaría un papel importante en el esquema. Aún en el caso de tuberculosis XDR, la FQ aún podría tener un papel importante, teniendo en cuenta que no hay resistencia cruzada completa entre las nuevas FQs. Si las pruebas demuestran resistencia a FQs, incluyendo altas concentraciones de moxifloxacina, esta FQ podría ser descontinuada. Cuando se utiliza moxifloxacina es necesario vigilar estrechamente el intervalo QTc (intervalo QT corregido) en el electrocardiograma, ya que el esquema incluye dos medicamentos que también prolongan el intervalo QT (bedaquilina y clofazimina), además de la posibilidad de utilizar delamanid" (Caminero, et al. 2017).

²⁷⁵ "En los casos de resistencia completa a los medicamentos inyectables, este medicamento no se podrá utilizar en el esquema" (Caminero, et al. 2017).

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

inmunocompetentes y con buena adherencia al tratamiento, será la isoniacida en monoterapia y para PVV isoniacida asociado a la rifapentina. Las dosis recomendadas de estos esquemas se presentan en la tabla 34.

Tabla 34. Dosis de medicamentos recomendados para los esquemas de tratamiento para la tuberculosis latente

Esquema	Duración	Dosis por Kg de peso	Frecuencia	Dosis máxima
Isoniacida en monoterapia	6 meses	Niños*: 10 mg (rango 7 -15mg) Adultos: 5mg	Diaria (auto administrada con seguimiento mensual)	300mg
Isoniacida más Rifapentina* (12 dosis)	3 meses	Isoniacida: Edad 2–11 años: 25 mg+ Edad ≥12años: 15mg Rifapentina: según peso corporal: 10.0–14.0 kg = 300 mg 14.1–25.0 kg = 450 mg 25.1–32.0 kg = 600 mg 32.1–50.0 kg = 750 mg > 50 kg = 900 mg	Semanal (Supervisada)	Isoniacida: 900 mg Rifapentina: 900 mg

Fuente: Adaptado de WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.

Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [29 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

* Colombia realiza la adquisición centralizada de la rifapentina con miras a que esta opción terapéutica esté disponible en el país. Inicialmente solo estará disponible para quimioprofilaxis en personas que viven con VIH.

¥ En niños con peso mayor de 30Kg, se utiliza dosis de adulto.

+ En niños que reciban tratamiento con isoniacida y que presenten desnutrición se recomienda la administración de piridoxina (vitamina B6) para evitar el riesgo de neuritis periférica.

La terapia preventiva con isoniacida no aumenta el riesgo de resistencia a la isoniacida, si se ha descartado tuberculosis activa; por lo tanto, esta consideración no debe constituirse en una barrera de acceso a la profilaxis^{276, 277, 278}.

En las personas que viven con VIH, puede administrarse como profilaxis el esquema rifapentina e isoniacida en administración semanal durante 3 meses, de manera supervisada, teniendo precaución con las posibles interacciones medicamentosas que se pueden dar cuando los pacientes están en tratamiento antirretroviral. De tal manera, su administración en conjunto con esquemas de TAR basados en efavirenz no requiere ajuste de dosis de la TAR y en aquellos

²⁷⁶ WHO. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. 2015. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137336/1/9789243548906_spa.pdf?ua=1

²⁷⁷ WHO HIV/AIDS Programme. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. London. June 2013. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85321/9789241505727-eng.pdf?sequence=1>

²⁷⁸ WHO. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Italy: WHO; 2011. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708-eng.pdf?sequence=1>

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

basados en raltegravir ha demostrado ser bien tolerada, pero **NO** debe administrarse de manera conjunta con inhibidores de proteasa o nevirapina y no se cuenta con evidencia para su administración conjunta con esquemas que contengan dolutegravir.²⁷⁹

En cada entrega del medicamento se debe verificar la adherencia a ambos tratamientos y ser manejados por la IPS del programa de VIH en conjunto con el Programa de Tuberculosis.²⁸⁰

En los niños y personas con inmunosupresión priorizadas para quimioprofilaxis, que sean contactos de una persona afectada por tuberculosis farmacorresistente, una vez descartada la enfermedad tuberculosa activa en ellos y, si la cepa del caso índice es sensible a las quinolonas, se recomienda dar profilaxis con levofloxacina por 6 meses, en las dosis y con el seguimiento indicado en los ítems superiores de este anexo²⁸¹.

²⁷⁹ World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [17 de mayo de 2019] Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>

²⁸⁰ World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [17 de mayo de 2019] Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>

²⁸¹ World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [17 de mayo de 2019] Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 000227 DE

2020 PÁGINA 166 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

ANEXO 5. Instrumento psicosocial para la identificación de factores de riesgo de no adherencia al tratamiento antituberculoso

El siguiente instrumento contribuye a caracterizar a las personas afectadas por tuberculosis e identificar los factores sociales y psicosociales de riesgo de no adherencia al tratamiento antituberculoso. Fue desarrollado en cooperación con FONAIDE, OPS/OMS, Ministerio de Salud y Protección Social, el programa especial de TDR (*Research and Training in Tropical Diseases*) y la Universidad de los Andes, con el apoyo del Fondo Mundial de lucha contra el SIDA, la tuberculosis y la malaria. Se aplicará una vez la persona sea diagnosticada o al inicio del tratamiento y podrá ser usado por las IPS o equipos de salud pública en el seguimiento a casos.

Es importante que quien aplica el instrumento se tome el tiempo para recoger la información con la mayor calidad posible. En las preguntas cerradas, debe marcar con una equis (X) la respuesta dada por la persona afectada por tuberculosis; en las preguntas abiertas debe llenar el campo con la información dada por la persona afectada.

Fecha de diligenciamiento: Día Mes Año

Instrumento aplicado por:

INFORMACIÓN PERSONAL

1. Nombre completo:

2. Número de identificación (N° ID):

3. ¿Cuál es su fecha de nacimiento? Día Mes Año

4. ¿Cuántos años cumplidos tiene?

5. ¿Es usted hombre o mujer? Hombre Mujer

6. Dirección:

7. Teléfono(s):

8. Municipio:

9. Departamento:

10. Barrio:

11. Vereda:

12. En la actualidad ¿Usted está?

Soltero(a)	Vive con su pareja pero no está casado(a)	Viado(a)
Casado(a)	Separado(a) o Divorciado(a)	

13. De acuerdo con su cultura, pueblo o rasgos físicos, usted es:

Indígena	Raíz del archipiélago de San Andrés, Providencia y Santa Catalina
Negro(a) o Mulato(a) (Afrodescendiente)	Palenquero(a) de San Basilio
Gilano(a) (ROM)	Ninguno de los anteriores

14. ¿Cuál es el último grado cursado?

15. Según la respuesta dada por el paciente, la persona que desarrolla la encuesta debe clasificar al paciente en alguno de los siguientes niveles educativos:

Ninguno	Secundaria completa
Primaria incompleta	Técnica/Tecnológica
Primaria completa	Educación superior
Secundaria incompleta	

16. ¿Cuántos hijos tiene?

17. ¿Se ha declarado o lo han declarado oficialmente víctima del conflicto armado en Colombia?

SI No

18. ¿Tiene usted casa por cárcel? SI No

19. Si el paciente se encuentra en una institución carcelaria marque la siguiente casilla:

20. ¿Hace usted parte de la población LGBTI? Aclarar que LGBTI corresponde a Lesbiana, Gay, Bisexual, Transsexual o Interssexual.

SI No

21. ¿Es usted habitante de calle?

SI No

22. ¿Qué describe mejor su estado laboral?

Empleado	Imposibilitado para trabajar por problemas de salud
Desempleado	Ata de casa
Pensionado	Estudiante
Trabaja por su cuenta con contrato	Otro ¿Cuál?
Trabaja por su cuenta sin contrato	

23. ¿Dónde le entregan el medicamento?

24. ¿Cuál centro de salud le realiza los controles médicos?

Continúe con la página siguiente

Copyright © 2006. Derechos reservados. Prohibida su reproducción total o parcial, así como su traducción y cualquier forma de explotación económica o similar.

Con el apoyo del Fondo Mundial de lucha contra el SIDA, la tuberculosis y la malaria

El Fondo Mundial

MINISALUD

Ministerio de Salud

Per American Health Organization

World Health Organization

TDR

For research on diseases of poverty

Universidad de los Andes

FONAI CC

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 000227 DE

2020 PÁGINA 167 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

INFORMACIÓN PERSONAL					
Sección para verificar los datos por parte del entrevistador Para llenar la sección siguiente, por favor consulte la fuente de información más confiable que tenga disponible en la que pueda verificar el régimen de aseguramiento y la EPS a la que pertenece el paciente.		31. Régimen de aseguramiento: Régimen contributivo ☐ Régimen subsidiado ☐ Régimen especial ☐ No asegurado ☐			
		32. EPS: 			
FACTORES PERSONALES					
25. En el último año, ¿ha usted consumido alguna droga como marihuana, cocaína, éxtasis, báscico, pegante o cualquier otra droga obtenida en la calle?	SI	NO	33. En el último año, ¿ha recibido tratamiento o terapia por psicopatía?	SI	NO
26. En el último año, ¿ha usted consumido o usado cualquier otra sustancia para drogarse?	SI	NO	34. Distinto a su familia, ¿le ha contado a alguien más que tiene tuberculosis?	SI	NO
27. En el último mes, ¿ha consumido alguna vez 5 o más tragos en un solo día?	SI	NO	35. ¿Estaría dispuesto a contar su experiencia en tuberculosis a un grupo de pacientes?	SI	NO
28. En el último año, ¿se ha sentido culpable por haber consumido alcohol?	SI	NO	36. ¿Tiene alguna otra enfermedad como diabetes, hipertensión, VIH, cáncer u otras, por la que necesite tomar medicamentos constantemente?	SI	NO
29. En los últimos 30 días, ¿ha fumado cigarrillo?	SI	NO	37. Si su respuesta es SI, ¿cuál?		
30. ¿Alguna vez ha tenido problemas para dejar de fumar?	SI	NO	38. ¿Tiene usted algún tipo de discapacidad?	SI	NO
31. En el último año, ¿ha estado en consulta por psicopatía?	SI	NO			
FACTORES FAMILIARES					
32. Después del diagnóstico de tuberculosis, ¿ha sentido rechazo por parte de sus familiares?	SI	NO	39. Si usted se quedara en casa, ¿tendría una persona de su familia o distinta de su familia que le brindara hospedaje?	SI	NO
33. ¿En caso de presentar dificultades podría contar con su familia?	SI	NO	40. ¿Ha recibido usted apoyo por parte de su familia ante las necesidades generadas por la tuberculosis?	SI	NO
FACTORES SOCIO ECONÓMICOS					
41. En cuál estrato socio-económico se encuentra su vivienda? 1 ☐ 4 ☐ 2 ☐ 5 ☐ 3 ☐ 6 ☐ No sabe/No responde			42. ¿Usted está encargado de sostener económicamente su familia?	SI	NO
			43. ¿Ha tenido problemas en el trabajo debido a la enfermedad o el tratamiento para tuberculosis?	SI	NO
			No aplica		
FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO					
44. ¿Sabe usted que en cualquier momento podrían aumentarle el tiempo de tratamiento a más de 6 meses?	SI	NO	47. Si a un paciente en tratamiento para tuberculosis se le quitan los síntomas de la enfermedad, ¿puede dejar de tomar el tratamiento?	SI	NO
45. Si le da un beso o tiene relaciones sexuales con una persona con tuberculosis, ¿se puede contagiar?	SI	NO	48. ¿Considera usted que el tratamiento lo va a curar?	SI	NO
46. ¿Considera que puede morir por tuberculosis si no recibe tratamiento?	SI	NO			
Las respuestas de la 49 a la 52 deben ser verificadas con la información que encuentre en la historia clínica del paciente.					
49. ¿Es la primera vez que recibe tratamiento para tuberculosis?	SI	NO	53. ¿Está recibiendo algún medicamento inyectable para tuberculosis?	SI	NO
50. ¿Alguna vez le han alargado el tiempo de tratamiento para tuberculosis?	SI	NO	54. ¿Usted ha tenido algún malestar por la forma de los medicamentos para tuberculosis?	SI	NO
51. ¿Alguna vez le han aumentado el número de medicamentos que consume para tuberculosis?	SI	NO			
FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD					
55. En el último mes, ¿ha habido tiempo de medicamentación para tuberculosis disponibles en el centro de salud o institución de salud?	SI	NO	58. Comparado con otros pacientes, ¿ siente usted que lo han tratado con menos amabilidad?	SI	NO
56. ¿Tiene dificultades para llegar a la institución de salud donde recibe el tratamiento para tuberculosis?	SI	NO	59. ¿Alguna vez el personal de salud que lo atiende le ha hablado de los malestares que pueden producir los medicamentos para tuberculosis?	SI	NO
57. ¿Ha tenido que esperar más de 30 minutos para la entrega de los medicamentos para tuberculosis?	SI	NO	60. ¿Considera usted que el personal de la institución de salud lo ha tratado con respeto y cordialidad?	SI	NO
58. ¿Puede usted escoger la hora en la que le entregan los medicamentos para tuberculosis?	SI	NO	61. ¿Se siente satisfecho con los servicios de salud que tiene?	SI	NO

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

ANEXO 6. Derechos y deberes de las personas afectadas por la tuberculosis

A continuación, se presenta el articulado de la declaración sobre los derechos de las personas afectadas por la tuberculosis la cual se adopta para Colombia.²⁸²

Capítulo 1. Disposiciones generales

Artículo 1. Definiciones. Esta Declaración utiliza las siguientes definiciones²⁸³:

- **Atención médica para la tuberculosis:** se refiere a la atención integral, con todos los bienes y servicios de salud de mayor efectividad y de alta calidad, asociada con prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección y la enfermedad tuberculosa, incluida la tuberculosis pulmonar, extrapulmonar, susceptible a fármacos y farmacorresistente, con los efectos secundarios menos perjudiciales, incluyendo, pero sin limitarse a, diagnósticos, medicamentos, terapia y otros servicios de apoyo psicosocial, hospitalización a largo plazo y atención continua por discapacidad parcial o permanente, cuando sea necesario, atención comunitaria, atención paliativa en estados terminales, monitoreo y control de sucesos adversos durante el tratamiento y otras intervenciones y dispositivos terapéuticos, incluida la atención de emergencia, durante todo el curso de la infección o enfermedad, y cubriendo toda la expectativa de vida de las personas que requieren cuidados permanentes; proporcionada por profesionales de la salud capacitados, y brindada de una manera respetuosa, digna, sensible a los aspectos culturales, no discriminatoria, sin coerción ni estigmatización.
- **Persona afectada por la tuberculosis:** se refiere a cualquier persona con tuberculosis o que haya tenido tuberculosis previamente, así como a sus cuidadores y familiares inmediatos, y miembros de las poblaciones clave y vulnerables a la tuberculosis, tales como niños, niñas, profesionales de la salud, pueblos indígenas, personas que viven con VIH, personas que consumen drogas, presos, mineros, poblaciones móviles y migrantes, mujeres, y poblaciones pobres de las zonas urbanas y rurales.
- **Tuberculosis:** se refiere a todas las formas de enfermedad tuberculosa, incluida la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, la tuberculosis sensible a los fármacos y todos los tipos tuberculosis resistente a los fármacos.

Capítulo 2. Derechos de las personas afectadas por la tuberculosis.

Artículo 2. Derecho a la vida. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene el derecho inherente a la vida.

Artículo 3. Derecho a la dignidad. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a ser tratada con dignidad y respeto.

Artículo 4. Derecho al máximo nivel alcanzable de salud física y mental (derecho a la salud). Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a disfrutar del máximo nivel alcanzable

²⁸² Publicado en mayo de 2019. Disponible en:

<http://www.stoptb.org/assets/documents/communities/FINAL%20Declaration%20on%20the%20Right%20of%20People%20Affected%20by%20TB%2013.05.2019.pdf> [18 de julio de 2019]. Para contactar a TBpeople: [facebook.com/tbpeople](https://www.facebook.com/tbpeople); [twitter@realTBpeople](https://twitter.com/realTBpeople); info@tbpeople.org.uk. Para contactar a: Stop TB Partnership: [facebook.com/StopTBPartnership](https://www.facebook.com/StopTBPartnership); [instagram.com/stoptb](https://www.instagram.com/stoptb); [twitter@StopTB](https://twitter.com/StopTB); www.stoptb.org.

communications@stoptb.org. La Declaración de los derechos de las personas afectadas por la tuberculosis es, en parte, posible gracias al apoyo del pueblo estadounidense a través de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID).

²⁸³ Este texto debe leerse en correspondencia con el artículo 10 de la Ley 1751 de 2015, relativo a los derechos y deberes de las personas frente al sistema de salud.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

de salud física y mental.

Artículo 5. Derecho a la protección contra la tortura y otros tratos o penas crueles, inhumanas o degradantes. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a no ser torturado y sujeto a otros tratos o penas o castigos crueles, inhumanos o degradantes.

Artículo 6. Derecho a la igualdad y a no ser objeto de discriminación. Toda persona afectada por la tuberculosis es igual ante la ley y tiene derecho, sin discriminación alguna, a igual protección de la ley y a no ser objeto de cualquier tipo de discriminación por ningún motivo, tales como edad, nacimiento, color, cultura, condición de ciudadanía, discapacidad, origen étnico, situación económica, identidad de género, idioma, condición jurídica, opinión política o de cualquier otra índole, presencia de otras enfermedades, origen nacional o social, raza, religión, sexo, orientación sexual o cualquier otra condición.

Artículo 7. Derecho a la libertad y seguridad de la persona. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a la libertad y la seguridad. Ninguna persona con tuberculosis será privada de su libertad, salvo por los motivos previstos en y de conformidad con el procedimiento establecido por la ley. Toda persona afectada por la tuberculosis privada de su libertad debe ser tratada humanamente y con el debido respeto a su dignidad inherente.

Artículo 8. Libertad de movimiento. Toda persona afectada por la tuberculosis que esté legalmente dentro del territorio de un Estado tiene derecho a libertad de movimiento y a libertad de elegir su residencia. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene la libertad de salir de cualquier país, incluido el suyo. Los derechos mencionados anteriormente no pueden estar sujetos a ninguna restricción, excepto aquellas que están previstas en la ley, y sean necesarias para proteger la seguridad nacional, el orden público, la salud pública o la moral o los derechos y libertades de los demás, y sean consistentes con los derechos reconocidos en tratados internacionales de derechos humanos, incluyendo el derecho a la libertad y seguridad de la persona establecido en el artículo 7 de esta Declaración.

Artículo 9. Derecho a la privacidad y a la vida familiar. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a no estar sujeta a intromisiones arbitrarias o ilegales en su vida privada, familia, domicilio o correspondencia, ni a ataques ilegales contra su honor y reputación. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a la protección de la ley contra tales intromisiones o ataques.

Artículo 10. Derecho de confidencialidad. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a la confidencialidad en su información y datos personales de salud.

Artículo 11. Derecho de información. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a buscar, recibir y aportar información.

Artículo 12. Derecho al consentimiento informado. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho al consentimiento informado.

Artículo 13. Derecho a la educación. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a la educación.

Artículo 14. Derecho al trabajo. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a trabajar, y ninguna persona con tuberculosis debe ser sometida a esclavitud o servidumbre, ni sometida a trabajo forzoso u obligatorio.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Artículo 15. Derecho a una alimentación adecuada. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a una alimentación adecuada y a no padecer hambre y desnutrición.

Artículo 16. Derecho a la vivienda. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a una vivienda adecuada.

Artículo 17. Derecho al agua y al saneamiento. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho al agua y al saneamiento.

Artículo 18. Derecho a la seguridad social. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a seguridad social y a seguro social, hasta en caso de desempleo, discapacidad, vejez u otra circunstancia de pérdida de medios de subsistencia por razones fuera de su control.

Artículo 19. Derecho a la libertad de expresión. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a la libertad de expresión.

Artículo 20. Derecho a la libertad de reunión y asociación. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a libertad de reunión y asociación pacífica y con otras personas.

Artículo 21. Derecho de participación. Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a participar en los asuntos públicos, directamente o a través de sus organizaciones y/o representantes elegidos libremente.

Artículo 22. Derecho a la justicia y al debido proceso. Toda persona afectada por la tuberculosis acusada de un delito administrativo o penal tiene derecho a una audiencia pública y justa, sin demoras injustificadas, por un tribunal competente, independiente e imparcial establecido conforme a la ley, y a un recurso efectivo y oportuno cuando se violen sus derechos.

Artículo 23. Derecho a disfrutar de los beneficios del avance científico (derecho a la ciencia). Toda persona afectada por la tuberculosis tiene derecho a disfrutar de los beneficios del avance científico y su aplicación.

Capítulo 3. Obligaciones y responsabilidades.

Artículo 24. Obligaciones del Estado en virtud de las normas internacionales y regionales de derechos humanos. Los estados tienen obligaciones legales establecidas en las normas internacionales y regionales de derechos humanos para respetar, proteger y cumplir los derechos humanos de las personas afectadas por la tuberculosis, incluyendo los derechos consagrados en esta Declaración.

Artículo 25. Responsabilidades de los agentes no estatales según las normas internacionales y regionales de derechos humanos. Los agentes no estatales, incluyendo todo tipo de empresas comerciales, tales como los proveedores de atención médica privados, las compañías privadas de seguros médicos, las compañías farmacéuticas y de diagnóstico, y otros, tienen la responsabilidad de respetar los derechos humanos de las personas afectadas por la tuberculosis, inclusive los derechos consagrados en esta Declaración. Estos agentes no estatales deben evitar infringir los derechos humanos de las personas afectadas por la tuberculosis y deben atender cualquier impacto adverso sobre derechos humanos que perjudique a las personas afectadas por la tuberculosis con la que estén involucrados.

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

Deberes de las personas afectadas por tuberculosis y de sus familias

La prevención y el control efectivo de la tuberculosis requieren de la participación de las personas afectadas por esta enfermedad²⁸⁴, mediante el cumplimiento de los siguientes deberes con ellos mismos y su comunidad.

1. Intercambiar información

- La responsabilidad de proporcionar a su proveedor del cuidado de salud, tanta información como sea posible acerca de su estado de salud actual, las enfermedades pasadas, alergias y otros detalles pertinentes
- La responsabilidad de proporcionar información acerca de los contactos con su familia inmediata, amigos u otros que quizás sean vulnerables a la tuberculosis que puedan haber sido infectados por contacto estrecho.

2. Seguir el tratamiento

- La responsabilidad de seguir el plan de tratamiento prescrito y acortado, y a cumplir a conciencia con las instrucciones recibidas para proteger la salud del individuo y de las otras personas.
- La responsabilidad de informar a su proveedor del cuidado de la salud de cualquier dificultad o problemas en la continuidad del tratamiento, o si cualquier parte del tratamiento no se comprende claramente.
- La responsabilidad de la familia de brindar soporte emocional, psicológico y social para mejorar la condición física, mental y espiritual de la persona afectada por tuberculosis, que permita fortalecer la adherencia al tratamiento.

3. Contribuir a la salud comunitaria

- La responsabilidad de contribuir al bienestar de la comunidad a alentar a otros a buscar asistencia médica si presentan los síntomas de la tuberculosis.
- La responsabilidad de mostrar consideración por los derechos de otras personas afectadas por la enfermedad y de proveedores de servicios de salud y la comprensión de la problemática de la tuberculosis aportando a la comunidad su control.

4. Solidaridad

- La responsabilidad moral de mostrar solidaridad con otras personas afectadas por la enfermedad, marchando juntos a la curación.
- La responsabilidad moral de compartir información y los conocimientos obtenidos durante el tratamiento y de compartir esta experiencia con otros miembros de la comunidad haciendo la concientización y toma de poder por una problemática de interés común.

²⁸⁴ Tomado y adaptado de: Ministerio de Salud y Protección Social. Guía para el diseño, implementación monitoreo y evaluación de la estrategia de Abogacía Comunicación y Movilización Social para el Programa de Tuberculosis en Colombia año 2012. Disponible en: <https://es.slideshare.net/scaneando/gua-de-abogaca-comunicacin-y-movilizacion-social-para-tuberculosis> [18 de julio de 2019]

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

ANEXO 7.Recomendaciones para el hogar

Para prevenir la propagación de la tuberculosis en el hogar, las personas afectadas deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones²⁸⁵:

- No es necesario separar los cubiertos u otros utensilios personales, ya que la tuberculosis no se transmite por compartir alimentos o por la saliva. Es suficiente un adecuado lavado con agua y jabón.
- Se recomienda mantener limpias las superficies al interior de la vivienda, evitando toser o estornudar sin taparse la boca.
- Se deben restringir las visitas a personas menores de 5 años, personas que vivan con el VIH, diabéticos o que tengan otras inmunodepresiones, durante los primeros 15 días de iniciado el tratamiento.
- El dormitorio en lo posible debe ser ventilado con acceso a la luz del sol, con ventanas amplias que permitan que el aire circule.
- Debe cubrirse la boca y la nariz con un pañuelo desechable o con el antebrazo al toser o estornudar.
- Puede toser sobre un papel desechable: papel higiénico, servilletas o pañuelos. El catarro que se produce al toser debe recogerse en el papel desechable y colocarse en una bolsa de plástico, cerrarla y eliminarla en la basura del hogar.
- Debe lavarse las manos después de toser o expectorar.
- Se recomienda el uso de mascarilla desechable que cubra la boca y nariz de la persona afectada por tuberculosis los primeros quince días si es una tuberculosis pulmonar.
- Se debe evitar fumar. El cigarrillo no causa tuberculosis, pero sí favorece el desarrollo de la enfermedad y puede complicarla.
- Se debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante todo el tratamiento.
- La alimentación debe ser adecuada en horarios, cantidad y calidad.
- Los familiares, amigos y compañeros de trabajo deben apoyar el tratamiento y seguimiento para facilitar la adherencia al tratamiento.

²⁸⁵ Adaptado de: OPS/OMS Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Guía Nacional para el manejo de la tuberculosis. Servicios de Salud locales, distritales, regionales y Unidades de Salud de la Familia. Paraguay, marzo 2018. Disponible en: https://www.paho.org/par/index.php?option=com_docman&view=document&layout=default&alias=576-guia-nacional-para-el-manejo-de-la-tuberculosis-2017&category_slug=publicaciones-con-contrapartes&Itemid=23

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 000227 DE

2020 PÁGINA 173 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

ANEXO 8.Recomendaciones para la persona afectada

- La tuberculosis es una enfermedad que tiene cura con antibióticos que le prescribirá su médico tratante, para lo cual debe tomar los medicamentos tal y como se lo ha indicado el personal de salud.
- El tratamiento de la tuberculosis disminuye significativamente el riesgo de transmisión de la enfermedad a sus contactos más cercanos tales como familiares, amigos, compañeros de trabajo.
- No deje de tomar ninguna dosis, si omitió alguna por algún motivo infórmelo al personal de salud.
- Los exámenes para el diagnóstico de la tuberculosis, las citas de control, y los medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis sensible y resistente son gratuitos y no le pueden ser cobrados.
- En caso de que presente algún síntoma relacionado con la toma de los medicamentos tales como: molestias gástricas, rasquiña, vómito, coloración amarilla en la piel, infórmelo de inmediato al personal de salud. No deberá suspender el tratamiento hasta tanto el médico no evalúe su caso.
- Se espera que a partir del inicio de tratamiento disminuyan los síntomas de tos, fiebre, sudoración en las noches, no obstante, no deberá abandonar la medicación dado a que para curar la tuberculosis se requiere tratar la enfermedad entre 6 a 9 meses según indicación de su médico.
- Deberá tomar el tratamiento una hora después de comidas principales como el desayuno o almuerzo, siempre a una misma hora e ingeridas con abundante agua.
- Se recomienda mantener una alimentación rica en proteínas, frutas y verduras, evitar el consumo de grasas.
- Asistir a los controles médicos, de enfermería, psicología, nutrición u otros que hayan sido indicados por el personal de salud, hasta la finalización del tratamiento e incluso posterior si así es necesario.
- Si en su casa vive con niños menores de 15 años, adultos mayores o personas con alguna enfermedad que disminuya las defensas tales como VIH, cáncer, diabetes, solicite su valoración para descartar el riesgo de que hayan adquirido la infección.
- Nunca dude en preguntar cualquier novedad o situación al personal de salud.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 100002273 DE 2020

2020 PÁGINA 174 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

ANEXO 9 Códigos CUPS

Código	DESCRIPCIÓN	COBERTURA
86.0.2.05	TUBERCULINA PRUEBA [DE MANTOUX]	UPC
87.1.1.21	RADIOGRAFÍA DE TÓRAX (P.A. O A.P. Y LATERAL, DECÚBITO LATERAL, OBLICUAS O LATERAL)	UPC
90.1.0.07	Mycobacterium PRUEBAS DE SENSIBILIDAD	UPC
90.1.1.01	BACILOSCOPIA COLORACIÓN ÁCIDO ALCOHOL-RESISTENTE [ZIEHL-NEELSEN]	UPC
90.1.1.02	COLORACIÓN ÁCIDO ALCOHOL RESISTENTE MODIFICADA Y LECTURA	UPC
90.1.1.11	BACILOSCOPIA COLORACIÓN ÁCIDO ALCOHOL RESISTENTE [ZIEHL-NEELSEN] LECTURA SERIADA TRES MUESTRAS	UPC
90.1.2.06	COPROCULTIVO	UPC
90.1.2.14	CULTIVO PARA MICOBACTERIAS EN MÉDULA ÓSEA	UPC
90.1.2.26	HEMOCULTIVO LISIS CENTRIFUGACIÓN	UPC
90.1.2.29	MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS CULTIVO	UPC
90.1.2.30	Mycobacterium tuberculosis CULTIVO	UPC
90.1.3.13	Mycobacterium IDENTIFICACIÓN	UPC
90.3.4.01	ADENOSIN DEAMINASA [ADA]	UPC
90.6.0.32	Mycobacterium tuberculosis ANTICUERPOS SEMIAUTOMATIZADO O AUTOMATIZADO	MIPRES
90.6.3.03	ANTÍGENOS BACTERIANOS MANUAL O SEMIAUTOMATIZADO	UPC
90.6.8.48	INTERFERÓN GAMMA [GAMMAINTERFERÓN]	MIPRES
90.8.8.25	Mycobacterium tuberculosis IDENTIFICACIÓN REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA	UPC
90.8.8.26	Mycobacterium no tuberculoso IDENTIFICACIÓN REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA	UPC
90.8.8.46	Mycobacterium tuberculosis PRUEBAS DE SENSIBILIDAD POR REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA	UPC

Fuente: Resolución 3495 de 2019 o aquellas que la sustituyan o modifiquen.

*En caso de requerirse, el asegurador debe garantizarlo y el prestador lo formulará por MIPRES o por el procedimiento que se defina para tal efecto.

20 FEB 2020

RESOLUCIÓN NÚMERO 00002275 DE 2020

PÁGINA 175 DE 175

Continuación resolución "Por medio del cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis – PNPCT y se dictan otras disposiciones"

ELABORACIÓN Y FACILITACIÓN

Iván Dario González Ortiz

Ministro de Salud y Protección Social. (E)
Viceministro de Salud Pública y prestación de servicios.

Aida Milena Gutiérrez Álvarez

Directora de Promoción y Prevención

Claudia Milena Cuéllar Segura

Subdirectora de Enfermedades Transmisibles

Julián Trujillo Trujillo

Coordinador Grupo Emergentes Remergentes y desatendidas

Equipo técnico.

Ivet del Carmen Pernet Bolaño

Julián Trujillo Trujillo

Óscar Andrés Cruz Martínez

Mónica Patricia Meza Cárdenas

Santiago Elías Fadul Pérez (en comisión de servicios en el Ministerio de Salud y Protección Social)

Colaboradores del Ministerio de Salud y Protección Social

Cielo Yaneth Ríos Hincapié, Profesional Especializado ITS/VIH – Sida, Dirección de Promoción y Prevención.

Adriana Betancourt Salamanca, Contratista. Subdirección de Enfermedades Transmisibles

Grupo de Gestión Integrada de Enfermedades Emergentes, Reemergentes y Desatendidas, Subdirección de Enfermedades Transmisibles. Dirección de Promoción y Prevención.

Colaboradores externos

Jairo Enrique Pérez Franco – Representante Comité Asesor Nacional desde la Asociación Colombiana de Infectología.

Claudia Regina Llerena Polo - Coordinadora Grupo de Micobacterias – Instituto Nacional de Salud.

Carlos Arturo Torres Duque - Fundación Neumológica Colombiana – Universidad de la Sabana.

Ernesto Martínez Buitrago – Asociación Colombiana de Infectología.

Esther Rocío Barrero Barreto – Infectóloga pediatra - Hospital Santa Clara, Bogotá.

Guido Chaves Montagno – Liga Antituberculosa Colombiana y de Enfermedades Respiratorias.

Magnolia Arango Loboguerrero - Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Universidad Nacional de Colombia.

Marcela Calle Páez - Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Universidad El Bosque.

Regina Victoria Plaza Rivera – Universidad del Cauca.

Sandra Patricia Escandón Moncaleano – Integrante de la Coalición de Tuberculosis de las Américas y del Frente Parlamentario Regional de Tuberculosis en Latinoamérica.

Equipo Consultivo

Instituto Nacional de Salud. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo; Dirección de Redes en Salud Pública -Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia.

Comité Asesor Nacional de Tuberculosis – sesión del 02 de mayo de 2018.

Comité Asesor Nacional de Tuberculosis – sesión del 14 de agosto de 2019.

Comité Asesor Nacional de Tuberculosis – sesión del 15 de octubre de 2019.

Comité Luz Verde Regional de las Américas (rGLC) – OPS/OMS.

Organización Panamericana de la Salud – OPS/OMS.

Participantes en la consulta pública – 15 al 30 de septiembre de 2019.

Citación:

Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento técnico operativo del Programa Nacional de Tuberculosis. Dirección de Promoción y Prevención. Subdirección de Enfermedades Transmisibles. Bogotá DC. Año 2020.

Resultado General -2024-08-06→4:00:30 PM

Tipo Identificación	Nro. Identificación	Primer Nombre	Segundo Nombre	Primer Apellido	Segundo Apellido	Estado Identificación:	Detalles
CC	10015193	JOSE	LUIS	BLANCO	MOSQUERA	Vigente	Ver

De conformidad con los artículos 100 y 101 del Decreto Ley 2106 de 2019, una vez revisadas las bases de datos del Registro Único Nacional de Talento Humano en Salud se constató que el (la) señor(a) JOSE LUIS BLANCO MOSQUERA identificado(a) con CC 10015193 registra La siguiente información:

2024-08-06→4:00:30 PM

Información Académica

Tipo Programa	Origen Obtención Título	Profesión u Ocupación	Fecha inicio ejercer Acto Administrativo	Acto Administrativo	Entidad Reportadora
ESP	Local	ESPECIALIZACION EN NEUMOLOGIA	2015-03-05	27437	COLEGIO MEDICO COLOMBIANO
UNV	Local	MEDICINA	1998-12-17	762929	COLEGIO MEDICO COLOMBIANO
ESP	Local	ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA	2014-02-03	27436	COLEGIO MEDICO COLOMBIANO

Datos SSO

Tipo Prestación	Tipo Lugar Prestación	Lugar Prestación	Fecha Inicio	Fecha Fin	Modalidad Prestación	Programa Prestación	Entidad Reportadora
Presto SSO	Local	COLOMBIA VALLE DEL CAUCA BUENAVENTURA	1997-11-29	1998-11-29	Prestación de Servicios Profesionales de Salud en IPS Habilitada	Medicina	COLEGIO MEDICO COLOMBIANO

La información dispuesta se encuentra en proceso de actualización de conformidad con lo señalado por el Ministerio de Salud y Protección Social. El talento humano en salud puede continuar ejerciendo su profesión u ocupación del área de la salud, presentando los documentos que acreditaron el cumplimiento de los requisitos que se encontraban vigentes (Resolución de autorización de ejercicio en todo el territorio nacional, expedida por este Ministerio o por una Secretaría de Salud, y según la profesión, tarjeta profesional, matrícula profesional, etc.). Registro Único Nacional del Talento Humano en Salud (ReTHUS).



SEOM—GECOD clinical guideline for unknown primary cancer (2021)

Ferrán Losa¹ · Isaura Fernández² · Olatz Etxaniz³ · Alejandra Giménez⁴ · Paula Gomila⁵ · Lara Iglesias⁶ · Federico Longo⁷ · Esteban Nogales⁸ · Antonio Sánchez⁹ · Gemma Soler¹⁰

Accepted: 9 February 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Cancer of unknown primary site (CUP) is defined as a heterogeneous group of tumors that appear as metastases, and of which standard diagnostic work-up fails to identify the origin. It is considered a separate entity with a specific biology, and nowadays molecular characteristics and the determination of actionable mutations may be important in a significant group of patients. In this guide, we summarize the diagnostic, therapeutic, and possible new developments in molecular medicine that may help us in the management of this unique disease entity.

Keywords Cancer · Unknown primary site · Diagnosis · Treatment

Introduction

Cancer of unknown origin (CUP) represents a heterogeneous group of tumors with a histologically confirmed diagnosis of cancer, which originates as metastatic disease, and of which, after a systematic search for the primary tumor, including

at least clinical history, physical examination, blood tests and biochemistry, along with computed thoraco-abdominal tomography (CT), the origin of the primary tumor is not found.

Currently CUP represents between 3–5% of diagnosed tumors, being approximately the tenth most frequent tumor in incidence.

Ferrán Losa and Isaura Fernández participated equally as coordinators. Olatz Etxaniz, Alejandra Giménez, Paula Gomila, Lara Iglesias, Federico Longo, Esteban Nogales, Antonio Sánchez and Gemma Soler authors participated equally.

✉ Ferrán Losa
ferran.loso@sanitatintegral.org

Isaura Fernández
isaura.fernandez.perez@sergas.es

Olatz Etxaniz
oetxaniz@iconcologia.net

Alejandra Giménez
sandragimenezortiz@yahoo.es

Paula Gomila
pgomila@salud.aragon.es

Lara Iglesias
Laracarmen.iglesias@salud.madrid.org

Federico Longo
fedelongomunoz@hotmail.com

Esteban Nogales
esteban.nogales@gmail.com

Antonio Sánchez
acsr71@hotmail.com

Gemma Soler
gsoler@iconcologia.net

¹ Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi-ICO Hospitalet, Barcelona, Spain

² Hospital Álvaro Cunqueiro-IIGS, Vigo, Spain

³ Hospital Germans Trias i Pujol -ICO Badalona, Barcelona, Spain

⁴ Hospital Lluís Alcanyes de Xàtiva, Valencia, Spain

⁵ Hospital Miguel Servet (Zaragoza)/H. de Barbastro, Spain

⁶ Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

⁷ Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERONC, Madrid, Spain

⁸ Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain

⁹ Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain

¹⁰ Hospital Durán i Reynals-ICO Hospitalet, Barcelona, Spain

Given the poor prognosis of cancer of unknown origin, it is necessary to optimize diagnosis and knowledge of the potential molecular pathways involved, in order to establish therapeutic strategies, and clinical trials are currently underway to explore these pathways.

Metodology

This guideline has been developed with the consensus of ten oncologists highly experienced in the diagnosis and treatment of CUP, and members of the Spanish Research Group on Cancer of Unknown Origin (GECOD) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM).

In order to assign the levels of evidence and the grade of recommendation for the different states of this treatment guideline, The Infectious Diseases Society of America-US Public Health Service Grading System for ranking Recommendations in Clinical Guidelines have been followed [1].

Epidemiology. biological background and proportional distribution according to occult primary site

CUP accounted for 3–5% of all diagnosed cancer in the historical series but in recent publications its incidence seems to decline. The CUP incidence is influenced by the non-existence of international consensus on the definition, classifications and registration of CUP. There is a lack of a diagnostic process record for these patients [2].

There is no gender difference, and the average age of presentation is 60. Among individuals older than 60 years of age, the incidence-rate for CUP in the digestive tract has increased markedly [2].

Little is understood about the disease pathogenesis and biology. Two predominant theories exist:

- Parallel progression model: CUP tumors are metastatic tumors that have arisen from an undetectable or regressed primary lesion. The dissemination of primary tumor cells is an early event where subsequent clonal evolution of the metastasis is distinctly different from that of the primary tumor.
- No primary tumor exists: CUP is a single metastatic entity. Metastasis occurs without parallel progression, with the tumor microenvironment selectively favoring the outgrowth of tumor cells at the metastatic site, while it avoids the growth of these genetically identical cells at the primary site [3].

The process that generates CUP is driven by multiple interdependent alterations in cell behavior, including

chromosomal alterations, self-sufficiency in growth signals, resistance to growth-inhibitory signals, reprogramming of energy metabolism, evasion of apoptosis, limitless replicative potential, sustained angiogenesis, tissue invasion and metastasis and evasion from immune destruction [4].

Prognosis. Subsets of patients. Prognostic groups

The prognosis of patients with CUP is generally poor, since by definition they are aggressive cancers that are metastatic at their onset. However, a correct diagnosis can identify a subgroup of patients around 20% with a more favorable prognosis, in whom a greater benefit can be expected when treated with a suitable treatment.

This group of patients (Table 1), called favorable prognosis, should be treated similarly to known equivalent primary tumors with metastatic spread, and may achieve long-term control of metastatic spread in 30–60% of cases [5].

Unfortunately, most patients with CUP do not belong to these specific subgroups. Eighty percent of all patients diagnosed with CUP have a poor response to treatment and a poor prognosis, with a median overall survival of six months [6].

The prognosis of CUP is classified primarily by performance status and serum lactate dehydrogenase (LDH) level. Those with a good performance status (0–1) and a normal LDH value have a median overall survival of 12 months. Those with one or both prognostic factors have a median overall survival of only 4 months [7].

Other factors predictive of a poor outcome are: male sex, high comorbidity, age over 64 years, smoking history of more than 10 pack-years, weight loss, lymphopenia, low serum albumin concentrations and high alkaline phosphatase concentrations [8].

Table 1 Favorable Prognosis Group

Adenocarcinoma with a molecular profile or IHC of colon cancer (CK20+, CK7-, CDX2+)
Poorly differentiated carcinoma with midline nodal distribution in men
Squamous cell carcinoma with head and neck lymph node involvement
Papillary adenocarcinoma of the peritoneal cavity in women
Adenocarcinoma involving only axillary lymph nodes in women
Blastic bone metastases and elevated PSA in men
Neuroendocrine carcinomas of unknown primary site
Squamous carcinoma in isolated inguinal nodes
Single or potentially resectable metastases

Table 2 Diagnosis workup in CUP

Assessment	Patient subset
Complete clinical history and physical examination, include head and neck and rectal examination CBC, LDH, and serum markers CT thorax, abdomen, and pelvis	All patients
Serum tumor markers	
AFP, BHCG	Midline presentation
PSA	Men with adenocarcinoma and bone metastasis
CA 125	Women with peritoneal adenocarcinoma
Mammography	All women
Breast MRI	Women with axillary adenocarcinoma
PET/CT	Selected cases: Cervical squamous cell carcinoma If radical treatment is possible Sign/symptom/IHC oriented
Endoscopy	Neuroendocrine tumor CUP
Octreoscan and chromogranin A	

CBC Complete blood count, *LDH* Lactate dehydrogenase, *CT* Computed tomography, *MRI* magnetic resonance imaging, *PSA* Prostate-specific antigen, *PET/CT* Positron-emission tomography, *IHC* Immunohistochemistry, *AFP* Serum α -fetoprotein, *BHCG* human chorionic gonadotropin, *CA 125* cancer antigen 125

Diagnostic workup

The diagnostic process in patients with CUP seeks to identify subgroups that can benefit from a specific therapeutic procedure, avoiding prolonged, expensive diagnostic processes of scant therapeutic benefit for the patient [9]. The diagnosis workup is summarized in the Table 2.

Anamnesis and physical examination

The primary clinical work-up includes complete medical history with attention to toxic habits, medical and surgical history, previous diseases, or a family history of neoplasms. Physical examination must include head and neck and rectal examination, testes in males, and pelvic/gynecologic and breast examination in women [10].

Laboratory

These consist of complete blood count, liver and kidney function tests, electrolytes (including calcium), and LDH, since they represent important prognostic factors.

- Serum tumor markers: serum tumor markers are often elevated in a non-specific manner in patients with CUP, consequently their measurement offers no diagnostic or prognostic assistance. Exceptions are determination of serum PSA in male patients with bone metastasis, so as to exclude occult metastatic prostate cancer, germ cell tumor markers (α FP, β HCG) in patients with midline disease, serum α FP in liver-dominant disease, so as to exclude hepatocellular cancer, and CA125 in women with peritoneal involvement.

Radiological examinations and complementary tests to identify the primary in cases of CUP include

Computed tomography (CT) thoraco-abdominal-pelvic is customary since, in addition to attempting to detect the primary, it serves as an extension study and can locate lesions that can be biopsied [11].

Mammography should be performed in cases of adenocarcinoma in women.

Positron emission tomography (PET) CT remains to be fully evaluated in large-scale prospective studies. Currently, as it is more effective in detecting additional metastases rather than the hidden primary, it should be used when radical therapy is contemplated for localized CUP: cervical head/neck nodes, axillary adenopathy and single metastatic lesions [12, 13].

Examinations to be excluded in the absence of symptoms that indicate otherwise

- Laryngoscopy: useful in cases of cervical lymph node involvement.
- Bronchoscopy: in cases of radiological findings such as hilar or mediastinal lymph node involvement, and pulmonary symptoms.
- Gastroscopy: if abdominal symptoms or positive fecal occult blood test.
- Colonoscopy: if abdominal symptoms or positive fecal occult blood test, or biopsy with immunohistochemistry CK20 + /CK7 – /CDX2 + .
- Testicular ultrasound: if retroperitoneal or mediastinal mass.
- Gynecologic ultrasound: if pelvic or peritoneal metastases, CK7 + on the biopsy tissue.

- Breast MRI: if adenocarcinoma with negative mammography and metastasis to axillary lymph nodes.
- Squamous-cell carcinoma (5%).
- Poorly-differentiated neoplasms (5%).
- Neuroendocrine tumors (1–3%).

Histological diagnosis

Pathological assessment of malignant tissue samples is crucial for CUP diagnosis. Core biopsy is preferred to fine-needle biopsy or cytology. Further procedures such as surgical biopsies may be considered when the initial sample is inadequate to confirm the diagnosis. Firstly, the pathological evaluation must rule out some special tumors with a specific therapeutic approach (lymphoma, germ-cell tumor, melanoma, or sarcoma) [14]. Thereafter the IHC staining may classify CUP into these five morphological subgroups [15]:

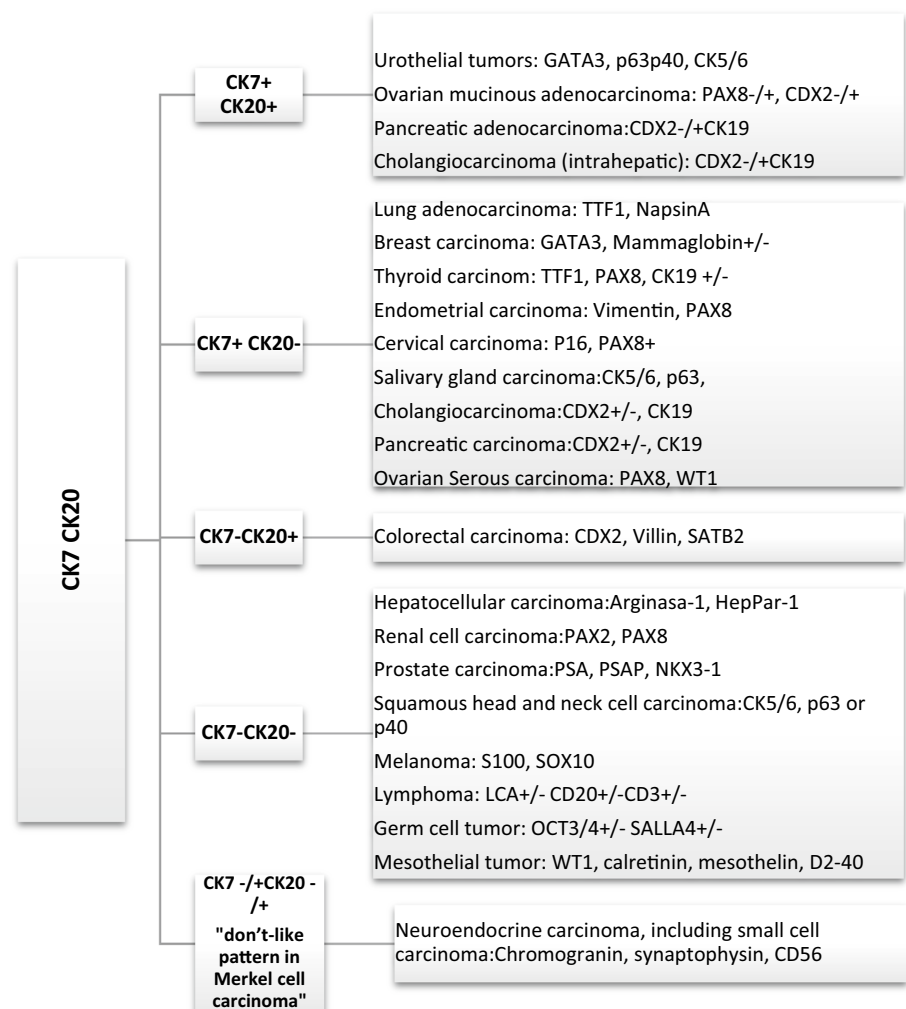
- Well/moderately-differentiated adenocarcinoma (60%).
- Poorly-differentiated adenocarcinoma/undifferentiated carcinoma (20–30%).

Immunohistochemistry

IHC plays an essential role in the evaluation of samples of metastatic tumors. It has a relatively low cost compared with other techniques, but it also has limitations. Nowadays, it would be important to reserve tumor material for molecular studies.

Keratins, expressed in epithelial cells, have historically been useful in confirming epithelial origin in poorly differentiated malignancies, although other tumor types may also express keratins. IHC should be applied for determining most likely cell lineage, and in order to exclude high chemo-sensitive and potentially curable tumors, and/or to

Fig. 1 CK 7/CK 20 profile and additional markers. (Adapted from J Gastrointest Liver Dis, 2017 (26).1:69–79)



rule out hormone-sensitive malignancies amenable to specific therapy. Staining for chromogranin A and synaptophysin is needed to profile neuroendocrine differentiation.

Among keratin family members, CK7 and CK20 have most widely been used to predict primary site. Although these expression patterns may be useful to prioritize one site of origin over another and to direct further workup, cases that do not fit these profiles are encountered frequently. In this sense, the CK7 positive and CK20 negative immunophenotype is the most common in CUP; however, this profile is not particularly useful for suggesting a specific anatomical site of origin [16].

The most common CK7 and CK20 profiles and other positive markers are shown in Fig. 1.

We propose a step-by-step algorithm to arrive at a CUP diagnosis (Table 3).

Molecular diagnosis

There are basically two types of strategies when considering the use of a molecular study platform in patients diagnosed with CUP: diagnostic molecular platforms aimed at identifying the primary tumor and Sequencing platforms for tumor mutation profile characterization.

Table 3 step-by-step algorithm to arrive at a CUP diagnosis (adapted Rassy and Pavlidis, Nature Review 2020)⁵⁷

Diagnosis	
Step one (Most likely cell lineage)	
CK+, S100–, CD45–, VIMENTIN±	Carcinoma
CLA+, CD45+, VIMENTIN+, CK–, S100–	Lymphoma
S100+, VIMENTIN+, CK–, CD45–	Melanoma
S100–; VIMENTIN±, CK–, αSMA, CD45–	Sarcoma
Step two (types of carcinoma and categorizes into subgroups according to CK7/CK20 expression)	
CK7 and/or CK20; PAS	Adenocarcinoma
PLAP; OCT4; AFP; bHCG	Germ cell tumor
Chromogranin; synaptophysin; PGP9.5; CD56	Neuroendocrine carcinoma
CK5 or CK6; p63	SCC
Step three (categorizes carcinomas into subgroups according CK7/CK20 expression)	
CK7+ and CK20+	Ovarian mucinous or pancreatic adenocarcinoma, urothelial carcinoma, cholangiocarcinoma
CK7– and CK20+	Colorectal or Merkel cell carcinoma
CK7+ and CK20–	Lung adenocarcinoma, cholangiocarcinoma, breast, thyroid, endometrial, ovarian, cervical, salivary gland or pancreatic carcinoma
CK7– and CK20–	SCC, hepatocellular, renal cell, prostate, small-cell lung cancer, head and neck carcinoma
Step Four (origin)	
TTF1, Napsina A (CK7+/CK20–)	NSCLC (adenocarcinoma)
GCDFP-15; mammaglobin, GATA 3, ER (CK7+/CK20–)	Breast carcinoma
PSA, PAP, NKX 3.1 (CK7–/CK20–)	Prostate carcinoma
CDX2, CEA, SATB2 (CK7–/CK20+)	Colon carcinoma
ER, CA-125 (CK7+/CK20–)	Endometrial carcinoma
ER, CA-125, mesothelin, WT1 (CK7+/CK20–)	Serous ovarian cancer
CA-125, S100 (CK7+/CK20+)	pancreatic adenocarcinoma
CD 10, RCC (CK7–/CK20–)	Renal cell carcinoma
TTF 1, thyroglobulin, PAX 8 (CK7+/CK20–)	Thyroid carcinoma
Hep Par-1, AFP, polyclonal CEA, CD 10, CD13, Arg 1 (CK7–/CK20–)	Hepatocellular carcinoma

CK cytokeratin, αSMA α-smooth muscle actin, AFP α-fetoprotein, CA-125 cancer antigen 125, CDX2 caudal type homeobox 2, CEA carcinoembryonic antigen, CLA cutaneous lymphocyte-associated antigen, ER estrogen receptor, GCDFP-15 gross cystic disease fluid protein 15, HCG human chorionic gonadotropin, Hep Par-1 hepatocyte-specific antigen, NKX 3.1 NK3 homeobox 1, OCT4 octamer-binding transcription factor 4, PAP prostatic acid phosphatase, PAS periodic acid Schiff, PAX 8 Paired box gene-8 protein, PGP9.5 protein gene product 9.5, PLAP placental alkaline phosphatase, PSA prostate-specific antigen, RCC renal cell carcinoma marker, SCC squamous-cell carcinoma, TTF1 thyroid transcription factor 1, WT1 Wilms tumour protein, NSCLC non-small cell lung cancer

Diagnostic molecular platforms aimed at identifying the primary tumor

These platforms base their results on the performance of a similarity score with the genetic or epigenetic characteristics of already known primary tumors. The procedure is based on the fact that, once the molecular profile of the tumor has been obtained, it is compared with the results of databases of cases of already known locations and histological types. The similarity of the molecular profile of the tumor evaluated with these patterns is assessed and a diagnosis is given that offers one (or several) locations, estimating the probabilities of each (similarity score).

There are several types of platforms with this approach: those that point to the genomic profile, which determines either the DNA gene expression or microRNA profile; and those that point to the epigenomic profile by characterizing the DNA methylation pattern of a certain number of genes associated with known tumors [17–21]. The rate of concordance with respect to the diagnosis of occult primary tumor is around 82–97%.

Despite this, the impact on the clinical benefit of targeted therapy based on molecular studies remains controversial and the level of evidence and grade of recommendation is low, because they are based on short series or retrospective phase II studies [20, 22]. We have two prospective randomized studies completed in the last few years and neither demonstrate a significant benefit, except for the identification of clearly treatable primary tumors [23, 24]. (Level of evidence III, grade of recommendation B).

Sequencing platforms for tumor mutation profile characterization

Sequencing with gene panels using Next Generation Sequencing (NGS) techniques makes it possible to identify mutations that, in a more or less significant percentage of cases, could be associated with a benefit from the use of drugs targeted at these same mutations.

The potential benefit of this approach based on the ultraselection of oncospecific treatments based on molecular profiling can identify actionable genomic alterations in 87% of patients, and in between 30–40% of these patients with clear treatment directed against the molecular target with ESCAT or OncoKB level of 2 or less [25–36] (Table 4). The main objection stems from whether the response potential of a drug to a given mutation is conditioned by the tumor type in which the mutation is found. That means the histological type context and tumor location may condition the response to the drug, and not just the mutational profile [31, 37–39].

Platforms that perform complete genomic profiling by massive genomic sequencing in the coding region of a predetermined number of cancer-related genes allow the detection

of genomic alterations such as mutations, DNA insertions/deletions, copy number variations, and gene recombinations. They also allow the evaluation of repair genes (study of microsatellite instability) and the determination of the tumor mutational burden (TMB), which is of paramount importance for the indication of target treatments and/or immunotherapeutics [26, 27, 32].

There is currently consensus on the therapeutic agnostic indication for the use of NTRK fusion gene inhibitors or, in those tumors with a TMB with more than 10 mutations per megabase, for the use of immunotherapy with pembrolizumab [35, 40, 41]. (Level of evidence III, grade of recommendation B).

Finally, it should be noted that a major international umbrella trial is currently underway with the intention of demonstrating that ultraselection of treatments based on genomic profiling and target therapy may represent a new paradigm in the management of these patients even without remote knowledge of the most likely primary tumor [42].

Recommendations for the use of molecular platforms

There is consensus among experts that the use of molecular platforms (MP) should be an ordinary part of the diagnostic process of CUP [25, 29, 30, 32, 33].

Patients who are candidates for MP should show an absence of clear clinical criteria for a known primary tumor, as well as an absence of clinical-immunohistochemical correlation. Initially, an anatomopathological morphological evaluation and immunohistochemical battery should be performed as precisely as possible, ensuring that after IHC, there is sufficient tissue to perform an MP analysis. If there are no clear results with initial IHC and a second and/or third IHC step, an MP should be used, not so much to identify the most likely primary tumor, but to characterize genomic alterations that may be associated with possible personalized target therapy treatments, especially in fit patients with a 0–1 ECOG and not very high LDH [8]. (Level of evidence III, grade of recommendation B).

Oncospecific systemic treatment according to histopathologic and/or clinical criteria

There is a subgroup of patients, between 10–15% of all CUP, whose form of presentation and/or specific anatomopathological criteria are part of a favorable prognostic group, since they have a specific treatment equivalent to that of the known primary tumors which they resemble. Table 5 shows the different groups of CUP with specific treatment [6]. (Level of evidence IV, grade of recommendation B).

Table 4 Potentially actionable genomic alterations

Identified actionable mutation			Westphalen et al. 2021 <i>n</i> = 346	Ross et al. 2020 <i>n</i> = 303	Ross et al. [27] <i>n</i> = 200	Löffler et al. [33] <i>n</i> = 55	Tothill et al. [25] <i>n</i> = 16	Gatalica et al. [26] <i>n</i> = 47	Krämer et al. [34] <i>n</i> = 4650
ALK, RET, ROS1, NTRK rearrangements			2%	1%	n.d	n.d	n.d	n.d	1%
PTCH1 (inactivating)			1%	1%	1%	n.d	13%	—	1%
SMO (activating)					1%	1%	1%	—	
AKT1			10%	8%	1%	5%	6%	2%	13%
PI3K					9%	4%	19%	8%	
BRCA1			6%	6%	2%	n.d	19%	—	6%
BRCA2					6%	n.d	6%	11%	
EGFR			2%	2%	6%	5%	6%	1%	2%
FGFR2			8%	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
MET			2%	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
BRAF V600			6%	3%	6%	5%	1%	3%	2%
ERBB2			6%	9%	8%	5%	1%	2%	7%
ERBB3			n.d		2%	n.d	1%	—	
TMB-high (≥ 16 mutation/MB)			6%	9%	n.d	n.d	n.d	n.d	10%
MSI-high			3%		n.d	n.d	n.d	n.d	
Identified actionable mutation	Targeted therapy	Ross et al. [27] <i>n</i> = 200	Löffler et al. [33] <i>n</i> = 55	Tothill et al. [25] <i>n</i> = 16	Gatalica et al. [26] <i>n</i> = 47	Krämer et al. [34] <i>n</i> = 4650 <i>Dataset foundation medicine</i>	Ross et al. 2020 <i>n</i> = 303	Gatalica et al. [54] <i>n</i> = 389	Varghese et al. [28] <i>n</i> = 150
ALK rearrangements	Alectinib	n.d	n.d	n.d	n.d	30/4650 (0.6%)	1%	—	1
RET rearrangements		n.d	n.d	n.d	n.d		1%	—	1
PTCH1 (inactivating)	Vismodegib	1/200 (1%)	n.d	2/16 (13%)	—	48/4650 (1.0%)	1%		2
SMO (activating)		1/200 (1%)	0/55 (0%)	0/16 (0%)	—				—
AKT1	Ipatasertib	2/100 (1%)	3/55 (5%)	1/16 (6%)	2%	608/4650 (13.1%)		—	3
PI3K		17/200 (9%)	2/55 (4%)	3/16 (19%)	8%		6%	8.5%	10
BRCA1	Olaparib	3/200 (2%)	n.d	3/16 (19%)	—	259/4650 (5.6%)	7%	1%	2
BRCA2		11/200 (6%)	n.d	1/16 (6%)	11%			1.3%	2
EGFR	Erlotinib + bevacizumab	12/200 (6%)	3/55 (5%)	1/16 (6%)	1%	98/4650 (2.1%)	4%	—	—
FGFR		—	—	—	—	—	4%	—	3%
BRAF V600	Vemurafenib + cobimetinib	11/200 (6%)	3/55 (5%)	0/16 (0%)	3%	102/4650 (2.2%)	4%	4.2%	4%
ERBB2	Trastuzumab + pertuzumab + chemotherapy	16/200 (8%)	3/55 (5%)	0/16 (0%)	2%	329/4650 (7.1%)	7%	1.3%	5%
ERBB3		3/200 (2%)	n.d	0/16 (0%)	—			—	
TMB-High (≥ 16 mutations/MB)	Atezolizumab					438/4650 (9.4%)	9%	46/389 (11.8%)	—

Table 4 (continued)

Identified actionable mutation	Targeted therapy	Ross et al. [27] <i>n</i> = 200	Löffler et al. [33] <i>n</i> = 55	Tothill et al. [25] <i>n</i> = 16	Gatalica et al. [26] <i>n</i> = 47	Krämer et al. [34] <i>n</i> = 4650 <i>Dataset foundation medicine</i>	Ross et al. 2020 <i>n</i> = 303	Gatalica et al. [54] <i>n</i> = 389	Varghese et al. [28] <i>n</i> = 150
MSI-high	Pembrolizumab						1%	7/389 (1.8%)	–
PDL1 high expression	ICI therapy						14%	82/365 (22.5%)	–

Table 5 Treatments for specific subsets of patients with CUP (adapted from Hainsworth JD. www.uptodate.com)

Histopathologic subtype	Clinical features	Therapeutic approach
Adenocarcinoma	Women with isolated axillary adenopathy Women with peritoneal carcinomatosis Men with elevated PSA or blastic bone metastases Colon cancer profile	= II breast cancer = Stage III ovarian cancer = Advanced prostate cancer = Advanced colon cancer
Adenocarcinoma or PDC	Single metastatic lesion	Definitive local therapy (resection and/or radiation therapy)
Squamous cell carcinoma	Cervical adenopathy Inguinal adenopathy	= head and neck cancer with involved neck nodes Inguinal node dissection. Consider concurrent radiation therapy/chemotherapy (as in locally advanced cervical or anal cancer)
Poorly-differentiated carcinoma	Young men with midline tumor or elevated bHCG/AFP	= extragonadal germ cell tumor
Poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma	Diverse clinical presentations	Treat with platinum/etoposide or paclitaxel/platinum/etoposide

PDC poorly differentiated carcinoma

Table 6 Prospective trials with chemotherapy regimens in patients with unfavorable CUP

Ref.	CT schedule	ORR	OS
Culine et al. [46]	Cisplatin + gemcitabine vs cisplatin + irinotecan	55 vs 38	8 vs 6
Greco et al. [47]	Cisplatin + docetaxel vs carboplatin + docetaxel	26 vs 22	8 vs 8
Huebner et al. [48]	Carboplatin + paclitaxel vs gemcitabine + vinorelbine	23.8 vs 20	11 vs 7
Dowel et al. [49]	Carboplatin + etoposide vs paclitaxel + 5-fluorouracil + leucovorin	19 vs 19	8.3 vs 6.4
Briasoulis et al. [50]	Irinotecan + oxaliplatin	13	2.7
Schuette et al. [51], Moller et al. [52], Hainsworth et al. [53]	Capecitabine + oxaliplatin	11.7–19	3.9–9.7

However, most of these patients do not belong to any specific subtype or location, so the treatment of choice is empirical chemotherapy, with combinations containing a platinum agent plus another cytotoxic agent (taxanes, gemcitabine, irinotecan) [45], although this treatment provides poor results with low response rates (RR) of 15–20% and about nine months overall survival. [40, 46–53] Table 6. (Level of evidence II, grade of recommendation A).

It is important to point out that the IHC diagnosis is only indicative of the location of a primary tumor

and should be considered by itself insufficient to guide treatment in that direction. Hence the concept of "suggestive primary cancer profile". This is where it makes sense to complement IHC information with NGS to ultra-detect mutations or other actionable genomic alterations. In these cases, a genomic platform could help us to identify a genomic profile and/or an actionable genomic alteration, or biomarkers of response to immunotherapy [27, 54]. (level of evidence III, grade of recommendation B).

Surgical and radiotherapy treatment

When CUP are identified as localized disease, after complete staging (including PET) [55], local treatment can result in long disease-free intervals and improve the prognosis of these patients. The most common sites include liver, bone, lung, skin, adrenal gland, and lymph nodes.

An attempt should be made at treatment with surgery of the solitary lesion. If resection is not feasible, definitive local radiation therapy should be proposed. Also, consider radiation therapy for patients with risk factors for residual disease, for example, multiple involved nodes or extracapsular spread, to maximize the chance of local control.

The role of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy is undefined. Empirical adjuvant chemotherapy is reasonable in this setting, particularly in patients with poorly differentiated carcinoma or if indicated in a predicted tumor. (Level of evidence IV, grade of recommendation B).

Treatment based on suggesting primary cancer profile

The majority of patients with CUP (80–85%) are not included in the onco-specific treatment subgroups and their prognosis and treatment options are poor. Here arises the concept of “suggesting primary cancer profile” using the molecular cancer classifier (see [Diagnostic molecular platforms aimed at identifying the primary tumor](#)) to guide site-specific treatment [40].

Two retrospective non-randomized trials evaluating tumor type-specific therapies support this approach especially in patients with more responsive tumour types [20, 56]. However, two prospective studies (a Japanese phase II prospective and the European GEFCAPI-04 phase III trial) did not confirm the benefit in terms of progression-free survival or overall survival [23, 24].

So far, if primary site identification by these methods improves, outcomes remain to be seen, as these studies have numerous flaws such as non-optimal tumor type-specific therapy, cohorts enriched with resistant and unresponsive cancer types, or they are underpowered to detect survival benefit.

Otherwise, these molecular platforms can identify patients with tumors considered either sensitive or resistant to treatment. The benefits of this approach are most evident in patients predicted to have treatment-responsive tumor types [57]. Emerging non-randomized data favour the identification of certain subgroups of patients in whom a more specific treatment, similar to that for primary tumors which their conditions resemble, may be beneficial, such as renal-cell CUP, lung CUP and colorectal CUP. (Level of evidence III, grade of recommendation B).

Personalized treatment according to actionable genomic alterations

Due to its poor prognosis and response to conventional platinum-based chemotherapy treatments, the discovery of potential therapeutic molecular targets is one of the challenges of CUP.

Retrospective studies have observed that most patients with CUP harbored ≥ 1 oncogenic driver mutation determined by NGS technique [27, 28] and in 65% of patients with CUP actionable mutations by liquid biopsy-based cell-free circulating-tumor DNA [29], suggesting the need for further investigation into the value of molecular profiling.

Actionable genomic alterations matched to targeted therapies (Table 7) have been studied mostly from case reports retrospectively in patients with CUP [26, 58–67] and also biomarkers of response to immunotherapy such as TMB-high and MSI-high, associated to an important clinical benefit in some cases.

We have to take into consideration that some targeted therapies have already been approved by FDA for refractory and unresectable solid tumors such as larotrectinib and entrectinib (NTRK inhibitors) in NTRK fusion tumors with remarkable response [64] in CUP patients and pembrolizumab for MSI-high and TMB-high solid tumors [67]. (Level of evidence III, grade of recommendation B).

Apart from that there is a lack of prospective data from a large trial comparing platinum based chemotherapy to molecular alteration-based targeted therapy on this group, so nowadays the prognostic and predictive value of molecular profiling is pending and prospective studies examining biomarker-directed therapy on these cases (CUPISCO trial NCT03498521) [34] are ongoing.

Conclusions

CUP represents 3–5% of all tumor diagnoses and is characterized by an aggressive clinical course, an unpredictable metastatic pattern, early dissemination, intrinsic resistance to treatment and poor prognosis. It is a biologically complex entity, with intrinsic genetic alterations, which condition a behavior different from that of the primary tumors which it most resembles.

Given the aggressiveness of most CUPs, it is important to make a diagnosis as early as possible, performing the diagnostic process in a standardized manner, both clinically and pathologically, reserving part of the tumor sample, if possible, to determine actionable mutations, especially in patients with ECOG 0–1.

The limitations facing the diagnosis and treatment of CUP remain a major challenge. Improvements in diagnostic

Table 7 Targeted therapies in relation to the genomic alterations

Identified actionable genome alterations	Associated targeted therapies
ALK	Crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib
RET	Selpercatinib, pralsetinib
ROS1	Crizotinib, ceritinib, lorlatinib, repotrectinib
NTRK	Entrectinib, larotrectinib
PI3K	Temsirolimus, everolimus, alpelisib
BRCA1/2	Olaparib, niraparib, rucaparib, talazoparib
EGFR	Gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, osimertinib
FGFR2/3	Pazopanib, ponatinib, erdafitinib
MET	Crizotinib, tepotinib, capmatinib
BRAF V600	Vemurafenib, encorafenib, dabrafenib, regorafenib
KRAS G12C	Sotorasib, adagrasib
ERBB2	Trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, afatinib, neratinib, trastuzumab-deruxtecan, trastuzumab emtansina, tucatinib
SMO	Vismodegib
AKT1	Ipatasertib, capivasertib
IDH1	Ivosidenib
TMB-high	Immune checkpoint inhibitors
MSI-high	Immune checkpoint inhibitors

techniques, including the latest generation of IHC markers and genomic molecular platforms, have helped to refine the detection of the possible primary in many cases.

New molecular platforms based on massive gene sequencing offer us a new horizon through the detection of actionable genomic alterations for which personalized targeted treatments are available. The combination of treatment according to the most likely primary tumor and appropriate treatment for actionable mutations will undoubtedly offer an enormous opportunity of benefit for many patients diagnosed with CUP in the future.

Declarations

Conflict of interest Ferran Losa: Advisory or Consultancy: Roche, Amgen; Speaker Bureau: Roche, Amgen, Merck, Sanofi, Servier and Travel/Accommodation or Expenses: Roche, Amgen, Merck, Sanofi. Isaura Fernandez. Consultant or Advisory: Roche, AstraZeneca; Speaker Bureau: Pfizer, AstraZeneca, Roche, MSD, Clovis, Glaxo. Olatz Etxaniz. Consultant or Advisory: Pfizer, Merck, Ipsen, Roche; Speaker Bureau: Pfizer, Ipsen, BMS; Expenses: Clovis, Pfizer, Janssen, BMS. Alejandra Giménez. Consultant or Advisory: Ipsen; Speaker Bureau: Merck, Ipsen, Sanofi; Expenses: Merck, Amgen, Roche. Paula Gomila. No disclosures. Lara Iglesias. Consultant or Advisory: Merck, MSD, BMS, Lilly, Roche, Bayer, Sanofi. Speaker Bureau: Merck, MSD, BMS, Roche, Bayer, Sanofi, Eisai, Kyowa-kirin. Federico Longo. Advisory/Consultant: Roche, Ferre. Esteban Nogales. Consultant or Advisory: Roche, Daiichi Sankyo; Speaking: Pfizer, AstraZeneca, Roche, Kyowa Kirin. Antonio Sánchez: No disclosures. Gemma Soler. Advisory or Consultancy: Amgen, Roche, Kiowa; Speaker Bureau: Amgen, Merck, Roche, Sanofi, Servier and Travel/Accommodation or Expenses: Amgen, Merck, Roche, Sanofi.

Ethical approval The present study was conducted in accordance with the ethical standards established in the 1964 declaration of Helsinki and its later amendments.

Informed consent For this type of study informed consent is not required.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Dykewicz CA. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), infectious diseases society of America, American society of blood and marrow transplantation. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001;33(2):139–44.
2. Rassy E, Pavlidis N. The currently declining incidence of cancer of unknown primary. *Cancer Epidemiol*. 2019;61:139–41.
3. Conway A-M, Mitchell C, Kilgour E, Brady G, Dive C, Cook N. Molecular characterisation and liquid biomarkers in Carcinoma of Unknown Primary (CUP): taking the 'U' out of 'CUP.' *Br J Cancer*. 2019;120(2):141–53.

4. Rassy E, Assi T, Pavlidis N. Exploring the biological hallmarks of cancer of unknown primary: where do we stand today? *Br J Cancer*. 2020;122(8):1124–32.
5. Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol*. 2009;11(6):340–8.
6. Hainsworth JD, Fizazi K. Treatment for patients with unknown primary cancer and favorable prognostic factors. *Semin Oncol*. 2009;36(1):44–51.
7. Penel N, Negrier S, Ray-Coquard I, Ferte C, Devos P, Hollebecque A, et al. Development and validation of a bedside score to predict early death in cancer of unknown primary patients. *PLoS ONE*. 2009;4(8):e6483.
8. Amela EY, Lauridant-Philippin G, Cousin S, Ryckewaert T, Adenis A, Penel N. Management of “unfavourable” carcinoma of unknown primary site: synthesis of recent literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;84(2):213–23.
9. Losa F, Soler G, Casado A, Estival A, Fernández I, Giménez S, et al. SEOM clinical guideline on unknown primary cancer (2017). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2018;20(1):89–96.
10. Natoli C, Ramazzotti V, Nappi O, Giacomini P, Palmeri S, Salvatore M, et al. Unknown primary tumors. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1816(1):13–24.
11. Greco FA, Oien K, Erlander M, Osborne R, Varadhachary G, Bridgewater J, et al. Cancer of unknown primary: progress in the search for improved and rapid diagnosis leading toward superior patient outcomes. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(2):298–304.
12. Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. *Surg Oncol*. 2013;22(3):190–4.
13. Møller AKH, Loft A, Berthelsen AK, Pedersen KD, Graff J, Christensen CB, et al. A prospective comparison of 18F-FDG PET/CT and CT as diagnostic tools to identify the primary tumor site in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site. *Oncologist*. 2012;17(9):1146–54.
14. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol*. 2009;36(1):8–37.
15. Lin F, Liu H. Immunohistochemistry in undifferentiated neoplasm/tumor of uncertain origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(12):1583–610.
16. Conner JR, Hornick JL. Metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol*. 2015;22(3):149–67.
17. Economopoulou P, Mountzios G, Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of Unknown Primary origin in the genomic era: elucidating the dark box of cancer. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(7):598–604.
18. Kerr SE, Schnabel CA, Sullivan PS, Zhang Y, Singh V, Carey B, et al. Multisite validation study to determine performance characteristics of a 92-gene molecular cancer classifier. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2012;18(14):3952–60.
19. Erlander MG, Ma X-J, Kesty NC, Bao L, Salunga R, Schnabel CA. Performance and clinical evaluation of the 92-gene real-time PCR assay for tumor classification. *J Mol Diagn JMD*. 2011;13(5):493–503.
20. Moran S, Martínez-Cardús A, Sayols S, Musulén E, Balañá C, Estival-Gonzalez A, et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1386–95.
21. Hainsworth JD, Greco FA. Gene expression profiling in patients with carcinoma of unknown primary site: from translational research to standard of care. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2014;464(4):393–402.
22. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, Boccia RV, Raby S, Quinn R, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(2):217–23.
23. Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, Arai M, Takeda K, Akiyoshi K, et al. Randomized phase II trial comparing site-specific treatment based on gene expression profiling with carboplatin and paclitaxel for patients with cancer of unknown primary site. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(7):570–9.
24. Fizazi K, Maillard A, Penel N, Baciarello G, Allouache D, Daugaard G, et al. A phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAPI 04). *Ann Oncol*. 2019;30:v851.
25. Tothill R, Li J, Mileskin L, Doig K, Siganakis T, Cowin P, et al. Massively-parallel sequencing assists the diagnosis and guided treatment of cancers of unknown primary. *J Pathol*. 2013;1:231.
26. Gatalica Z, Millis SZ, Vranic S, Bender R, Basu GD, Voss A, et al. Comprehensive tumor profiling identifies numerous biomarkers of drug response in cancers of unknown primary site: analysis of 1806 cases. *Oncotarget*. 2014;5(23):12440–7.
27. Ross JS, Wang K, Gay L, Otto GA, White E, Iwanik K, et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site: new routes to targeted therapies. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):40–9.
28. Varghese AM, Arora A, Capanu M, Camacho N, Won HH, Zehir A, et al. Clinical and molecular characterization of patients with cancer of unknown primary in the modern era. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(12):3015–21.
29. Kato S, Krishnamurthy N, Banks KC, De P, Williams K, Williams C, et al. Utility of genomic analysis in circulating tumor DNA from patients with carcinoma of unknown primary. *Cancer Res*. 2017;77(16):4238–46.
30. Clynick B, Dessauvagie B, Strerrett G, Harvey N, Subramanian S, Herron J, et al. Detection of therapeutic targets in carcinomas of unknown primary. *ESMO 2017 # 1705-PD*. *Ann Oncol*. 2017;28(85):v595–604.
31. Oien KA, Dennis JL. Diagnostic work-up of carcinoma of unknown primary: from immunohistochemistry to molecular profiling. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(Suppl 10):x271–277.
32. Ross JS, Sokol ES, Moch H, Mileskin L, Baciarello G, Losa F, et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary origin: retrospective molecular classification considering the CUPISCO study design. *Oncologist*. 2021;26(3):e394–402.
33. Löffler H, Pfarr N, Kriegsmann M, Endris V, Hielscher T, Lohneis P, et al. Molecular driver alterations and their clinical relevance in cancer of unknown primary site. *Oncotarget*. 2016;7(28):44322–9.
34. Krämer A, Losa F, Gay LM, Sokol E, Page DR, Framp-ton GM, et al. Genomic profiling of carcinomas of unknown primary (CUP) to support clinical decisions. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):e24162–e24162.
35. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491–505.
36. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO scale for clinical actionability of molecular targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018;29(9):1895–902.

37. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2015;1(26):v133–8.
38. Introduction | Metastatic malignant disease of unknown primary origin in adults: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg104/chapter/introduction>
39. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 2.2021. NCCN.org.
40. Rassy E, Bakouny Z, Choueiri TK, Van Allen EM, Fizazi K, Greco FA, et al. The role of site-specific therapy for cancers of unknown of primary: A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2020;1(127):118–22.
41. Colomer R, Mondejar R, Romero-Laorden N, Alfranca A, Sanchez-Madrid F, Quintela-Fandino M. When should we order a next generation sequencing test in a patient with cancer? *Eclin Med*. 2020;25:100487.
42. Pauli C, Bochtler T, Mileschkin L, Baciarello G, Losa F, Ross JS, et al. A challenging task: identifying patients with cancer of unknown primary (CUP) according to ESMO guidelines: the CUPISCO trial experience. *Oncologist*. 2021;26(5):e769–79.
43. Hainsworth JD, Greco FA. Adenocarcinoma of unknown primary site. www.upToDate.com ©2021 UpToDate, Inc.
44. Olivier T, Fernandez E, Labidi-Galy I, Dietrich P-Y, Rodriguez-Bravo V, Baciarello G, et al. Redefining cancer of unknown primary: is precision medicine really shifting the paradigm? *Cancer Treat Rev*. 2021;1(97):102204.
45. Greco FA, Pavlidis N. Treatment for patients with unknown primary carcinoma and unfavorable prognostic factors. *Semin Oncol*. 2009;36(1):65–74.
46. Culine S, Lortholary A, Voigt J-J, Bugat R, Théodore C, Priou F, et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study—trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(18):3479–82.
47. Greco FA, Erland JB, Morrissey LH, Burris HA, Hermann RC, Steis R, et al. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2000;11(2):211–5.
48. Huebner G, Link H, Kohne CH, Stahl M, Kretzschmar A, Steinbach S, et al. Paclitaxel and carboplatin vs gemcitabine and vinorelbine in patients with adeno- or undifferentiated carcinoma of unknown primary: a randomised prospective phase II trial. *Br J Cancer*. 2009;100(1):44–9.
49. Dowell JE, Garrett AM, Shyr Y, Johnson DH, Hande KR. A randomized Phase II trial in patients with carcinoma of an unknown primary site. *Cancer*. 2001;91(3):592–7.
50. Briasoulis E, Fountzilias G, Bamias A, Dimopoulos MA, Xiros N, Aravantinos G, et al. Multicenter phase-II trial of irinotecan plus oxaliplatin [IROX regimen] in patients with poor-prognosis cancer of unknown primary: a hellenic cooperative oncology group study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62(2):277–84.
51. Schuette K, Folprecht G, Kretzschmar A, Link H, Koehne C-H, Gruenwald V, et al. Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin in patients with adeno- and undifferentiated carcinoma of unknown primary. *Onkologie*. 2009;32(4):162–6.
52. Møller AKH, Pedersen KD, Abildgaard J, Petersen BL, Daugaard G. Capecitabine and oxaliplatin as second-line treatment in patients with carcinoma of unknown primary site. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2010;49(4):431–5.
53. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA, Shipley D, Farley C, Macias-Perez IM, et al. Oxaliplatin and capecitabine in the treatment of patients with recurrent or refractory carcinoma of unknown primary site: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Cancer*. 2010;116(10):2448–54.
54. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Comprehensive analysis of cancers of unknown primary for the biomarkers of response to immune checkpoint blockade therapy. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 2018;1990(94):179–86.
55. Rades D, Kühnel G, Wildfang I, Börner AR, Schmoll HJ, Knapp W. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2001;12(11):1605–9.
56. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, Boccia RV, Raby S, Quinn R, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the sarah cannon research institute. *J Clin Oncol*. 2012. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.43.3755>.
57. Rassy E, Pavlidis N. Progress in refining the clinical management of cancer of unknown primary in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(9):541–54.
58. Tan DS-W, Montoya J, Ng Q-S, Chan K-S, Lynette O, Sakkttee Krisna S, et al. Molecular profiling for druggable genetic abnormalities in carcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(14):237–9.
59. Yamada T, Ohtsubo K, Ishikawa D, Nanjo S, Takeuchi S, Mouri H, et al. Cancer of unknown primary site with epidermal growth factor receptor mutation for which gefitinib proved effective. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012;39(8):1291–4.
60. Taniwaki M, Yamasaki M, Kawata K, Kawamoto K, Funaishi K, Matsumoto Y, et al. ROS1-rearranged putative lung adenocarcinoma presenting as carcinoma of unknown primary site: a case report. *Oncotarget*. 2018;9(81):35278–82.
61. Hainsworth JD, Anthony GF. Lung adenocarcinoma with anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement presenting as carcinoma of unknown primary site: recognition and treatment implications. *Drugs-Real World Outcomes*. 2016;3(1):115–20.
62. Kato S, Okamura R, Mareboina M, Lee S, Goodman A, Patel SP, et al. Revisiting epidermal growth factor receptor (EGFR) amplification as a target for anti-EGFR therapy: analysis of cell-free circulating tumor DNA in patients with advanced malignancies. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:1.
63. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, Hurwitz H, Spigel DR, Sweeney C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from MyPathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(6):536–42.
64. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R (2018) Analysis of NTRK alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.18.00183. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00183>
65. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2019;32(1):147–53.
66. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):731–47.
67. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2455–65.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Sintomáticos respiratorios desde un enfoque poblacional^a

Respiratory symptomatology from a population approach

Ángela Cubides Munevar
Jorge Daza Arana*
Melissa García Puerta
Helmer Zapata Ossa
Bellazmin Arenas Quintana
Sandra Palacio

Universidad Santiago de Cali. Colombia.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: jorge.daza01@usc.edu.co

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa crónica de alta transmisibilidad, constituye un problema de salud pública y un reto para su Programa de control. El Programa ha determinado como metas: el tratamiento efectivo de la enfermedad y la captación temprana a través de la búsqueda de sintomáticos respiratorios, definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como toda persona con tos y expectoración de más de 15 días. Dado que este es un indicador fundamental para evaluar el programa, y que existe poca información respecto al comportamiento de este evento en el ámbito poblacional, es pertinente realizar una revisión exhaustiva que permita dar cuenta del comportamiento de este indicador a nivel comunitario. Un trabajo de esta índole es una herramienta que permite fortalecer las acciones operativas y de gestión del Programa de control de la TB. La búsqueda de literatura se realizó haciendo uso de los descriptores “Tuberculosis”, “sintomáticos respiratorios”, “prevalencia” y “factores de riesgo”, a través de diversas bases de datos como Pubmed, ScienceDirect, EBSCO, Proquest. Se identificó que la prevalencia en países con condiciones similares a las de Colombia oscila entre el 2 % y el 10 %. Sin embargo, la frecuencia reportada en la mayoría de los artículos no puede ser inferida poblacionalmente, dado que los diseños realizados no lo permiten, adicionalmente no son realizados en población general, sino en población en condición de vulnerabilidad, con riesgo diferencial de padecer TB.

Palabras clave: síntomas respiratorios; factores de riesgo; tuberculosis; determinantes sociales de la salud.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a highly transmissible, chronic infectious disease that is a public health problem and a challenge for its TB Control Program. This Program has set as goals the following: effective treatment of the disease and early uptake through the search for symptomatic respiratory defined by the World Health Organization (WHO) as any person with cough and expectoration for more than 15 days. Given that this is a fundamental indicator to evaluate the program and that there is little information regarding the behaviour of this event in the population area, it is pertinent to carry out a comprehensive review that allows to record the performance of this indicator at the community level, as a tool that allows strengthen the operational and management actions of the TB control program. The literature search was carried out using the descriptors "Tuberculosis", "symptomatic respiratory", "prevalence" and "risk factors", through various databases such as Pubmed, ScienceDirect, EBSCO, and Proquest. It was identified that the prevalence in countries with conditions similar to those in Colombia ranges among 2 and 10 %. However, the frequency reported in most articles cannot be inferred in population terms as the designs do not allow it; additionally, those are not performed in general population terms, but in populations in vulnerable conditions with differential risk of suffering TB.

Keywords: Respiratory symptoms; risk factors; tuberculosis; social determinants of health.

Recibido: 25/08/2017

Aceptado: 31/03/2018

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa crónica que cuando afecta los pulmones, se denomina tuberculosis pulmonar y es la forma más común de la enfermedad y la única capaz de contagiar a otras personas.⁽¹⁾ Actualmente, la TB constituye un problema de salud pública importante y un gran reto para los programas de control, dado que es la segunda causa mundial de mortalidad, después del sida, provocada por un agente infeccioso.⁽²⁾ En el año 2015, en el mundo enfermaron 10,4 millones de personas de TB y 1,8 millones murieron por esta causa, más del 95 % de ellas en países de ingresos bajos y medianos.⁽³⁾

Una de las mayores dificultades en el control de la TB se centra en las limitaciones frente a la detección temprana de casos, por lo cual los organismos internacionales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han recomendado desde hace

varias décadas identificar “mediante la búsqueda activa” los casos de sintomáticos respiratorios (SR), entendidos estos como las personas con presencia de tos y expectoración con más de 15 días de evolución.^(4,5)

Se han identificado múltiples factores relacionados con la presencia de sintomáticos respiratorios, dentro de los que se destacan las condiciones de vivienda, inadecuada ventilación, iluminación o hacinamiento, desnutrición, las enfermedades debilitantes, tabaquismo o pertenecer a poblaciones vulnerables tales como las poblaciones desatendidas o con alto riesgo como las indígenas, población privada de la libertad, poblaciones periurbanas marginadas entre otras.^(6,7,8,9)

Los pocos datos respecto al comportamiento de este evento en el ámbito poblacional, motivó realizar una revisión documental que permite dar cuenta de la frecuencia de este indicador a nivel comunitario, como herramienta que facilite fortalecer las acciones operativas y de gestión del programa de control de la tuberculosis.

FUENTE DE DATOS

La búsqueda de literatura se realizó mediante una exploración esquemática de artículos relacionados con el término de sintomáticos respiratorios. Se consideraron artículos originales y de revisión publicados en idioma inglés, español y portugués haciendo uso de los descriptores tuberculosis, sintomáticos respiratorios, prevalencia, factores de riesgo y determinantes sociales, a través de diversas bases de datos como Pubmed, ScienceDirect, EBSCO y Proquest. Se realizó lectura preliminar de los artículos con el objetivo de seleccionar aquellos que se ajustaban a nuestro propósito, especialmente, identificado el enfoque poblacional o comunitario del evento de interés. Posteriormente se organizaron en una matriz y se analizaron conforme a las dos áreas temáticas de esta revisión: epidemiología y los determinantes sociales (factores de riesgo y determinantes ascendentes).

SÍNTESIS DE LOS DATOS

Epidemiología

Las prevalencias de sintomáticos respiratorios estimadas con mayor frecuencia se realizan a nivel institucional y son parte de los indicadores de salud que intervienen en el control de la TB. Sin embargo, cuando se ejecutan acciones operativas para el control de eventos de interés en Salud Pública en el ámbito comunitario, como el caso de eventos inmunoprevenibles, enfermedades transmitidas por vectores o mortalidad infantil, son pocas en las que se involucra la búsqueda de SR. En el mejor de los casos, algunas acciones se realizan en el marco de aquellas que priorizan grupos poblacionales en condiciones de vulnerabilidad, en los que son necesarios la identificación de población a riesgo, por presencia de casos índices de TB, como las personas en situación de calle, hogares al cuidado de adultos mayores, población en situación de desplazamiento o privada de la libertad, que presentan limitaciones en su realización rutinariamente, limitando la interrupción de la cadena de transmisión de enfermo a sano.

A nivel mundial

La Organización Mundial de la Salud (OMS) llevó a cabo un estudio en algunos países de tres continentes: África, Asia y Sudamérica.⁽¹⁰⁾ Los países del estudio fueron seleccionados sobre la base de que sus programas de Atención Primaria en Salud (APS) incluyeran actividades de control de TB. Nueve países fueron seleccionados para el estudio, todos con una amplia gama de carga de TB: Argentina, Chile, Costa de Marfil, Guinea, Kirguistán, Marruecos, Nepal, Perú y Tailandia. Esta investigación presentó los resultados de diez encuestas realizadas en programas de APS, entre agosto de 1997 y febrero del 2000, en los países elegidos.

El estudio reportó una prevalencia de SR de aproximadamente 5 %, que varió ampliamente entre los países, no obstante, el porcentaje global fue inferior al 10 %. Entre todos los sujetos SR, la proporción global de TB pulmonar fue de aproximadamente 1,4 %.⁽¹⁰⁾

En el mundo, alrededor del 60 % de los casos y muertes por TB ocurren entre los hombres, pero la carga de la enfermedad entre las mujeres también es alta. En 2013, un estimado de 510 000 mujeres murió a consecuencia de la TB, más de un tercio de las cuales eran VIH-positivas y se presentaron 80 000 muertes por TB entre niños VIH-negativos en el mismo año.⁽¹¹⁾

El enfoque global de la OMS se centra en el diagnóstico y la detección de casos con énfasis en las poblaciones vulnerables y los determinantes sociales. En este sentido, la OMS ha propuesto la Estrategia Fin de la Tuberculosis, a aplicarse a partir de 2016, que propone la expansión con innovación, trabajando en tres pilares fundamentales: prevención y atención integral centrada en el paciente, políticas y sistemas de apoyo audaces, investigación e innovación intensificada.⁽¹²⁾

En un estudio realizado en Bangladesh se obtuvieron óptimos resultados en cuanto a la captación de SR y adherencia al tratamiento por medio del Programa de Control de la Tuberculosis. Se logró que el 90 % de los identificados terminaran tratamiento, lo que incidió en la disminución en la transmisión de la enfermedad.⁽¹³⁾ En Zimbabue se logró hacer una comparación entre la búsqueda activa puerta a puerta y por medio de una unidad móvil, con esta última se detectó un total de 255 pacientes con frotis positivo de esputo (de un total de 5 466 participantes), en comparación con los 137 (de 4 711 participantes) identificados a través de visitas de puerta a puerta (razón de riesgo ajustada 1,48 IC 95 %: 1,11-1,96, $p = 0,0087$). Se logró demostrar que la búsqueda activa de SR en la comunidad sería más eficaz por medio de unidades móviles.⁽¹⁴⁾

De forma similar, en el 2006 Zaman *et al.*,⁽¹⁵⁾ en un estudio de base poblacional en el área rural de Bangladesh, estableció un sistema de vigilancia para 106 000 personas. El equipo de campo, previamente entrenado, entrevistó a todas las personas mayores de 15 años para detectar los casos sospechosos de TB o SR (con tos de 21 días). Un total de 59 395 personas fueron entrevistadas, 4 235 (7,1 %) se clasificaron con SR, se tomaron pruebas de baciloscopia (Bacilo de Koch, BK, en esputo) a 3 834 personas, con una positividad del 1,4 %.

América

El reporte del año 2014 de la OPS publicó que la región de las Américas presentaba una prevalencia de TB de 36 casos por 100 000 habitantes y la tasa de incidencia de 22,1 casos por 100 000 habitantes.⁽¹⁶⁾

El Plan Regional de TB en las Américas 2006-2015 tenía como metas tratar exitosamente al 85 % de los pacientes que la padecían y detectar el 70 % de los casos estimados de TB con baciloscopia positiva,⁽⁴⁾ favoreciendo la interrupción de la transmisión de enfermo a sano. Esta última meta era uno de los aspectos fundamentales de la captación activa de los sintomáticos respiratorios.

En el Distrito Federal de Brasil (2010) se desarrolló un estudio transversal con técnicas de muestreo por conglomerados propuestas por la OMS, con el objetivo de estimar la prevalencia de SR en tres regiones administrativas de dicho territorio. Los individuos SR se definieron como aquellos de 15 años o más que vivían en las regiones y que informaran una tos con duración por lo menos de 3 semanas a la fecha de la entrevista. La prevalencia de SR fue del 5,7 % en Estructural y Varjão (IC 95 %: 2,4-9,0) y de 4,8 % en Itapoã (IC del 95 %: 1,6-7,9).⁽⁷⁾

En la ciudad de Carapicuíba (Brasil) se realizó otra investigación descriptiva transversal con el objetivo de determinar la prevalencia de SR y de tuberculosis pulmonar (TBP) en reclusos. De los 397 presos estudiados, 154 (38,7 %) cumplieron criterios de SR y 7 fueron diagnosticados con TBP (1 763 casos / 100 000 habitantes). La prevalencia de casos de SR y TBP fueron respectivamente 39 y 35 veces mayor que la población general.⁽¹⁷⁾

Colombia

En el país anualmente se reportan cerca de 12 000 casos de TB. Los departamentos de Antioquia y Valle del Cauca y la ciudad de Bogotá son los que aportan casi el 40 % de los casos nuevos del país. Según el análisis de situación en salud (ASIS) de Colombia, la TB generó el 8,7 % (6 057) de las muertes por enfermedades transmisibles en el 2013.⁽¹⁸⁾ Según informe técnico del Programa de TB, Valle del Cauca 2015, en el Valle se estimó una incidencia de TB de 30,8 casos/100 000 habitantes y Santiago de Cali, 32 casos/100 000 habitantes, mientras que en Colombia se registraron 24,7 casos/100 000 habitantes, tasa superior a la reportada por el nivel nacional. Así, el departamento y el municipio se ubica en la categoría de alto riesgo de transmisión de TB.⁽¹⁹⁾ Aunque se ha observado una tendencia al descenso respecto a lo reportado para el caso de Santiago de Cali en 2013, donde diariamente se diagnosticaron alrededor de 3 a 4 nuevos casos, con una incidencia de TB de 47 casos / 100 000 habitantes.^(20,21)

Según informe técnico del Programa de TB del Valle del Cauca, durante el periodo 2010-2014 se registró una tendencia al incremento en el cumplimiento de metas de captación de SR, transitando de un 40 % a 64 % de lo programado, que evidencia el esfuerzo de las acciones de vigilancia en salud pública. Empero, la detección de casos de tuberculosis no se ha incrementado, lo que pudiera tener múltiples explicaciones,

dentro de las que destacan: la dificultad en la priorización de la población objeto de intervención y las acciones generalizadas para la búsqueda, que limitan la selección adecuada de personas que cumplan con el criterio de definición de caso, lo que redundan en desgaste del personal operativo e incremento de los costos. En el nivel nacional, este indicador para igual mismo periodo ha tenido una ligera tendencia al decremento así como a la detección de casos, los que han pasado de 40 % a 37 %. Estos valores significan que este es un indicador sobre el cual se deben seguir favoreciendo las acciones de asistencia técnica, las que, a su vez, redunden en el fortalecimiento de las acciones programáticas y en el control de la enfermedad.⁽¹⁹⁾

Con respecto a los SR, el Plan Nacional de Control de la Tuberculosis (PNCT) estima su prevalencia de acuerdo al estudio realizado en 1979 en el Departamento de Risaralda,⁽²²⁾ donde se encontró una prevalencia de SR de 12,4 % y 12,5 % para la zona urbana y rural, respectivamente, y una prevalencia de TB de 4,2 %. Esta investigación sugirió que podía servir como base para programar las actividades de localización de casos de tuberculosis en los servicios generales de salud del departamento. Especificaba que, como la tendencia de la TB es declinante, se debería repetir el mismo estudio después de cinco años para determinar los reajustes necesarios en los parámetros de programación. Es importante anotar que en Colombia, desde el año 2000, la TBP constituye en mayor porcentaje de los tipos de TB.⁽²³⁾

Dentro de las acciones que recomiendan la OPS/OMS y el Instituto Nacional de Salud para el control de la TB, se encuentra la intensificación de la búsqueda de SR, la cual se considera una actividad operativa del programa. Adicionalmente, realizar investigaciones en este sentido permitiría cumplir con una de las líneas de acción de la estrategia Alto a la Tuberculosis, la cual promueve el desarrollo de investigaciones que obedezcan a las actividades programáticas, iniciativa que pretende favorecer su control.^(1,4,24,25)

Actualmente en el país, la información de SR proviene de las instituciones prestadoras de servicios de salud en respuesta al indicador de gestión del programa, pero aún existen limitaciones respecto al conocimiento de la prevalencia poblacional de esta condición de salud, la cual podría tener un comportamiento diferencial respecto a la información reportada por la OMS (5 %);⁽¹⁰⁾ más aún si esta se estimara en poblaciones de alta vulnerabilidad, por lo que es un reto realizar estudios epidemiológicos de SR, actividad que no se realiza con regularidad.⁽²²⁾

A pesar de esto, según la información reportada por los departamentos y distritos al PNCT, para el año 2011 el porcentaje de captación institucional de SR a nivel nacional fue del 40 %. Esto evidenció la debilidad que tiene el país en el cumplimiento de este indicador y la falta de gestión de los servicios, fundamental para el control de enfermedad y como parte de los indicadores de gestión expresados en el Protocolo de Vigilancia Epidemiológica y en los lineamientos para el manejo programático de TB en Colombia.^(1,24)

A nivel institucional, un estudio realizado en instituciones prestadoras de servicios de salud de Bogotá utilizó una encuesta transversal en una muestra probabilística, estratificada, multietápica, de conglomerados, de 113 instituciones y 3 710 usuarios. La prevalencia de casos SR fue de 7,5 % (IC 95%: 6,4-8,6), y fue mayor en instituciones públicas (9,5 %; IC 95 %: 8,0-10,9), en instituciones de primer nivel (8,6 %; IC 95 %: 7,4-9,8), en mayores de 60 años (15,8 %; IC 95 %: 12,4-19,2) y en personas afiliadas al Sistema General de Seguridad Social en Salud (7,6 %; IC 95 %: 6,4-8,7).⁽²⁶⁾

Desde otra perspectiva, la prevalencia de sintomáticos respiratorios a nivel comunitario o extra institucional ha tenido un comportamiento diferente, así como se han identificado factores de riesgo o relacionados a su presencia en las poblaciones estudiadas.

Así pues, un estudio realizado en el año 2003 en el municipio de Pereira (Risaralda), llevó a cabo una búsqueda activa de SR para el diagnóstico de TB por baciloscopia en poblaciones de alto riesgo: indigentes, centros penitenciarios y centros de reclusión de adultos mayores. La prevalencia de SR fue de 18,1 %, muy superior al observado en la consulta médica en los organismos de salud de Pereira, que se aproximaba al 5 %. Fue notoria la proporción encontrada en el sector de la galería, del 45,8 %. Los resultados permiten recomendar la búsqueda activa de casos como una estrategia viable en poblaciones de alto riesgo y una evaluación constante de costo-eficacia en barrios de bajos ingresos.⁽⁶⁾

También, en la ciudad de Mitú (Vaupés), un estudio reportó una prevalencia de SR de 3,6 % (IC 95 %: 2,6-4,9) y una frecuencia de tuberculosis de 1,4 %. Los hallazgos encontrados sugirieron que la proporción de sintomáticos respiratorios que el Programa de Control de TB tiene como meta de búsqueda (10 %) debe ser actualizada mediante una investigación operativa nacional.⁽⁹⁾

De modo similar, en Bucaramanga,⁽⁸⁾ en el año 2007 se desarrolló una investigación mediante una encuesta transversal que incluyó 8 conglomerados formados por población desplazada, con el fin de estimar su prevalencia de SR y TB. Se encuestaron 146 personas, el 10,3 % refirió tener algún familiar con TB e igual porcentaje conocía algún SR y el 80 % tenía cicatriz de la vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guérin). La prevalencia de sintomáticos respiratorios fue de 16,4 % (IC 95%: 10,8-23,4). No se encontraron casos de TB.

En Santiago de Cali, Daza Arana, Cubides Munevar y Lozada Ramos,⁽²⁷⁾ se realizó un estudio descriptivo de corte transversal con componente analítico y muestreo estratificado por conglomerados. Se tuvieron en cuenta 5 323 personas, 2 858 correspondientes al barrio Potrero Grande y 2 461 al barrio Alto Jordán. La prevalencia de sintomáticos respiratorios global fue de 2,8 % (IC 95 %: 2,2-3,6). Esa investigación concluyó que la prevalencia poblacional de sintomáticos respiratorios es diferencial de acuerdo con las condiciones de vulnerabilidad de la población, lo que implica generar indicadores programáticos en coherencia con este resultado.

FACTORES DE RIESGO PROXIMALES Y DETERMINANTES ASCENDENTES

Diversos modelos teóricos se han utilizado para explicar la situación de salud de la población. Un referente teórico en el cual se logra enmarcar la problemática de los SR y la TB corresponde al modelo del “Marco de los factores de riesgo proximales y determinantes ascendentes de la tuberculosis”, planteado por el departamento de Alto a la TB de la OMS.^(28,29)

En este modelo se tienen en cuenta los factores de riesgo para la presentación de TB, y que estos, según lo reportado por la literatura, son similares a los factores asociados a la

presencia de SR. Se sugiere que, con el fin de alcanzar los objetivos a largo plazo del control de la TB, la actual estrategia de lucha contra este evento debe complementarse con los esfuerzos para hacer frente a los factores de riesgo y los determinantes sociales. La figura 1 presenta el marco para identificar los puntos de entrada de este modelo.

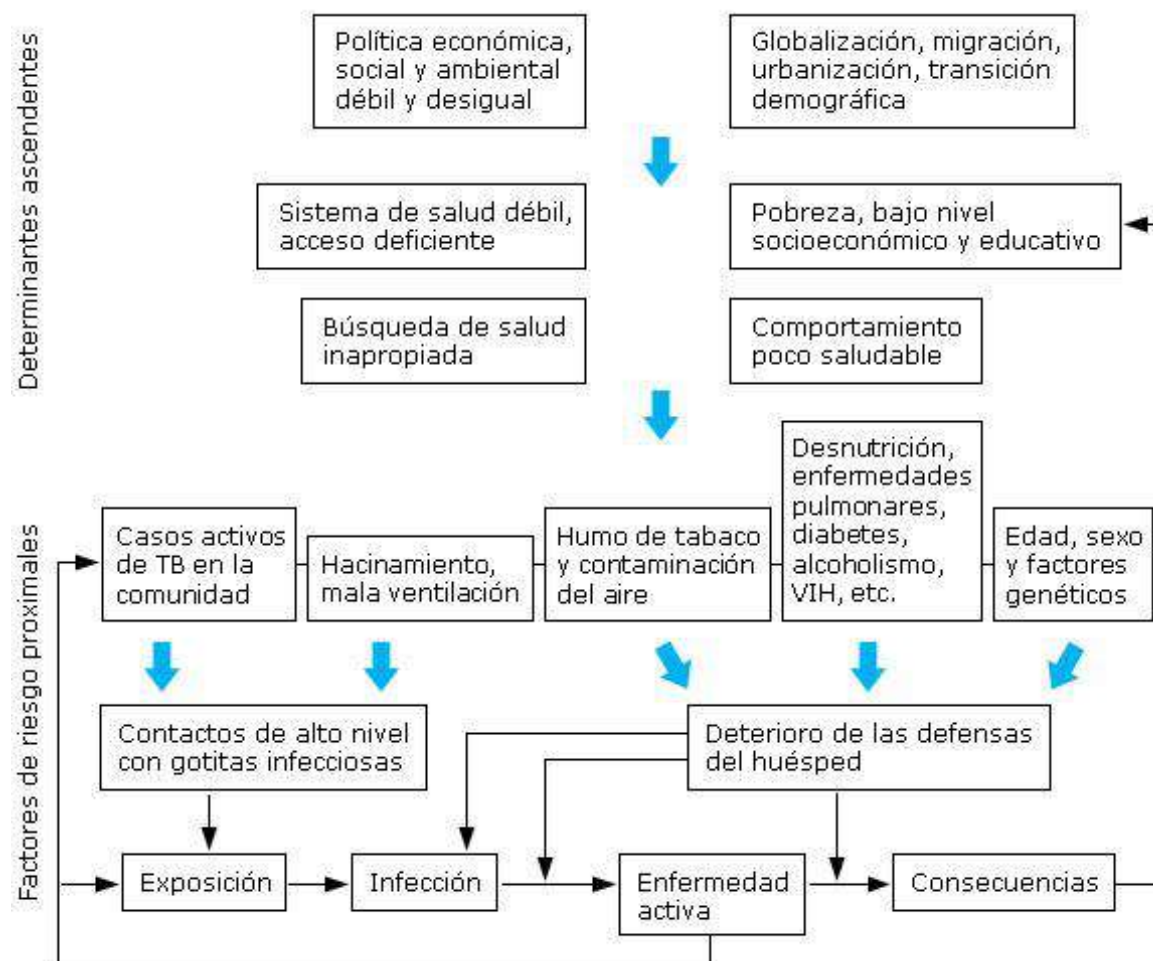


Fig. 1 - Marco de los factores de riesgo proximales y determinantes ascendentes de la TB.

Fuente: K. Lönnroth *et al.* Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Social Science & Medicine*. 2009;(68):2240-2246.

FACTORES DE RIESGO PROXIMALES

Los factores de riesgo proximales son los que aumentan directamente la exposición a las gotitas infecciosas. Un factor de riesgo que favorece la infección es el contacto con una persona con la enfermedad activa. La probabilidad de tener tal contacto se determina por la carga de la enfermedad subyacente en la comunidad. El riesgo de exposición se fija también por el entorno físico en el que el contacto se lleva a cabo, incluyendo los aspectos de la aglomeración, el flujo de aire y la humedad.

La literatura reporta diversos factores proximales asociados a la presencia de SR a nivel poblacional, entre ellos: la conglomeración geográfica de los casos,⁽¹⁵⁾ los pocos años de escolaridad e ingresos⁽⁷⁾ y el tabaquismo activo;⁽⁸⁾ como antecedentes:⁽⁷⁾ la variable temporal en reclusos dado por un tiempo de exposición de más de seis meses encarcelado,⁽¹⁷⁾ el hacinamiento y el consumo de sustancias psicoactivas en indigentes y en la cárcel de varones,⁽⁶⁾ la edad superior a 60 años y la presencia de cicatriz de BCG, tener referentes de haber sufrido neumonía,⁽⁸⁾ ser hombre, residir en una vivienda con ventilación no adecuada; y como factores protectores: ser lactante, preescolar, adulto maduro y mayor, respecto a los adolescentes.⁽²⁷⁾

Una de las condiciones más importantes a tener en cuenta en la presencia del sintomático respiratorio es la gravedad y la frecuencia de la tos y su relación directa con el tiempo y las características de los síntomas respiratorios. Es así como el riesgo de contagio está determinado por la cantidad de bacilos existentes en el aire espirado y, por ello, las personas que tosen tienen mayor capacidad infectante, lo que facilita que se continúe con la cadena de transmisión y, por lo tanto, con los SR.⁽³⁰⁾

Una persona con la enfermedad activa y no tratada infecta en promedio de 10 a 15 personas al año. El Ministerio de la Salud de Colombia determina que es de vital importancia que los profesionales de la salud movilicen la comunidad para identificar a los “tosedores crónicos”, en las familias, clubes, iglesias y comunidades cerradas (presidios, manicomios, abrigos y asilos) y encaminarlos para realizar el examen de esputo. De igual manera, informa que se evidencia una baja proporción de acciones de los equipos de salud encaminadas a este objetivo, por lo cual se hace necesaria la sensibilización que facilite la captación comunitaria de SR.⁽³¹⁾

En este sentido, un estudio realizado en Bogotá buscó identificar en el personal de salud el conocimiento que tiene sobre acción de búsqueda y detección temprana de la TB. Se midieron conocimientos antes y después de realizar la intervención educativa referente al tema. Los resultados evidenciaron algunas brechas de conocimiento en la identificación del sintomático respiratorio y el momento adecuado para realizar la baciloscopia después de la captación. Posterior a la intervención educativa, se observó que el porcentaje de preguntas acertadas aumentó, lo que facilita acciones más asertivas en el proceso de búsqueda de SR.⁽³²⁾

Junto a ello, una investigación cuasi experimental desarrollado en Cuba⁽³⁵⁾ evaluó una intervención educativa con médicos y enfermeras, similar al estudio anterior. También demostró que después de un programa educativo se logró duplicar el número de captación de SR en las localidades intervenidas (RR 2,4, IC 95 %: 1,9-3,1), comparando con las no sometidas a dicha intervención. Desde diversos estudios realizados por el PNCT, se concluyó que no es posible tener una mayor eficiencia en la captación de SR sin que el personal esté capacitado adecuadamente.

DETERMINANTES ASCENDENTES

Estos determinantes se relacionan con el “contexto”, el cual abarca un conjunto amplio de aspectos estructurales, culturales y funcionales de un sistema social, que ejercen una influencia formativa poderosa en los modelos de estratificación social y en las oportunidades de salud de los individuos.

Además, estos determinantes ascendentes configuran las oportunidades de salud de grupos sociales basadas en su ubicación dentro de las jerarquías de poder, prestigio y acceso a los recursos. Algunos de ellos son la política económica, social y ambiental débil y desigual, la globalización, la migración, la urbanización, la transición demográfica, el sistema de salud débil, el acceso deficiente a servicios de salud, la pobreza, el bajo nivel socioeconómico y educativo.

Solo se encuentra un estudio reciente⁽²⁷⁾ que determinó una relación entre ser SR y dos determinantes ascendentes. En ese caso, se encontró como factor protector el aseguramiento al sistema de seguridad social en salud (OR 0.41, IC 95 %: 0.19-0.89) y factor de riesgo los hogares con inseguridad alimentaria con hambre moderada (OR 1.63, IC 95 %: 1.15-2.31).

Estudios ecológicos de prevalencia de TB comunitaria han asociado el bajo nivel socioeconómico como factor predictor. Acompañado de este se encuentran las necesidades básicas insatisfechas, las barreras culturales y geográficas, el desplazamiento, nivel educativo, falta de seguridad social, presencia de comorbilidades, condiciones físicas de las viviendas y el déficit nutricional.^(34,35,36)

Sin embargo, existen datos controversiales que no permiten abordar este factor de riesgo desde esta perspectiva. Los altos niveles de pobreza no han sido significativos para asociarlo a mayor severidad de enfermar por TB, como lo discutió el estudio realizado en Washington con 862 pacientes.⁽³⁶⁾ Esa investigación la TB fue común en personas que trabajan en la economía monetaria y viven en casas mejor construidas que en los de economía de subsistencia en Malawi.⁽³⁷⁾ En Madrid, la prevalencia de TB en niños fue mayor en la clase social más baja, aunque este dato no fue estadísticamente significativo.⁽³⁸⁾ En California sigue siendo una enfermedad de la pobreza y las minorías étnicas o distinguidas por el color de la piel.⁽³⁹⁾ En Cuba, los municipios que mantiene la incidencia de TB son aquellas con mayor densidad poblacional, donde priman las actividades de servicios e industria y cerca de centros penitenciarios.⁽⁴⁰⁾ En la India, los casos de TB tiene un gran impacto en la clase socioeconómica baja.⁽⁴¹⁾ Por otra parte, en Filipinas se demostró que la calidad de vida asociada con la salud en los aspectos físicos y mentales se atribuye a los efectos que tienen la TB y los factores socioeconómicos.⁽⁴²⁾

Por otro lado, en Brasil hay evidencias heterogéneas. En un estudio se reporta que en el estrato de mejor condición de vida tiene más alta frecuencia de TB que en los estratos regulares o bajos, probablemente, porque los estratos de mejor condición de vida tienen otros determinantes que favorezcan mayor incidencia de TB.⁽⁴¹⁾ Otros autores⁽⁴³⁾ refieren que han identificado que las zonas más pobres en Brasil tienen una relación con la incidencia de TB.

A pesar de que el menor nivel socioeconómico se asocia con mayor agrupación de la cepa de TB, esta asociación no está bien evaluada, por tanto, es fundamental conocer los efectos del contexto social y económico en la prevalencia de SR y, por ende, en la transmisión de la TB.⁽⁴⁴⁾ Por último, mientras hay autores⁽⁴⁵⁾ que refieren que identificar la TB en una zona rural pobre se ha relacionado con un retraso en su presentación por las barreras para acceder a los servicios de salud y establecer su diagnóstico; otros aclaran que en los estudios de prevalencia y clase social es difícil dilucidar este fenómeno, porque se encuentran involucradas otras variables poco documentadas.⁽³⁸⁾ Entonces, la posición socioeconómica captura diferentes vías de asociación para TB.⁽³⁹⁾

Por estos hechos, se ha manifestado que la tradicional asociación de la TB con la pobreza y el hacinamiento ya no es suficiente para explicar la epidemiología y establecer el riesgo.⁽⁴⁶⁾ Lo anterior no permite realizar una extrapolación de la información con los hallazgos documentados en los estudios de diferentes países, lo que compromete a conocer nuestra epidemiología en contexto y proveer datos actualizados para favorecer los sistemas de información.

Con un entendimiento amplio de estas categorías de factores, se entiende que la determinación de la situación de salud no es un proceso simple, mecánico, con claras relaciones de causa efecto como se aceptaba en anteriores modelos epidemiológicos; sino más bien, un proceso complejo y dinámico en el cual los factores determinantes actúan en forma de red de interacciones y no en forma lineal y donde se reconoce que para lograr un estado de salud óptimo es necesario que estos factores estén en equilibrio. En este modelo se da gran importancia a la posibilidad de la modificación de los factores de riesgo proximales y determinantes ascendentes que afectan los estados de salud, en particular la condición de ser SR, al menos teóricamente, y por ello las acciones de salud pública deben dirigirse hacia esa modificación.

CONSIDERACIONES FINALES

Se identificó en la literatura que la frecuencia de sintomáticos respiratorios en países con condiciones similares a las de Colombia oscilan entre el 2 % y el 10 %, como se puede comprobar en el anexo de esta revisión. Sin embargo, la frecuencia reportada en la mayoría de los estudios no puede ser inferida poblacionalmente, dado que los diseños realizados no lo permiten, adicionalmente no son realizados en población general, sino en población en condición de vulnerabilidad, con riesgo diferencial de padecer TB.

Se hace necesario el desarrollo de investigaciones epidemiológicas de SR con enfoque poblacional o comunitario, que propicien su búsqueda y brinden indicadores actuales y contextualizados a los programas de salud pública, enfocados a la prevención y control de la TB.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública de tuberculosis. Colombia; 2014. Acceso: 01/11/2016. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Tuberculosis.pdf>
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013. Acces: 20/11/2016. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/es/
3. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva: tuberculosis, marzo de 2017. Acceso: 01/11/2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>

4. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia regional para el control de la tuberculosis para 2006-2015. Washington: OPS; 2005. Acceso: 15/01/2017. Disponible en: <http://www.col.ops-oms.org/TBHIV/tb-reg-plan-2006-15.pdf>
5. Organización Panamericana de la Salud. Control de la tuberculosis: manual sobre métodos y procedimientos para los programas integrados. Chile: OPAS. 1987. Acceso: 15/01/2017. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Manual%20de%20Organización%20y%20Procedimientos%20del%20Programa%20Nacional%20de%20Control%20y%20Eliminación%20del%20la%20Tuberculosis.pdf>
6. Escobar J., Mejía W., González J. Búsqueda activa de sintomáticos respiratorios para tuberculosis en poblaciones de alto riesgo. Revista Facultad Nacional de Salud Pública. 2003;21(2):9-20. Acceso: 01/02/2017. Disponible en: <https://aprendeonline.udea.edu.co/revistas/index.php/fnsp/article/view/723/621>
7. Freitas F, Yokota R, Castro A, Andrade S, Nascimento G, Moura N *et al*. Prevalência de sintomáticos respiratórios em regiões do Distrito Federal, Brasil. Rev Panam Salud Pública. 2011;29(6):451-6. Acceso: 22/03/2017. Disponible en: <http://www.scielo.org/pdf/rpsp/v29n6/11.pdf>
8. López L, Trillos C. Prevalencia de sintomáticos respiratorios y tuberculosis en la población en condición de desplazamiento, Bucaramanga, 2007. Revista Medunab. 2010;13(2):75-80. Acceso: 30/11/2016. Disponible en: <http://132.248.9.34/hevila/Medunab/2010/vol13/no2/2.pdf>
9. García I, De la Hoz F, Reyes Y, Montoya P, Guerrero M, León C. Prevalencia de sintomáticos respiratorios, de infección y enfermedad tuberculosa y factores asociados: estudio basado en población, Mitú, Vaupés, 2001. Biomédica 2004;24(Supl.):124-31. Acceso: 13/12/2016. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v24s1/v24sa17.pdf>
10. Ottamani S, Scherpier R, Chaulet P, Pio A, Van Beneden C, Raviglione M. Respiratory Care in Primary Care Services – a Survey in 9 Countries. Ginebra: WHO; 2004. (WHO/HTM/TB/2004.333). Access: 28/11/2016. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/83959/1/WHO_HTM_TB_2004.333.pdf
11. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Access: 28/11/2016. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf?ua=1
12. Organización Panamericana de la Salud. Día mundial de la tuberculosis 2015: Hablemos de Tuberculosis. Acceso: 05/10/2016. Disponible en: http://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=%201764&Itemid=
13. Mushtaque A, Chowdhury R, Chowdhury S, Nazrul I, Islam A, Vaughan J. Control of tuberculosis by community health workers in Bangladesh. The Lancet 1997;350(9072),169-172, Access: 15/03/2017. Available at: [http://thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(96\)11311-8/abstract](http://thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(96)11311-8/abstract)

14. Corbett E, Bandason T, Duong T, Dauya E, Makamure B, Churchyard G, *et al.* Comparison of Two Active Case-Finding Strategies for Community-Based Diagnosis of Symptomatic Smear-Positive Tuberculosis and Control of Infectious Tuberculosis in Harare, Zimbabwe (DETECTB): a Cluster-Randomised Trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1244-53. Access: 10/12/2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20923715>
15. Zaman K, Yunus M, Arifeen S, Baqui A, Sack D, Hossain S, *et al.* Prevalence of Sputum Smear-Positive Tuberculosis in a Rural Area in Bangladesh. *Epidemiology and Infection*. 2006;134(5):1052-1059. Access 28/01/2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2870495/>
16. Organización Panamericana de la Salud. Indicadores básicos 2016: situación de salud en las Américas. Washington: OPS; 2016. Acceso: 18/05/2017. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31288>
17. Vieira A, Ribeiro S, Siqueira A, Galesi V, dos Santos L, Golub J. Prevalence of Patients with Respiratory Symptoms Through Active Case Finding and Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis among Prisoners and Related Predictors in a Jail in the City of Carapicuíba, Brazil. *Rev Bras Epidemiol* 2010;13(4):641-50. Access: 08/02/2017. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2010000400009
18. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de situación de salud en Colombia, 2015. Dirección de Epidemiología y Demografía. Acceso: 31/10/2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-2015.pdf>
19. Informe técnico programa de tuberculosis. Secretaria departamental de salud. Valle del Cauca. 2016. Acceso: 09/03/2017. Disponible en: www.valledelcauca.gov.co/salud/descargar.php?id=19934
20. Secretaria de Salud Municipal. Análisis de Situación de Salud ASIS. Santiago de Cali; 2015. Acceso: 09/03/2017. Disponible en: http://calisaludable.cali.gov.co/planeacion/2015_Publicaciones/Proceso_Empalme_2015/ASIS%2002-DIC-2015%20FINAL.pdf
21. Secretaría Municipal de Salud Pública. La Organización Panamericana de la Salud, la Nación y la Alcaldía, unidas contra la tuberculosis. Santiago de Cali; 2013. Acceso: 01/03/2017. Disponible en: <http://www.cali.gov.co/publicaciones.php?id=50784>
22. Arciniegas A, Barrera M, Guerrero E. Prevalencia de tuberculosis entre los sintomáticos respiratorios que consultan por primera vez en los establecimientos de salud del departamento de Risaralda, Colombia. *Bol. Oficina Sanit. Panam.* 1979;6(87):512-24. Acceso: 10/11/2016. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/17307>

23. Arenas N, García A, Coronado S, Beltrán C, Acosta S, Gómez J *et al.* Prevalencia de tuberculosis infantil en Armenia, Colombia. *Rev. Salud Pública* 2010;12(6):1000-1009. Acceso: 27/01/2017. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642010000600012
24. Ministerio de la Protección Social de Colombia. Circular 58 de 2009. Publicada en el Diario Oficial 47.474; septiembre 16; 2009. Acceso 01/12/2016. Disponible en: <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=37349>
25. Ministerio de la Protección Social. Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015, para la expansión y fortalecimiento de la Estrategia Alto a la TB. Colombia; 2009. Acceso: 01/12/2016. Disponible en: http://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=431:plan-estrategico-colombia-libre-de-tuberculosis-2010-2015&Itemid=361
26. Collazos C, Carrasquilla G, Ibáñez M, López L. Prevalencia de sintomáticos respiratorios en instituciones prestadoras de servicios de salud de Bogotá, junio de 2005 a marzo de 2006. *Biomédica*. 2010;30(4):519-529. Acceso: 28/02/2017. Disponible en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/290>
27. Daza JE, Cubides AM, Lozada H. Prevalencia de sintomáticos respiratorios y factores relacionados en dos territorios vulnerables de Santiago de Cali. *Hacia promoc. salud*. 2016;21(1):63-76. Acceso: 01/12/2016. doi: 10.17151/hpsal.2016.21.1.5
28. Santos J. Brazilian Response to Tuberculosis Control. *Rev Saúde Pública* 2007; 41 (Supl. 1). Access: 15/03/2017. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000800012&lng=en&nrm=iso&tlng=en
29. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams B, Dye C, Raviglione M. Drivers of Tuberculosis Epidemics: The Role of Risk Factors and Social Determinants. *Social Science & Medicine* 2009;(68):2240-2246. Access: 30/01/2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394122>
30. Lönnroth K. Expanding the Global Tuberculosis Control Paradigm - the Role of TB Risk Factors and Social Determinants. In: Blas E, Sivasankara Kurup A, editors. *Priority Public Health Conditions: from Learning to Action on Social Determinants of Health*. Geneva, World Health Organization, 2008. Access 25/11/2016. Available at: http://www.who.int/social_determinants/resources/pphc_scoping_paper.pdf?ua=1
31. Curto M; Scatena L; Andrade R; Palha P; Assis E; Estuque B; Scatena T. Control de la tuberculosis: percepción de los enfermos sobre orientación a la comunidad y participación comunitaria. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2010;18(5):983-989. Acceso 10/02/2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692010000500020>
32. Idaly A, Sánchez M, Ana M, Puerto H, Lina E. Intervención educativa en trabajadores de la salud sobre la captación de sintomáticos respiratorios de tuberculosis [Educative Intervention Aimed at Health Workers about the Case-Finding of Individuals with Tuberculosis Respiratory Symptoms]. 2015;41(1):46-56. Acceso: 01/03/2017. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662015000100005

33. Jordán T, Oramas R, Díaz A, Armas L, González E. Intervención capacitante para la pesquisa activa de sintomáticos respiratorios en 2 municipios de Ciudad de La Habana. *Rev Cubana Med Trop* 2010;62(3):186-193. Acceso: 25/01/2017. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602010000300004
34. Casal RM. Estudio del retraso diagnóstico de la tuberculosis pulmonar sintomática. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(1):146-152. Acceso: 04/10/2016. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/estudio-del-retraso-diagnostico-tuberculosis/articulo-resumen/S030028960475471X/>
35. García I, Hoz F De, Reyes Y, Montoya P. Prevalencia de sintomáticos respiratorios, de infección y enfermedad tuberculosa y factores asociados. *Biomedica*. 2011;24(1):124-31. Acceso: 01/04/2017. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v24s1/v24sa17.pdf>
36. Oren E, Narita M, Nolan C, Mayer J. Area-Level Socioeconomic Disadvantage and Severe Pulmonary Tuberculosis: US, 2000-2008. *Public Health Rep*. 2013;128(2):99-109. Access: 16/03/2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450874>
37. Odone A, Crampin AC, Mwinuka V, Malema S, Mwaungulu JN, Munthali L, *et al*. Association between Socioeconomic Position and Tuberculosis in a Large Population-Based Study in Rural Malawi. *PLoS One*. 2013;8(10):1-8. Access: 14/01/2017. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0077740>
38. Ordobás M, Fernández S, Cañellas S, Rodríguez F. Prevalencia de infección tuberculosa y su relación con la clase social en niños de la Comunidad de Madrid. *En Pediatría*. 2006;64(1):34-9. Acceso: 22/02/2017. Diponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/prevalencia-infeccion-tuberculosa-su-relacion/articulo-resumen/13083839/>
39. Myers WP, Westenhouse JL, Flood J, Riley LW. An Ecological Study of Tuberculosis Transmission in California. *Am J Public Health*. 2006;96(4):685-690. Access: 03/12/2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1470555/>
40. González A, Pérez K, Sánchez L, Matthys F, González E, Van der Stuyft P. Estratos de incidencia de tuberculosis en los municipios de Cuba: 1999-2002 y 2003-2006. *Rev Panam Salud Pública*. 2010;28(4):275-81. Acceso: 28/01/2017. Disponible en: <http://www.scielo.org/pdf/rpsp/v28n4/06.pdf>
41. Gupta S, Shenoy VP, Mukhopadhyay C, Bairy I, Muralidharan S. Role of Risk Factors and Socio-Economic Status in Pulmonary Tuberculosis: a Search for the Root Cause in Patients in a Tertiary Care Hospital, South India. *Trop Med Int Health*. 2011;16(1):74-78. Access: 04/02/2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091857>
42. Masumoto S, Yamamoto T, Ohkado A, Yoshimatsu S, Querri AG, Kamiya Y. Factors Associated with Health-Related Quality of Life Among Pulmonary Tuberculosis Patients in Manila, the Philippines. *Qual Life Res*. 2014;23(5):1523-33. Access: 13/02/2017. doi: 10.1007/s11136-013-0571-x

43. Hino P, Villa TCS, Cunha TN da, Santos CB dos. Padrões Espaciais da Tuberculose e sua Associação à Condição de Vida no Município de Ribeirão Preto. Ciênc. saúde coletiva. 2011;16(12):4795-802. Acceso: 24/01/2017. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011001300028
44. Oren E, Narita M, Nolan C, Mayer J. Neighborhood Socioeconomic Position and Tuberculosis Transmission: a Retrospective Cohort Study. BMC Infect Dis. 2014;14(1):227. Access: 01/12/2016. Available at: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-227>
45. Cambanis A, Yassin MA, Ramsay A, Squire SB, Arbide I, Cuevas LE. Rural Poverty and Delayed Presentation to Tuberculosis Services in Ethiopia. Trop Med Int Health. 2005;10(4):330-335. Access: 03/02/2017. doi: 10.1111/j.1365-3156.2005.01393.x
46. Olson NA, Davidow AL, Winston CA, Chen MP, Gazmararian JA, Katz DJ. A National Study of Socioeconomic Status and Tuberculosis Rates by Country of Birth, US, 1996-2005. BMC Public Health. BMC Public Health; 2012;12(1):365. Access: 26/01/2017. doi: 10.1186/1471-2458-12-365

Anexo

Tabla - Prevalencia de sintomáticos respiratorios a nivel poblacional reportados en la literatura.

Lugar	Año	Prevalencia (%)	Tipo de población
Argentina, Chile, Costa de Marfil, Guinea, Kirguistán, Marruecos, Nepal, Perú y Tailandia (OMS).	2004	5	Población general
Estructural y Varjão (Brasil)	2011	5,7	Población general
Itapoã (Brasil)	2011	4,8	Población general
Carapicuíba (Brasil)	2010	38,7	Población vulnerable
Bangladés (Asia del Sur) *	2006	7,1	Población general
Pereira (Risaralda, Colombia)	2004	18,1	Población vulnerable
Mitú (Vaupés, Colombia)	2001	3,6	Población general
Bucaramanga (Santander, Colombia)	2007	16,4	Población vulnerable
Cali (Valle del Cauca, Colombia)	2012	2,8	Población vulnerable

* Definición de sintomático respiratorio con referencia de tos mayor a 21 días.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tiene conflictos de intereses.

^a Financiación: Universidad Santiago de Cali. Código de radicación ante la Dirección General de Investigaciones: 450-621114-050.

Manejo de la tos crónica en Atención Primaria

Autoras

Isabel Moneo Hernández

C.S. Fuentes Norte. Zaragoza

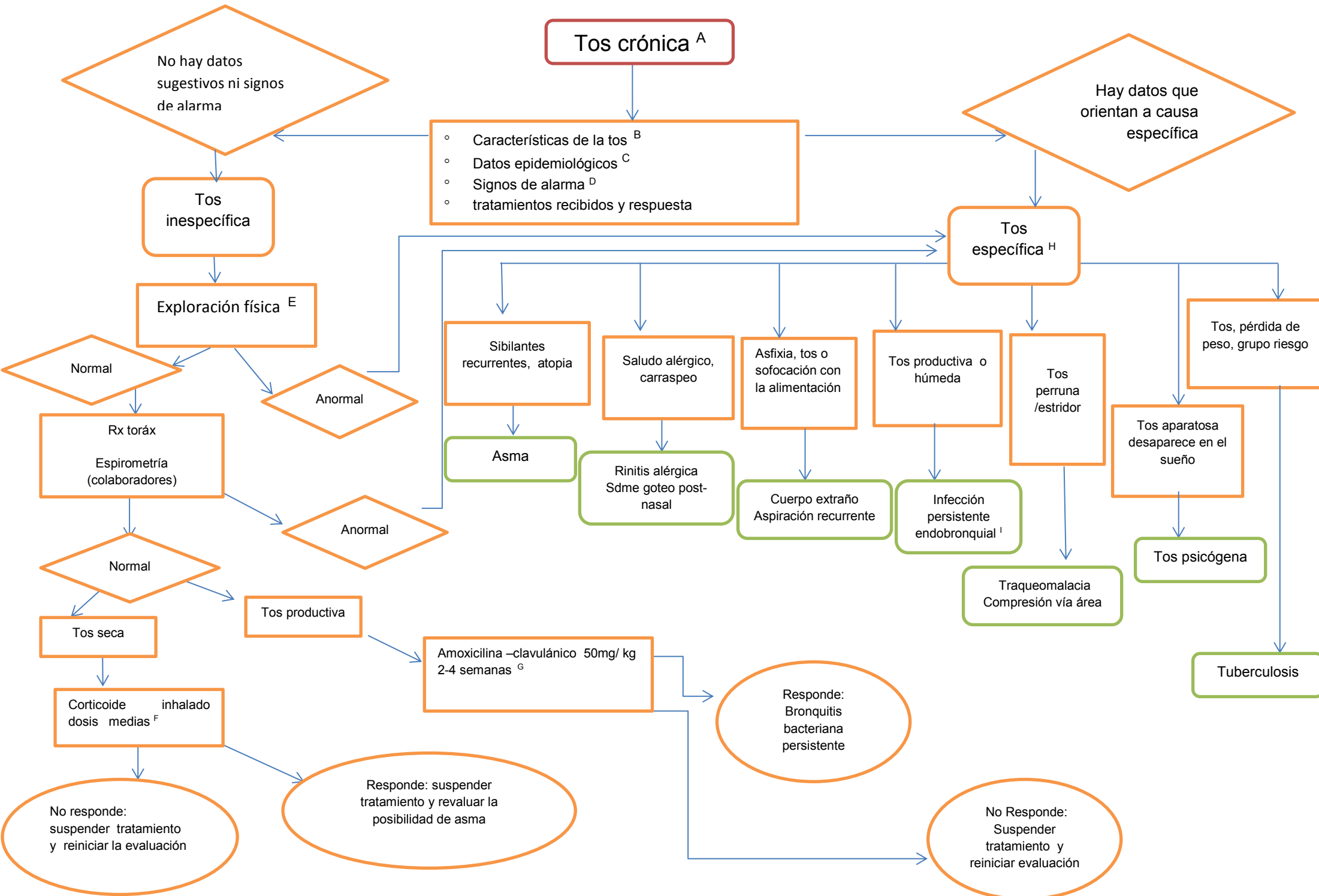
Maite Asensi Monzo

C.S Serrería. Valencia

Carmen Rosa Rodríguez Fernández -Oliva

C.S La Cuesta. Tenerife

Cómo citar este artículo: Moneo Hernández I, Asensi Monzó M, Rodríguez Fernández-Oliva CR. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Tos crónica en AP. AEPap. 2017 (en línea) consultado el dd/mm/aaaa. Disponible en algoritmos.aepap.org



A:

La tos es uno de los motivos de consulta más frecuentes para el pediatra de Atención Primaria y puede ser debida a patología en cualquier nivel de la vía respiratoria e incluso en otras localizaciones.

Hablamos de tos crónica cuando dura más de 4 semanas según la guía Americana ¹ y la Australiana ² mientras que la guía Británica ³ no considera una tos como crónica hasta que se prolonga más de 8 semanas, entre las 4 y las 8 semanas propone clasificar a la tos como subaguda y aconseja una actitud expectante y vigilancia estrecha del niño si no existen otros datos de enfermedad.

La mayoría de los estudios de seguimiento han puesto de manifiesto que la tos debida a infecciones virales agudas dura entre 2 y 4 semanas, por ello este límite de las 4 semanas es el más razonable para hablar de tos crónica.

B:

Es fundamental realizar una buena anamnesis (tabla 1) inquiriendo las características de la tos, qué lo desencadena, si es nocturna o diurna, productiva o seca y si hay o no síntomas acompañantes

TABLA 1

PREGUNTA	EJEMPLO	DIAGNÓSTICO PROBABLE
¿Cómo empezó la tos?	Muy agudo Coincidiendo con catarro	Aspiración de CE Postviral
¿Cuándo empezó la tos?	Neonatal	Aspiración Malformación

		Fibrosis quística(FQ) Discinesia ciliar Inf.pulmonar intrauterina
¿Cómo es la tos?	Productiva Paroxística con/sin gallo Hemoptoica Tos con indiferencia que aumenta con la atención y desaparece en el sueño Tos seca con el sueño Tos áspera metálica Tos con expulsión de moldes	Enf.pulmonar supurativa FQ S. Pertusoide FQ Bronquiectasias TB Tumores Hemosiderosis Malf.arteriovenosa pulmonar Tos psicógena Hábito tusígeno Asma Laringomalacia Bronquitis plástica
¿Es progresiva?		Aspiración de CE Colapso lobular TB Lesión intratorácica

¿Es único síntoma o asociada?	Aislada Con sibilancias Asociada a neumonía recurrente o infiltrados intersticiales	Tos inespecífica Asma Aspiración de CE FQ Bronquiolitis obliterante Enf. Pulmonar intersticial Bronquitis bacteriana Persistente TB Inmunodeficiencias Cardiopatías con shunt
¿Qué desencadena la tos?	Frío, ejercicio Acostarse La ingesta	Asma Goteo postnasal Aspiración recurrente

Adaptado de : M. Praena-Crespo y M. Callén-Blecua. Tos crónica Atención primaria. An Pediatr Contin.2010;8:1-9 ⁴

C:

En la evaluación de un niño con tos crónica tenemos que considerar si pertenece o no a un grupo de riesgo de mayor incidencia de enfermedad tuberculosa, interrogar sobre la existencia de contactos o la presencia de adultos convivientes tosedores crónicos.

En las actuales circunstancias epidemiológicas de aumento de casos de tosferina hay que considerar este diagnóstico sobre todo ante una tos pertusoides o emetizante de predominio nocturno, incluso en un niño bien vacunado. Para algunos autores debería ser considerada en el diagnóstico de cualquier niño con tos de más de 2 semanas⁵. Dado el retraso en el diagnóstico serológico o microbiológico si no se dispone de PCR, en caso de sospecha clínica podría iniciarse un

tratamiento empírico que si se instaura rápidamente mejorará la evolución de la enfermedad y en todo caso disminuirá la posibilidad de contagio, sobretodo en el caso de contacto estrecho del tosedor con menores de 6 meses.

En cuanto a la exposición al humo del tabaco existen evidencias fuertes de que la tos se prolonga en los niños convivientes con fumadores, el pediatra debe de aprovechar las consultas por este motivo para discutir con los padres la repercusión que el tabaquismo pasivo produce en sus hijos. Ofrecerles de forma empática los recursos disponibles en nuestro medio .Recordar siempre que la intervención breve por el personal sanitario es una medida que ha demostrado ser coste efectiva.

D:

Los datos clínicos que nos deben alertar son fundamentalmente comienzo neonatal, o coincidiendo con la alimentación o sofocación, presencia de tos productiva de más de 4 semanas y la asociación con síntomas generales (tabla 2)

TABLA 2

Síntomas y signos de alarma en el niño con tos crónica

Síntomas y signos de alarma	Comentarios
Auscultación anormal	Asma, bronquitis, cuerpo extraño, FQ, anomalías congénitas...
Tos húmeda o productiva	Enfermedades supurativas (FQ, BQ, DCP, BBP...), bronquitis...
Tos de inicio brusco tras episodio de atragantamiento	Aspiración de cuerpo extraño
Tos en relación con alimentación o deglución	Síndromes aspirativos
Disnea crónica	Patología torácica (vía aérea o parénquima), cardíaca...
Disnea con ejercicio	Asma, enfermedad pulmonar...
Soplo cardíaco	Enfermedad cardíaca
Presencia de patología neurológica	Síndromes espirativos, debilidad muscular...
Deformidades de la pared torácica	Malformaciones, enfermedad pulmonar crónica grave...
Hemoptisis	Enfermedad supurativa, anomalías vasculares, bronquitis...
Neumonías recurrentes	Asma, cuerpo extraño, malformaciones, inmunodeficiencias...
Fallo de medro	Enfermedad pulmonar, cardíaca...
Presencia de acropaquias	Enfermedad pulmonar, enfermedad supurativa, cardíaca...
Coexistencia de comorbilidades	Enfermedades crónicas

BBP: bronquitis bacteriana persistente; BQ: bronquiectasias; DCP: discinesia ciliar primaria; FQ: fibrosis quística.

Tomado de Lamas ⁶

E:

La exploración debe ser completa, valorando el desarrollo del niño y la presencia de signos que nos orienten a una causa específica.

En las vías aéreas superiores (fosas nasales y faringe) buscaremos el goteo nasal posterior, es decir, el drenaje de mucosidad en la pared posterior de la faringe, que puede acompañarse de otitis serosa, hipertrofia amigdalal y/o adenoidea, e inferiores (auscultación pulmonar, conformación de la caja torácica).

El estridor inspiratorio es sugestivo de cuerpo extraño o masas de localización en vía respiratoria alta (laringo o traqueomalacia)

Una auscultación cardíaca patológica o la presencia de cianosis labial y ungueal apuntarán hacia anomalías cardiovasculares.

La piel puede mostrar signos de atopia y la observación de dedos en palillo de tambor orienta hacia una enfermedad pulmonar crónica como la fibrosis quística.

A veces la observación de una crisis de tos proporciona las claves para hacer un diagnóstico específico.

F:

Una tos seca mantenida puede ser el único síntoma de asma crónica lo que se ha llamado “equivalente de asma”. Este término, admitido en los adultos, no es aceptado por las sociedades científicas para los niños. La mayoría de los estudios han señalado que el asma es una causa poco frecuente de tos en ausencia de otros síntomas. No obstante todas las guías ^{1,2, 3} aceptan que ante una tos seca como único síntoma con exploración normal, Rx de tórax y espirometría normal podamos hacer un ensayo terapéutico. Puede realizarse una prueba terapéutica con corticoides inhalados a dosis medias, es decir budesonida 200 mcg /12 h o fluticasona 100mcg /12 h independiente de la edad y el peso del niño.

Una respuesta positiva apoya pero no confirma el diagnóstico de asma, ya que la tos de causa inespecífica tiende también a resolverse con el tiempo. Debe haber un tiempo limitado para considerar que ha habido respuesta: unas guías establecen un período de respuesta de 2 semanas y otras de 8 a 12 semanas, pero parece razonable esperar una respuesta en 4 o 6 semanas.

La falta de respuesta al tratamiento es suficiente para excluir el diagnóstico y suspenderlo en la mayoría de los casos.

G:

La bronquitis bacteriana prolongada es una enfermedad posiblemente más frecuente de lo que se diagnostica^{7, 8}. Está causada por una infección crónica del epitelio bronquial por bacterias patógenas comunes de la vía respiratoria superior que colonizan formando “biofilms”, produciendo una alteración de la función

ciliar. Clínicamente aparece una “tos húmeda persistente”, con Rx de tórax normal. Debemos considerarla cuando el síntoma más prominente es la tos productiva y prolongada. El diagnóstico preciso se realiza por cultivo bronquial obtenido por broncoscopia; en Atención Primaria siempre que sea posible se intentará cultivo del esputo aunque se admite que el diagnóstico puede ser clínico, si tras la clínica citada hay respuesta a una tanda de antibiótico. El objetivo es la erradicación de las bacterias y la regeneración del epitelio bronquial

El tratamiento produce una rápida mejoría de los síntomas, su duración óptima no está bien definida, algunos autores⁹ proponen tratamientos prolongados de 6-8 semanas, lo que conlleva un problema potencial de desarrollo de resistencias antibióticas.

Una tos productiva que no responde a 1 o dos tandas de antibiótico debe ser evaluada en un segundo nivel asistencial.

H:

La experiencia clínica sugiere que la mayoría de los pacientes pediátricos con tos crónica, son en realidad niños sanos que tienen infecciones respiratorias recurrentes por virus, pero también puede ser la manifestación de una enfermedad respiratoria o sistémica grave, por lo que deben de ser cuidadosamente evaluados.

En presencia de tos productiva, radiografía de tórax patológica o una espirometría alterada la posibilidad de tener una causa específica es alta y obliga a realizar más estudios complementarios para llegar al diagnóstico¹⁰

I

En los niños la presencia de tos productiva mantenida si va acompañada de alteración del desarrollo pondo estatural, infecciones recurrentes pulmonares, acropaquias, es sugestiva de enfermedad pulmonar que requiere más investigaciones y debería ser remitido a neumología. En la enfermedad supurativa endobronquial incluimos entidades más graves pero menos frecuentes como la discinesia ciliar, fibrosis quística, bronquiectasias³

Bibliografía

1. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006; 129 :260S-283S.
2. Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Robertson CF, Marchant JM et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand. Cough in children: definitions and clinical evaluation. Med J Aust. 2006; 184: 398-403
3. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R; British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax. 2008; 63: 1-15.
4. Praena-Crespo M, Callén-Blecua M Tos crónica An Pediatr Contin.2010;8 :1-9.
5. Moraga-Llop F, Campins-Martí M. Vacuna de la tos ferina. Reemergencia de la enfermedad y nuevas estrategias de vacunación .Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33:190–6.
6. Lamas A, Ruiz de Valbuena M, Máiz L . Tos en el niño. Arch Bronconeumol. 2014;50:294–300
7. Marchant J, Masters I.A, Champion A, Petsky H, Chang AB. Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough. Thorax (2012). doi:10.1136
8. Craven V, Everard ML. Protracted bacterial Bronchitis. Reinventing an old disease. Arch. Dis.Child2013; 98:72-6.

9. Gedik AH , Cakir E, Torun E, Demi A.D, Kuccukkoc M, Erenberk U et al. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. Italian Journal of Pediatrics (2015) 41:73DOI 10.1186/s13052-015-0180-0.
10. Callén Blecua MT, Praena Crespo M. Normas de Calidad para el diagnóstico y tratamiento de la tos crónica en Pediatría de Atención Primaria. Protocolos del GVR (publicación P-GVR-9). (fecha de acceso 22707/2016). Disponible en: www.aepap.org/gvr/protocolos.htm

Un enfoque práctico de disnea

A practical approach of dyspnea

Jerson Quitian⁽¹⁾, Oscar Sáenz⁽²⁾, Camilo Manrique⁽³⁾, Francisco Gonzales⁽⁴⁾, Nicolás Rocha⁽⁵⁾, Rafael Miranda⁽⁶⁾.

RESUMEN

Revisamos la disnea, aguda y crónica, ya que es el más común de los síntomas de las enfermedades cardiopulmonares y motivo de consulta muy frecuente en los servicios de urgencias. Tenemos en cuenta definición, clasificación, patrones clínicos de presentación así como repercusión hemodinámica, tratamiento y pronóstico. Se revisan algoritmos de enfoque clínico para un óptimo manejo de los pacientes afectados por las múltiples entidades que pueden producir o deteriorar la clase funcional de la disnea.

Palabras clave: disnea, urgencias, patrones clínicos, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

We reviewed dyspnea, acute and chronic, as it is the most common symptom of cardiopulmonary disease and frequent reason for consultation in the emergency department. We consider definition, classification, clinical patterns of presentation and hemodynamic consequences, treatment and prognosis. Algorithms are reviewed for clinical approach for optimal management of patients affected by multiple entities that may produce or degrade the functional class of dyspnea.

Keywords: dyspnea, emergencies, clinical patterns, diagnosis, treatment.

Rev Colomb Neumol 2011; 23(2): 55-59.

DEFINICIÓN

La disnea se define como la sensación de «falta de aire», de una respiración anormal o incómoda con la percepción de mayor trabajo respiratorio que aparece durante el reposo o con un grado de actividad física inferior a la esperada. No se considera patológica cuando surge con el ejercicio extenuante en individuos sanos con buena condición física ni con el ejercicio moderado en personas sanas no acostumbradas al esfuerzo (1)

Es el síntoma cardinal de enfermedades que afectan al sistema cardíaco como respiratorio. Varía en intensidad dependiendo de la sensibilidad del paciente y del grado de afectación del mismo a los esfuerzos (Tabla 1).

Se debe tener en cuenta las distintas formas de presentación (Tabla 2). El paciente la describe como: «tengo fatiga», «no puedo respirar», «no me entra el aire en los pulmones», etc. El médico deberá discernir cuál de las anteriores descripciones, corresponden a una dis-

⁽¹⁾ Residente III Medicina Interna Hospital Santa Clara – Universidad el Bosque. jerson.quitianmd@hotmail.com

⁽²⁾ Internista Neumólogo. Coordinador servicio urgencias Hospital Santa Clara. Coordinador servicio medicina interna Saludccop EPS, docente Facultad de Medicina Universidad el Bosque. oasm15@yahoo.com

⁽³⁾ Médico Internista. Coordinador Servicio urgencias Hospital Santa Clara. Docente facultad de Medicina Universidad el Bosque. camiloandresmanrique@gmail.com

⁽⁴⁾ Farmacólogo. Bioeticista. Servicio urgencias Hospital Santa Clara. Docente facultad de Medicina Universidad el Bosque. farmacologia@yahoo.com

⁽⁵⁾ Médico Internista. Servicio urgencias Hospital Santa Clara. Fellow I Gastroenterología Fundación Universitaria Sanitas. nicolasrocha@hotmail.com

⁽⁶⁾ Médico Epidemiólogo. Servicio de urgencias Hospital Santa Clara. rafaelmirandaj@gmail.com

Correspondencia: Jerson Quitian. Correo electrónico: jerson.quitianmd@hotmail.com

Recibido: 28 de Julio de 2011. **Aceptado:** 30 de Agosto de 2011.

Tabla 1. Grado de disnea (New York Heart Association)

Clase I: Ausencia de síntomas con la actividad habitual.
Clase II: Síntomas con actividad moderada.
Clase III: Síntomas con escasa actividad.
Clase IV: Síntomas en reposo.

Tabla 2. Disnea: formas de presentación

- Disnea continua
- Disnea accesional (paroxística)
- Disnea de reposo
- Disnea de esfuerzo
- Disnea en decúbito u ortopnea
- Disnea producida en decúbito lateral o trepopnea
- Disnea producida en posición vertical o platipnea

nea real. También conviene diferenciar claramente entre la «dificultad subjetiva respiratoria» y el «trabajo respiratorio aumentado», de otros términos que con facilidad, se confunden, como son la taquipnea (aumento de la frecuencia respiratoria) y la polipnea o hiperpnea (aumento de la ventilación/minuto, a expensas, sobretodo, de un aumento del volumen corriente).

La disnea puede ser aguda o crónica, según el tiempo de evolución. En la práctica de urgencias, tanto la disnea aguda como la agudización de la disnea crónica son las formas de presentación más frecuentes.

VALORACIÓN EN URGENCIAS DE LA DISNEA AGUDA

El *objetivo principal* en la valoración inicial de la disnea aguda es descartar las causas que puedan poner en peligro la vida del enfermo, con el fin de instaurar un tratamiento precoz, estableciendo al momento de la valoración si hay o no compromiso hemodinámico (Figuras 1 y 2).

Los *medios disponibles en Urgencias* son:

1. Anamnesis y exploración física. Es el medio fundamental para valorar inicialmente el estado hemodinámico del paciente y, posteriormente, para llegar a un diagnóstico orientativo.

2. Exploraciones complementarias (Tabla 11).

Los pasos a seguir, de forma secuencial, son:

- Análisis del estado hemodinámico.
- Diagnóstico sindrómico.

- Diagnóstico etiológico o, en su defecto, descartar patologías urgentes.

- Tratamiento urgente.

Cuando se utiliza en conjunción con la información clínica, la medición rápida de B-péptido natriurético tipo en los niveles servicio de urgencias mejora la atención de los pacientes con crisis de disnea y, por ende, reduce el tiempo de descarga y el coste total del tratamiento (n engl j med 350;7 nejm february 12,2004) JAMA. 2005;294 15.

Estado hemodinámico

Al igual que en el dolor torácico agudo, el estado hemodinámico se altera de forma directa o indirecta dependiendo de la causa, la aparición de complicaciones y de los antecedentes del paciente.

Los datos clínicos sugestivos de inestabilidad hemodinámica son: disnea, síncope, hipotensión o hipertensión arterial, bajo gasto cardíaco y alteración del ritmo cardíaco.

Las patologías más frecuentes que pueden producir disnea aguda e inestabilidad hemodinámica son: el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), el tromboembolismo pulmonar (TEP), el neumotórax a tensión, el asma bronquial y el edema agudo de pulmón (EAP).

La medición de la presión en cuña de la arteria pulmonar, es considerada el patrón oro para determinar la causa de edema pulmonar de origen Cardiógeno, en el contexto de los pacientes con disnea aguda en quienes se debe tratar la causa específica de dicha entidad. (2)

Diagnóstico sindrómico

Se basa en los datos recogidos por la anamnesis (antecedentes familiares, antecedentes personales, enfermedad actual) y la exploración física.

Los patrones clínicos típicos más frecuentes se expresan en las Tablas 3 a 10. El patrón de obstrucción vascular pulmonar corresponde con el del tromboembolismo pulmonar ya descrito en el tema anterior.

Tratamiento urgente

Los **objetivos** del tratamiento son:

- a) Estabilización del estado hemodinámico.
- b) Tratamiento de la causa desencadenante.
- c) Tratamiento sintomático.

Estado hemodinámico. Las medidas a tomar son:

1. Reposo.
2. Permeabilidad de las vías aéreas, oxigenoterapia (mascarillas faciales, gafas nasales, ventilación asistida, controlada).
3. Monitorización de constantes vitales (tensión arterial, pulso, frecuencia respiratoria). Monitorización ECG. Pulsioximetría.
4. Garantizar acceso intravenoso.
5. Administración de drogas vasoactivas, vasodilatadores, analgesia (según la causa), broncodilatadores, corticoides, antiarrítmicos, etc

Tabla 3. Patrones clínicos de disnea aguda

- I) Obstrucción de la vía aérea
 - a) Extratorácica
 - b) Intratorácica
- II) Pleura
- III) Condensación pulmonar
- IV) Edema pulmonar
 - a) Cardiogénico
 - b) No cardiogénico
- V) Obstrucción vascular pulmonar
- VI) Mecánico
- VII) Psicógeno

Tabla 4. Patrón de obstrucción de la vía aérea extratorácica

Anamnesis:
Referencia de la ingestión de cuerpo extraño por el enfermo o un testigo.
Tos espasmódica.

Inspección:
Tiraje supraclavicular con la inspiración.
Edema de úvula y paladar blando (ocasional)

Palpación:
Disminución de las vibraciones vocales.

Percusión:
Matidez si el obstáculo es total y aumento si es incompleto y hay insuflación enfisematosa compensatoria.

Auscultación:
Disminución del murmullo vesicular.
Estridor inspiratorio.
Sibilancias si se afecta el árbol bronquial.

Tabla 5. Patrón de obstrucción de la vía aérea intratorácica

Anamnesis:
Antecedentes de exposición a alérgeno, humos, gases tóxicos, ejercicio físico, infección respiratoria.
Tos productiva o no
Aparición de fiebre y/o hemoptisis

Inspección:
Taquipnea. Cianosis y/o somnolencia (según gravedad)
Utilización de los músculos accesorios (en los casos graves)

Auscultación:
Roncus y sibilancias difusas en ambos campos pulmonares
Disminución difusa del murmullo vesicular (en los casos graves)
Crepitantes bilaterales si coexiste edema pulmonar

Med Clin N Am 90 (2006) 453–479; Harrison, Principios de Medicina Interna. 16 ed. Madrid. Interamericana McGraw Hill, pág. 1527-1549

Tabla 6. Patrón pleural

Anamnesis
Dolor torácico agudo pleurítico.
Tos productiva o no; Cianosis en casos graves

Exploración Física (hemitórax afecto)
Inspección: no expansibilidad
Palpación: Abolición de las vibraciones vocales
Percusión: Neumotórax (Timpanismo)
Derrame pleural (matidez)
Auscultación: Disminución o abolición del murmullo vesicular

Tabla 7. Patrón de condensación pulmonar

Anamnesis:
Fiebre, escalofríos, tos y expectoración purulenta, hemoptisis
Dolor torácico agudo (patrón pleural)

Inspección:
Taquipnea y, a veces, cianosis
Inmovilidad del hemitórax afecto

Palpación:
Aumento de las vibraciones vocales

Percusión:
Matidez

Auscultación:
Disminución o abolición del murmullo vesicular
Estertores finos en la zona afectada
Soplo bronquial

Med Clin N Am 90 (2006) 453–479

Tabla 8. Patrón de edema pulmonar

	Edema Pulmonar Cardiogénico	Edema Pulmonar no Cardiogénico
Anamnesis	Antecedentes de cardiopatía Ortopnea, tos con expectoración espumosa y rosada Síntomas de bajo gasto si shock asociado	Antecedentes de sepsis, quemaduras, traumatismo severo, intoxicación por drogas, fármacos, etc.
Inspección	Taquipnea y cianosis Ingurgitación yugular, hepatomegalia y edemas en miembros inferiores	Taquipnea y cianosis, no IY.
Auscultación	Presencia de S3 y/o S4 además de soplos Estertores de pequeña y gruesa burbuja hasta campos superiores. En ocasiones aparecen sibilancias (broncoespasmo)	Estertores de pequeña y gruesa burbuja difusos

Tabla 9. Patrón mecánico**Anamnesis**

Antecedentes de traumatismo previo
Dolor más o menos intenso de características mecánicas.

Inspección:

Agitación e intranquilidad, disociación toracoabdominal con la respiración.

Auscultación:

Desde normal hasta la abolición del murmullo vesicular, dependiendo del tipo y gravedad del traumatismo

Tabla 10. Patrón psicógeno**Anamnesis**

Mujeres jóvenes tras una crisis emocional fuerte
Disestesias peribucales, dolor torácico agudo de patrón no orgánico y mareo

Inspección:

Intranquilidad, taquipnea y tetania carpopedal

Auscultación:

Taquicardia. Auscultación pulmonar normal

BMJ September 6, 2003; Harrison, Principios de Medicina Interna. 16 ed. Madrid. Interamericana McGraw Hill, pág. 1527-1549.

Destino del paciente

Se determina por la gravedad de la patología que se trate y los medios disponibles.

Los *criterios de traslado urgente* al centro hospitalario de referencia son:

- a) Disnea aguda con inestabilidad hemodinámica.

b) Disnea aguda subsidiaria de estudio urgente y no disponer de las pruebas complementarias adecuadas.

c) Necesidad de tratamiento urgente no disponible en su medio de trabajo.

d) Ausencia de diagnóstico e inestabilidad hemodinámica.

Los criterios de ingreso son:

a) Patología potencialmente grave con riesgo vital: Área de Observación o Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

b) Patología no vital que requiera estudio y tratamiento reglados. Dependiendo de los criterios de cada tipo de patología ingresará en planta de hospitalización o será dado de alta para estudio y tratamiento ambulatorio.

REFERENCIAS

- Joseph R. Shiber, MDa,b,c,*; Jose Santana, MDb Med Clin N Am 90 (2006) 453-479
- Lorraine B. Ware, M.D., and Michael A. Matthay, M.D. N Engl J med 353;26 www.nejm.org december 29, 2005 (2788 -2795)
- Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter -N Engl J Med 1970;283:447-51
- Christian Mueller, M.D., André Scholer, Ph.D., Kirsten Laule-Kilian, B.Sc., Benedict Martina, M.D., Christian Schindler, Ph.D., Peter Buser, M.D., Matthias Pfisterer, M.D. and André P. Perruchoud, M.D. N Engl J Med 2004;350:647-54.
- Ingram, R. H.; Braunwald, E.: Disnea y edema pulmonar. En: Isselbacher KJ et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. 16 ed. Madrid. Interamericana McGraw Hill, pág. 1527-1549.
- Braunwald E. Disnea. En: Braunwald E. Tratado de Cardiología. 4ª ed. Madrid Interamericana McGraw Hill. 1993, pág. 2-4.
- Braunwald, E.: Manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca. En: Braunwald E. Tratado de Cardiología. 4ª ed. Madrid. Interamericana McGraw Hill, 1993, pág. 497-519.
- JAMA. 2005;294(15):1944-1956

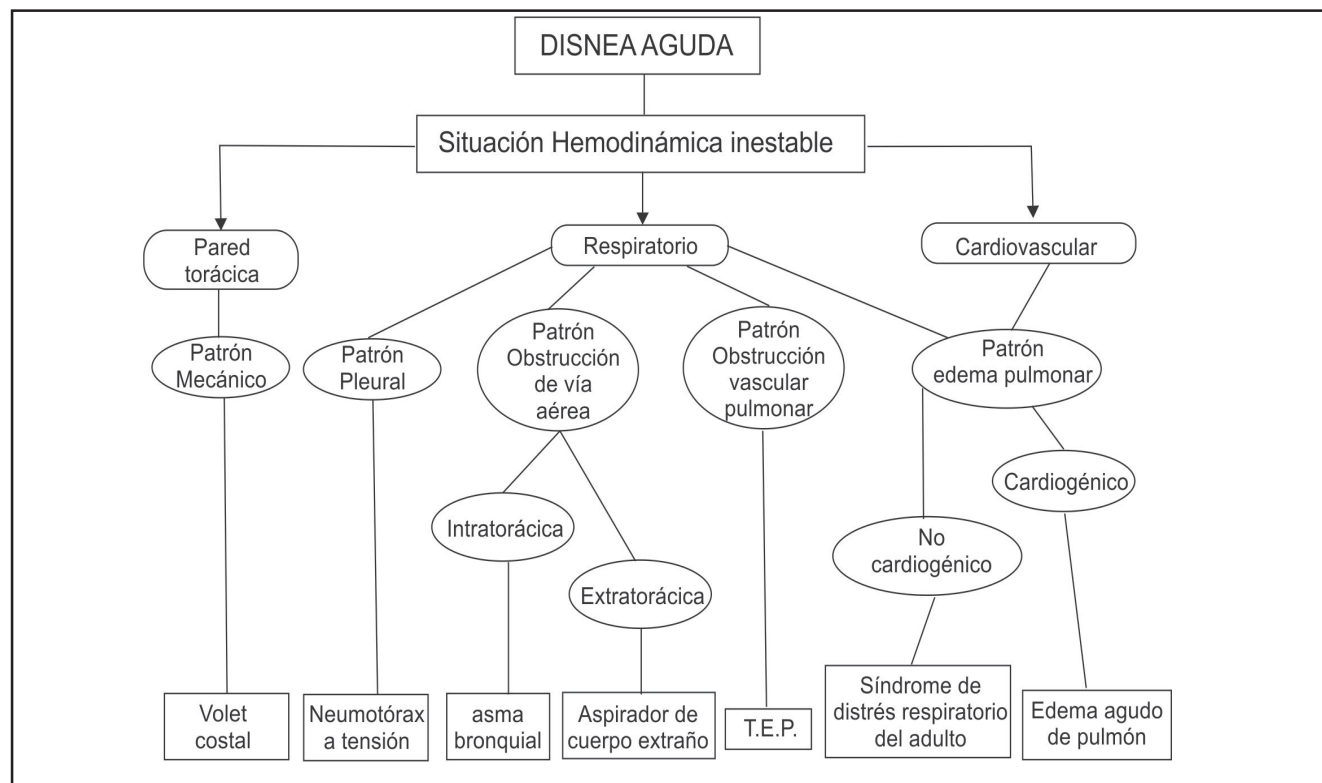


Figura 1.

BMJ September 6, 2003; Harrison, Principios de Medicina Interna. 16 ed. Madrid. Interamericana McGraw Hill, pág. 1527-1549

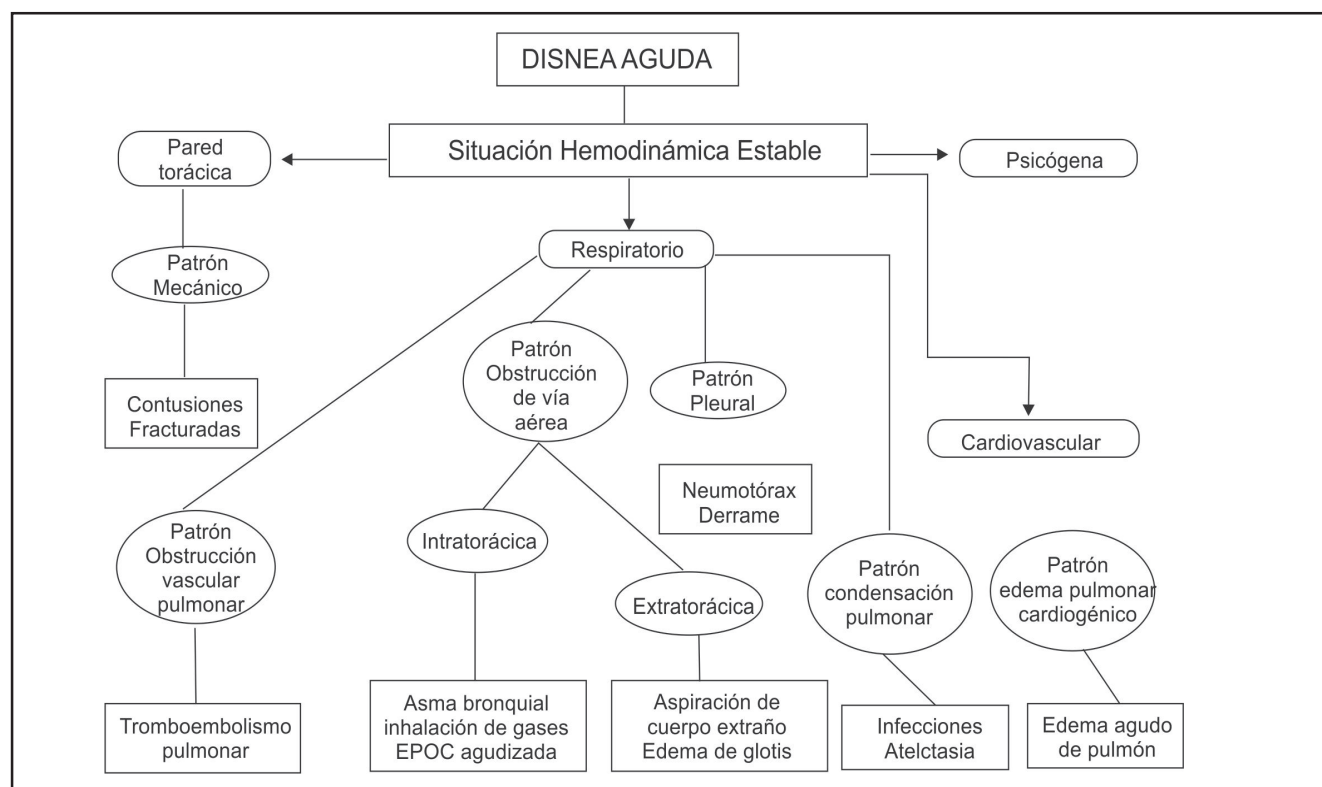


Figura 2.

BMJ September 6, 2003; Harrison, Principios de Medicina Interna. 16 ed. Madrid. Interamericana McGraw Hill, pág. 1527-1549.