

# Tratamiento

# 3

Introducción . . . . .	34
Esquema de tratamiento individualizado . . . . .	35
Monorresistencia . . . . .	35
Polirresistencia . . . . .	36
Multifármacorresistencia . . . . .	38
Extremada fármacorresistencia . . . . .	42
Selección y dosificación de medicamentos . . . . .	44
Medicamentos específicos . . . . .	50
Administración del esquema de tratamiento . . . . .	54
Dosis escalonada . . . . .	55
El papel de la cirugía . . . . .	56
Grupos de alto riesgo . . . . .	56
Fracaso terapéutico . . . . .	56
Recaída después del tratamiento . . . . .	58
Contactos de un caso fármacorresistente . . . . .	59
Personas de regiones con alta prevalencia . . . . .	59
Iniciando un esquema de tratamiento empírico . . . . .	59
Consulta con expertos . . . . .	60
Referencias . . . . .	63

Considere el uso de un esquema de tratamiento empírico ampliado ante la sospecha de que un paciente alberga *M. tuberculosis* fármacorresistente.

Fundamente su sospecha basándose en el fracaso terapéutico, historia de tratamiento previo o información epidemiológica; particularmente si el paciente está seriamente enfermo y/o tiene enfermedad extensa (riesgo creciente de recaída y de fracaso).

## Introducción

Un esquema de tratamiento ideal para TB fármacorresistente debiera diseñarse e iniciarse basándose en los resultados individuales de la prueba de susceptibilidad *in vitro* de los aislados de *M. tuberculosis* de cada paciente. La elección del medicamento debiera considerar:

- Patrón de fármacorresistencia
- Medicamentos que se han tomado previamente
- Si el paciente tiene condiciones médicas subyacentes
- Efectos nocivos asociados al medicamento.

Desafortunadamente, los resultados de fármacosusceptibilidad de primera línea no están disponibles por varias semanas y los resultados de los medicamentos de segunda línea generalmente no se encuentran disponibles por 2 o más meses. En varias situaciones, el riesgo de la fármacorresistencia se anticipa y su tratamiento puede ser iniciado incluso antes de que los resultados de la susceptibilidad estén listos:

- Pacientes con fracaso terapéutico (es decir, que siguen teniendo cultivos positivos después de 4 meses de tratamiento)
- Personas que se han tratado previamente para TB
- Contactos de casos con TB fármacorresistente
- Las personas que nacieron en países o residen en instalaciones donde es frecuente la TB fármacorresistente.

El esquema de tratamiento puede ser cambiado una vez que se cuente con los resulta-

dos de las pruebas de susceptibilidad. Más información en relación a cuándo y cómo iniciar un esquema empírico para TB fármacorresistente antes de contar con los resultados de la susceptibilidad, se puede encontrar a medida que avanza este capítulo. Una vez que la fármacorresistencia haya sido documentada por las pruebas de susceptibilidad *in vitro*, se recomiendan los siguientes esquemas de tratamiento:

## Esquemas de tratamiento individualizado

### *Mycobacterium tuberculosis* monorresistente

#### **Resistencia aislada a ISONIACIDA (INH)**

Se encuentran disponibles los esquemas de tratamiento efectivos para los pacientes con resistencia aislada a INH. Existen 3 opciones de tratamiento para los pacientes con enfermedad resistente a INH.

- Opción 1:** Los pacientes pueden tratarse diariamente con RIF, EMB y PZA, administradas por un período de 6 a 9 meses dependiendo de las respuestas microbiológicas, clínicas, y radiográficas. Si un paciente inició un esquema estándar de 4 medicamentos, la INH puede suspenderse cuando la resistencia haya sido documentada y continuar con RIF, EMB y PZA. Debido al alto índice de curación con este esquema, no es necesario continuar con INH una vez que se documenta su resistencia en el aislado.
- Opción 2:** Para pacientes con una enfermedad extensa puede añadirse una fluoroquinolona al esquema. El tratamiento debe continuarse diariamente por al menos 6 meses.
- Opción 3:** Si el paciente no tolera la PZA, un esquema con RIF y EMB administrado por 12 meses es efectivo. Al igual que en la opción 2, una fluoroquinolona puede añadirse al esquema, especialmente durante la fase inicial del tratamiento. Algunos expertos incluirían una fluoroquinolona durante todo el tratamiento para casi todos los pacientes de este tipo.

#### **Resistencia aislada a RIFAMPICINA (RIF)**

La monorresistencia a la RIF es poco común. La falta de RIF en el esquema de tratamiento requiere de una terapia más larga. En la mayoría de los casos, la resistencia a la RIF está asociada con la resistencia cruzada a rifabutina y rifapentina. En más de un 80% de las cepas donde la resistencia a la RIF fue documentada, la cepa también mostró resistencia a la rifabutina. Por lo anterior, use rifabutina solamente cuando la susceptibilidad *in vitro* ya esté documentada. La resistencia a la rifapentina es universal en los aislados resistentes a RIF. La TB resistente a la RIF puede tratarse usando al menos 3 esquemas diferentes:

- Opción 1:** Los pacientes pueden tratarse con INH, EMB y una fluoroquinolona por un período de 12 a 18 meses, complementado con al menos 2 meses de PZA.

*Dada la importancia del resultado de la fármacorresistencia, debe hacerse todo lo posible para obtener especímenes de la más alta calidad para los cultivos y las pruebas de susceptibilidad. Repetir de dos a tres cultivos de esputo cuando se modifique el esquema.*

**Opción 2:** En pacientes con enfermedad cavitaria extensa o para acortar la duración de la terapia (Ej.: A sólo 12 meses), se recomienda añadir un agente inyectable al esquema de la opción 1, como mínimo durante los dos primeros meses.

**Opción 3:** Alternativamente, la INH, PZA y SM (u otro aminoglucósido/polipéptido), pueden administrarse por 9 meses con resultados aceptables. De cualquier modo, puede que el uso extendido de un inyectable no pueda ser usado en algunos pacientes.

---

### **Resistencia aislada a ETAMBUTOL (EMB), PIRAZINAMIDA (PZA) o ESTREPTOMICINA (SM)**

La resistencia aislada al EMB, PZA o SM tiene poco impacto en la eficacia del esquema de tratamiento. La falta de EMB o SM en el esquema disminuirá la eficacia o cambiará la duración del tratamiento. Sin embargo, la falta de PZA en el esquema requerirá prolongar la duración de la terapia con INH y RIF por al menos 3 meses más, para un total de 9 meses de terapia. La mayoría de los aislados monorresistentes a la PZA son *M. bovis*.

## ***Mycobacterium tuberculosis* polirresistente**

La TB causada por organismos que demuestran resistencia *in vitro* a más de un medicamento antituberculoso (pero no a INH y RIF) se refiere como TB polirresistente. A pesar que pueden presentarse una amplia variedad de combinaciones de resistencia, el resultado del tratamiento es generalmente bueno. El tratamiento debe incluir la adición de tantos agentes de primera línea como sea posible más una fluoroquinolona, y en algunos casos, un medicamento inyectable.

La Tabla 1 describe los esquemas de tratamiento recomendados para TB fármacorresistente que no es MDR.



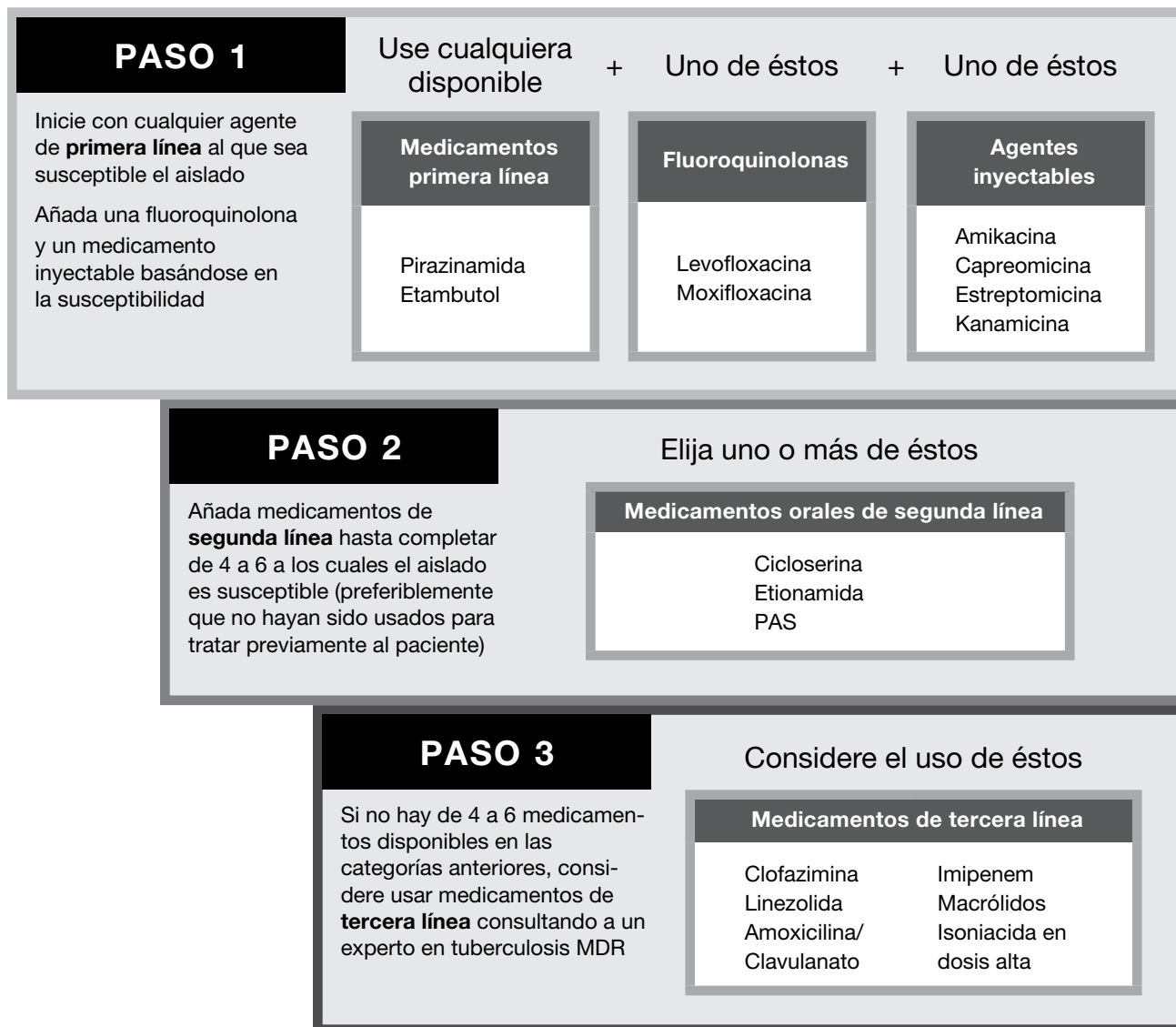
TABLA 1. **Esquemas de tratamiento para el manejo de TB monorresistente y polirresistente**

Patrones de fármacorresistencia	Esquema sugerido	Duración mínima del tratamiento (meses)	Comentarios
INH (± SM)	RIF, PZA y EMB	6–9 meses	Una fluoroquinolona (FQN) puede fortalecer el esquema para los pacientes con enfermedad extensa.
INH y PZA	RIF, EMB y FQN	9–12 meses	En pacientes con enfermedad extensa debe realizarse un tratamiento de mayor duración.
INH y EMB	RIF, PZA y FQN	9–12 meses	En pacientes con enfermedad extensa debe realizarse un tratamiento de mayor duración.
RIF	INH, EMB, FQN, más un mínimo de 2 meses de PZA	12–18 meses	En casos de pacientes con enfermedad extensa un medicamento inyectable puede favorecer el esquema.
RIF y EMB (±SM)	INH, PZA, FQN, más un agente inyectable al menos los primeros 2 a 3 meses	18 meses	Para los pacientes con enfermedad extensa un período más largo (6 meses) del inyectable puede fortalecer el esquema.
RIF y PZA (± SM)	INH, EMB, FQN, más un agente inyectable al menos los primeros 2 a 3 meses	18 meses	Para los pacientes con enfermedad extensa un período más largo (6 meses) del inyectable puede fortalecer el esquema.
INH, EMB, PZA (± SM)	RIF, FQN, más un agente oral de segunda línea, más un agente inyectable al menos durante los primeros 2 a 3 meses	18 meses	Para los pacientes con enfermedad extensa un período más largo (6 meses) del inyectable puede fortalecer el esquema.
PZA	INH, RIF más EMB como mínimo por 2 meses	9 meses	Visto con mayor frecuencia en <i>M. bovis</i> .

## *Mycobacterium tuberculosis* multifármacorresistente (MDR)

Los pacientes con tuberculosis MDR, definida como resistente por lo menos a INH y a RIF, deben ser tratados siempre con un mínimo de 4 o más medicamentos a los cuales el aislado sea susceptible. Cuando elija los medicamentos, comience con los de primera línea disponibles y después agregue una fluoroquinolona y un agente inyectable. Se deben agregar medicamentos de segunda línea oral para tener un total de 4 a 6 medicamentos en el esquema. En pacientes con organismos altamente resistentes, se pueden necesitar medicamentos de tercera línea alternativos (con actividad *in vitro* contra *M. tuberculosis*, de experiencia clínica limitada). Estos deben ser elegidos bajo la asesoría de alguien que tenga experiencia usando estos medicamentos en el tratamiento de tuberculosis MDR (Figura 1).

FIGURA 1. **Construyendo un esquema de tratamiento para la tuberculosis MDR**



## Lineamientos para el manejo de la tuberculosis MDR

- Nunca debe añadirse solo un medicamento nuevo a un esquema que está fracasando.
- Cuando se inicia o se corrige la terapia, siempre intente emplear como mínimo 3 medicamentos que no han sido usados previamente para los cuales ha sido demostrada la susceptibilidad *in vitro*. Uno de estos debe ser un agente inyectable.
- Una vez que el agente inyectable sea discontinuado, debe iniciarse el tratamiento con una cantidad suficiente de medicamentos orales para asegurar que el esquema sea el apropiado.
- No limite el esquema a sólo 4 agentes en el caso que estén disponibles otros medicamentos que no hayan sido previamente usados y que posiblemente funcionen.
- Los pacientes deben recibir DOT domiciliaria o en el hospital.
- La terapia intermitente no debe usarse en tuberculosis MDR, con excepción quizás de un agente inyectable después de un período inicial (usualmente de 2 a 3 meses) de terapia diaria.
- No se recomienda el uso de medicamentos a los cuales la resistencia *in vitro* ha sido demostrada, debido a que hay muy poca o ninguna eficacia de los mismos (asumiendo que los resultados de las pruebas son correctas). En el caso de resistencia de bajo nivel a INH, algunas veces son administradas altas dosis de este medicamento de manera intermitente para complementar el esquema.
- En la mayoría de los casos la resistencia a la RIF está relacionada con la resistencia cruzada a la rifabutina y en todos los casos a la rifapentina.
- La resistencia cruzada entre la amikacina y la kanamicina es casi universal. Hay datos recientes que indican que ciertas mutaciones pueden establecer resistencia cruzada entre amikacina, kanamicina y capreomicina.
- La comprobación de la resistencia a la PZA es técnicamente complicada y, por lo tanto, no se realiza en muchos laboratorios. Sin embargo, la resistencia a la PZA es poco común en la ausencia de resistencia a otros medicamentos de primera línea. La mono-resistencia *in vitro* a la PZA es en esencia universal para los aislados de la *Mycobacterium bovis*.

---

Fuente: American Thoracic Society, Center for Disease Control and Prevention, 2003.

*El tratamiento debe ser más agresivo cuando el paciente ha tenido la enfermedad por un tiempo prolongado (años), enfermedad extensa, o múltiples tratamientos previos que fracasaron.*

*La duración de la terapia dependerá del medicamento antituberculoso utilizado y de la extensión de la enfermedad.*

## **Esquemas individuales para patrones específicos de tuberculosis MDR**

### **Resistencia a INH y RIF**

Después de la conversión del cultivo se recomienda un esquema consistente en PZA, EMB y una fluoroquinolona administradas por un total de 18 a 24 meses. En casos de enfermedad extensa o demora en la conversión de los cultivos, debe considerarse la administración de un agente inyectable como mínimo durante los 6 primeros meses de la terapia. En pacientes con enfermedad cavitaria o extensa, considere añadir 1 o más medicamentos orales de segunda línea como cicloserina, etionamida o PAS. Debe considerar el uso de más de un medicamento oral adicional especialmente si ha habido un fracaso terapéutico donde se utilizó PZA o EMB.

### **Resistencia a INH, RIF y EMB**

Después de la conversión del cultivo se recomienda un esquema consistente en PZA, una fluoroquinolona y 2 agentes orales de segunda línea (cicloserina, etionamida o PAS) por 18 a 24 meses. Al inicio de la terapia administre un agente inyectable por un período mínimo de 6 meses (en casos de enfermedad extensa y de demora de la conversión del cultivo debe considerar la extensión del período de la terapia). En pacientes con enfermedad cavitaria o extensa, considere además añadir un medicamento oral. Si existe una enfermedad cavitaria focal evalúe la posibilidad de una cirugía. (Refiérase a, “*El Papel de la Cirugía en el Tratamiento de la TB Fármacorresistente*”, más adelante en este capítulo).

### **Resistencia a INH, RIF y PZA**

Después de la conversión del cultivo se recomienda un esquema de tratamiento consistente en EMB, una fluoroquinolona y 2 agentes orales de segunda línea (cicloserina, etionamida o PAS) por 18 a 24 meses. Al inicio de la terapia administre un agente inyectable por un período mínimo de 6 meses. Administre EMB en una dosis más alta, 25 mg/kg/día, hasta que ocurra la conversión del cultivo (momento en el cual la dosis debe disminuirse a 15 mg/kg/día). Mientras el paciente esté recibiendo EMB, monitoree mensualmente para detectar evidencia de neuritis óptica. En pacientes con enfermedad cavitaria o extensa, considere además añadir un medicamento oral. Si existe una enfermedad cavitaria focal evalúe la posibilidad de una cirugía.

### **Resistencia a INH, RIF, PZA y EMB**

Después de la conversión del cultivo se recomienda un esquema de 24 meses con una fluoroquinolona y 3 agentes orales de segunda o tercera línea. Administre un agente inyectable por un período mínimo de 6 meses al inicio del tratamiento, aunque es preferible que sea por 12 meses si el paciente lo tolera. Si existe una enfermedad cavitaria focal evalúe seriamente la posibilidad de una cirugía.



## Resistencia a todos los medicamentos de primera línea y a las fluoroquinolonas

En este escenario, es crucial un esquema que contenga un agente inyectable como un aminoglucósido o polipéptido. La capreomicina puede ser usada algunas veces con un aminoglucósido ya que son clases diferentes de medicamentos. Debido a que sus toxicidades son aditivas, se requiere del monitoreo cuidadoso de la capacidad auditiva, vestibular y de la función renal. Debe usarse un agente inyectable por un mínimo de 12 meses. Además, también deben usarse al menos 3 medicamentos orales de segunda línea. Los agentes de tercera línea también deben considerarse. Algunos investigadores han tenido éxito usando imipenem intravenoso por un período aproximado de 6 meses, seguido con amoxicilina/clavulanato de potasio oral. La linezolid y los nuevos macrólidos también han sido usados en casos donde la susceptibilidad *in vitro* ha sido documentada. Si existe una enfermedad localizada considere seriamente la cirugía. Continúe con el tratamiento por 24 meses después de la conversión del cultivo.

## Resistencia a todos los medicamentos de primera línea e inyectables

La posibilidad de cura en un paciente cuyo aislado es resistente a tantos medicamentos es muy baja. Administre al paciente un tratamiento con todos los agentes orales de segunda línea que haya disponibles y realice la cirugía cuando le sea posible. Considere la administración de agentes de tercera línea adicionales como el imipenem intravenoso o posiblemente la linezolid, particularmente si la cirugía no es una opción. Continúe con el tratamiento por 24 meses después de la conversión del cultivo.

### NOTA:

Algunas cepas de *M. tuberculosis* muestran resistencia a concentraciones bajas de isoniacida (0.2 mg/ml), pero son susceptibles en concentraciones más altas (1.0 mg/ml). En estas situaciones, puede indicarse una terapia intermitente de dosis altas (900 mg/día). El uso de isoniacida está asociado con una mayor tasa de supervivencia en pacientes con cepa de variedad W de *M. tuberculosis* MDR susceptible a altas concentraciones de isoniacida.

*La posibilidad de cura disminuye en la medida en que el aislado del paciente adquiere resistencia adicional.*

## Mycobacterium tuberculosis extremadamente fármacorresistente (XDR)

La tuberculosis extremadamente fármacorresistente (XDR) se define como resistente por lo menos a INH, RIF, a una fluoroquinolona y a uno de tres medicamentos inyectables (amikacina, kanamicina o capreomicina). El tratamiento de pacientes con tuberculosis XDR constituye un gran reto debido a la falta de medicamentos antituberculosos potentes. Sin embargo, el proceso para establecer un esquema de tratamiento es igual que con la tuberculosis MDR. Primero comience con cualquier medicamento de primera línea que demuestre actividad *in vitro*, seguido por medicamentos de segunda y de tercera línea (Figura 2). La cirugía debe considerarse como una opción importante en pacientes con tuberculosis XDR.

La Figura 2 presenta los esquemas de tratamiento recomendados para tuberculosis XDR.

FIGURA 2. **Construyendo un esquema de tratamiento para tuberculosis XDR**

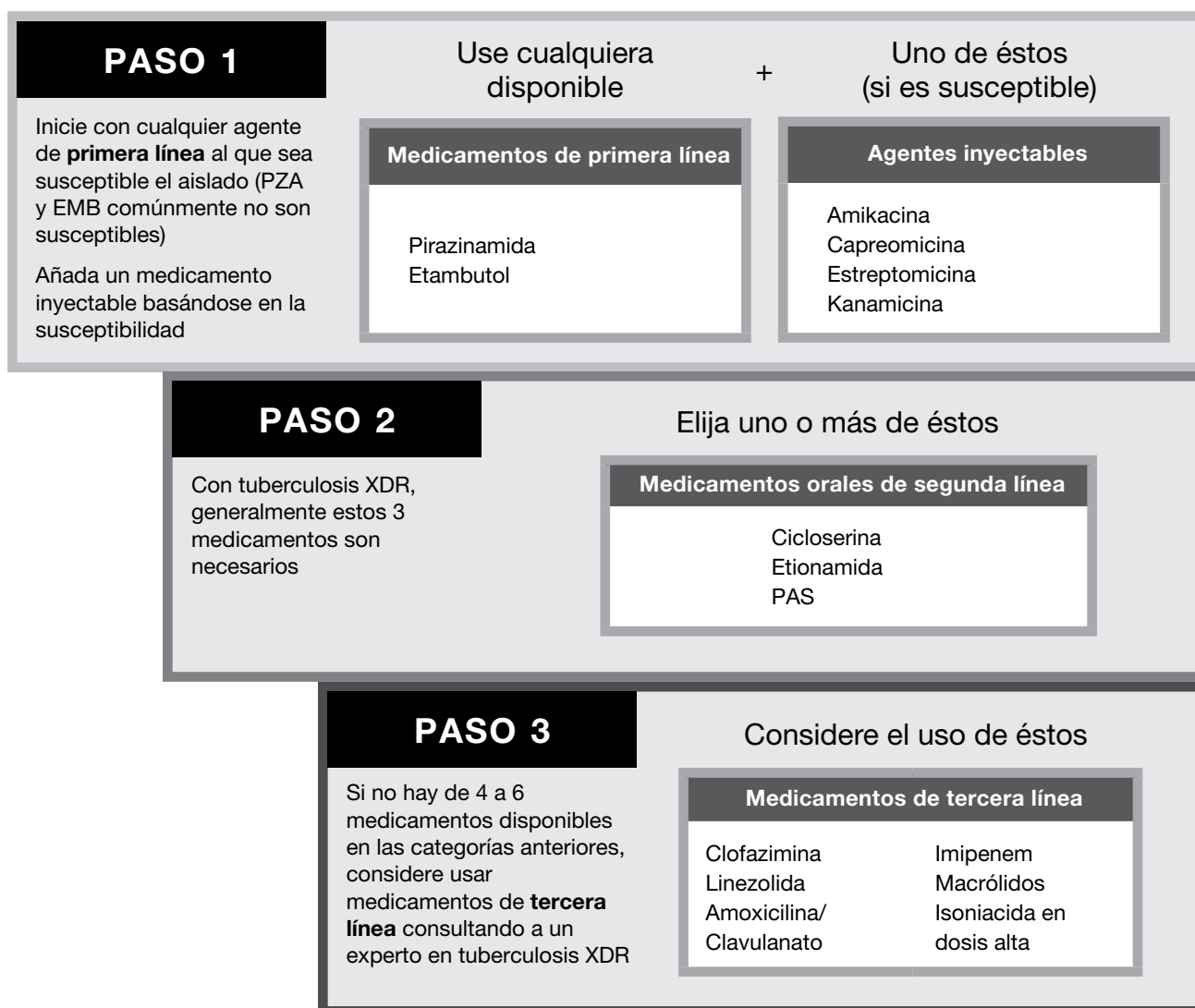


TABLA 2. **Esquemas de tratamiento para el manejo de pacientes con tuberculosis MDR**

Patrones de fármacorresistencia	Esquema de tratamiento sugerido	Duración mínima del tratamiento (meses)	Comentarios
INH y RIF (± SM)	PZA, EMB, FQN, agente inyectable ± otro agente de segunda línea	18–24 después de la conversión del cultivo	Es necesario un tratamiento extendido para disminuir el riesgo de recaída.
INH, RIF (± SM) y EMB o PZA	FQN, (EMB o PZA si está disponible), agente inyectable, más otros 2 agentes de segunda línea	18-24 después de la conversión del cultivo	Considere cirugía. Considere un tratamiento con altas dosis de INH si se documenta un bajo nivel de resistencia.
INH, RIF, EMB, PZA (± SM)	FQN, agente inyectable, otros 3 medicamentos de segunda línea	24 después de la conversión del cultivo	Considere cirugía. Considere un tratamiento con altas dosis de INH si se documenta un bajo nivel de resistencia.
INH, RIF, EMB, PZA, FQN	3 medicamentos de segunda línea y un agente inyectable. Considere además un agente de tercera línea	24 después de la conversión del cultivo	Considere cirugía. Considere un tratamiento con altas dosis de INH si se documenta un bajo nivel de resistencia.
INH, RIF, EMB, PZA, inyectables	FQN, otros 3 medicamentos de segunda línea, ± agentes adicionales de tercera línea. Incluya un agente inyectable si hay alguno al que el aislado es susceptible	24 después de la conversión del cultivo	Realizar cirugía en la medida de lo posible. Considere un tratamiento con altas dosis de INH si se documenta un bajo nivel de resistencia.
INH, RIF, FQN, inyectables	EMB, PZA, 3 medicamentos de segunda línea ± agentes adicionales de tercera línea. Incluya un agente inyectable si hay alguno al que el aislado es susceptible	24 después de la conversión del cultivo	Realizar cirugía en la medida de lo posible. Considere un tratamiento con altas dosis de INH si se documenta un bajo nivel de resistencia.
INH, RIF, EMB, FQN, inyectables	PZA, 3 medicamentos de segunda línea ± agentes adicionales de tercera línea. Incluya un agente inyectable si hay alguno al que el aislado es susceptible	24 después de la conversión del cultivo	Realizar cirugía en la medida de lo posible. Considere un tratamiento con altas dosis de INH si se documenta un bajo nivel de resistencia.

(continúa)

TABLA 2 (CONTINUACIÓN). **Esquemas de tratamiento para el manejo de pacientes con tuberculosis MDR**

Patrones de fármacorresistencia	Esquema de tratamiento sugerido	Duración mínima del tratamiento (meses)	Comentarios
INH, RIF, PZA, FQN, inyectables	EMB, 3 medicamentos de segunda línea ± agentes adicionales de tercera línea. Incluya un agente inyectable si hay alguno al que el aislado es susceptible	24 después de la conversión del cultivo	Realizar cirugía en la medida de lo posible. Considere un tratamiento con altas dosis de INH si se documenta un bajo nivel de resistencia.
INH, RIF, EMB, PZA, FQN inyectables	3 medicamentos de segunda línea, más 2–3 agentes adicionales de tercera línea. Incluya un agente inyectable si hay alguno al que el aislado es susceptible	24 después de la conversión del cultivo	Realizar cirugía en la medida de lo posible. Considere un tratamiento con altas dosis de INH si se documenta un bajo nivel de resistencia.

## Esquema de tratamiento: Selección y dosificación de medicamentos individuales

Se desconoce el número de medicamentos necesarios para curar la tuberculosis MDR. La mayoría de las investigaciones que han sido publicadas han usado esquemas de tratamiento considerando 4 a 6 medicamentos. La Tabla 3 indica las series más publicadas de tratamientos de tuberculosis MDR y sus resultados. Estos esquemas han sido eficaces en la cura entre un 56% a un 83% de los pacientes. El resultado del tratamiento posiblemente varía dependiendo de la cantidad de medicamentos a los cuales el aislado es resistente, los medicamentos usados, la duración de la terapia, la gravedad de la enfermedad y la presencia de otras condiciones médicas como la infección con VIH.

Desafortunadamente, las recomendaciones para la tuberculosis MDR se basan en la opinión de los expertos y no en los datos de los estudios aleatorios controlados.

Los siguientes pronósticos han sido encontrados en pequeños estudios o investigaciones:

**Las situaciones que predicen un buen resultado incluyen:**

- Susceptibilidad y uso de PZA y/o EMB
- Susceptibilidad y uso de una fluoroquinolona
- Uso de más de 5 medicamentos en el tratamiento
- Conversión del esputo a los 2 meses de tratamiento
- Resección/extirpación quirúrgica.

**Las situaciones que predicen fracaso incluyen:**

- Historia de una terapia previa
- Una mayor cantidad de medicamentos a los que el organismo es resistente
- Presencia de cavidades en la radiografía de tórax
- Cultivos positivos después de 2 a 3 meses de tratamiento
- Infección con VIH.



TABLA 3. **Series escogidas de tuberculosis MDR, variables y resultados**

Sitio, fecha, diseño y citas del estudio	Número de pacientes y comentarios	Número promedio de medicamentos a los que el aislado fue resistente	Número promedio de medicamentos administrados
<b>NJMRC** Denver, CO</b> (1973–1983)  Revisión retrospectiva del expediente  Goble 1993	No = 171 (134 elegibles para análisis de resultados)  Estancia promedio por paciente interno > 7 meses	Resistencia a 6 medicamentos	6 medicamentos
<b>Bellevue Hospital, New York</b> (1983–1994)  Revisión retrospectiva del expediente  Park 1996	No = 173	37% 2 medicamentos 26% 3 medicamentos 37% ≥ 4 medicamentos	Sin reportar
<b>New York City</b> (1990–1993)  Investigación del brote Frieden 1996	No = 357 “Cepa W”  96% posible infección nosocomial adquirida	Resistencia a 6–7 medicamentos	Sin reportar
<b>Estambul, Turquía</b> (1992–1999)  Revisión retrospectiva del expediente Tahaoglu 2001	No = 158  Estancia promedio por paciente interno  200 días	Resistencia a 4.4 medicamentos	5.5 medicamentos 4.4 medicamentos efectivos
<b>Florida</b> (1994–1997)  Revisión retrospectiva del expediente Narita 2001	No = 81 39 pacientes tratados en hospitales especializados en TB; 42 tratados en la comunidad  Pacientes ambulatorios que sobrevivieron > 2 meses incluido en el análisis de resultados	Resistencia a 4.8 medicamentos  Manejo en comunidad: 3.2 medicamentos  Manejo hospitalario: 6.6 medicamentos	Medicamentos efectivos: Manejo de comunidad: 2.9 medicamentos Manejo hospitalario : 5.5 medicamentos
<b>Lima, Perú</b> (1996–1999)  Revisión retrospectiva del expediente Mitnick 2003	No = 75  Tratamiento basado en la comunidad	Resistente a 6 medicamentos	6 medicamentos

\*Estadísticamente significativo en análisis multivariado

\*\*National Jewish Medical and Research Center

	<b>Estatus VIH</b>	<b>Resultados</b>	<b>Variables asociadas con buenos resultados*</b>
	Sin reportar	37% mortalidad (todas las causas) 21% mortalidad (TB) 65% conversión inicial de cultivo (56% cura, 9% recaída)	Historia de exposición a unos pocos medicamentos Género femenino
	52% VIH+ 24% desconocido	58% mortalidad (todas las causas) 20% mortalidad (TB)	Estatus seronegativo de VIH Terapia apropiada*** Afectación pulmonar aislada Enfermedad cavitaria en el diagnóstico (VIH-)
	86% VIH+ 7% desconocido	83% mortalidad (todas las causas) 20% mortalidad (TB)	Uso de capreomicina Linfocito CD4 > 200 Uso de fluoroquinolona Uso de INH
	0% VIH+	4% mortalidad 77% efectividad general 49% cura	Falta de uso previo de fluoroquinolona Más joven Resistencia a más de 5 medicamentos
	Manejo de comunidad: 48% VIH+ 32% desconocido  Manejo hospitalario : 41% VIH+ 5% desconocido	32% mortalidad (todas las causas, todos los pacientes)  Manejo de comunidad: 45% mortalidad 48% cura  Manejo hospitalario : 18% mortalidad 79% cura	Tratamiento en hospitales especializados en TB
	1.3% VIH+ 13% desconocido	23% mortalidad (todas las causas) de n = 66 completando > 4 meses de tratamiento, 83% cura probable	Uso de pirazinamida, si es susceptible Uso de etambutol, si es susceptible

\*\*\*Tratamiento con 2 o más medicamentos a los que el aislado fue susceptible

(continúa)

.....

TABLA 3 (CONTINUACIÓN). **Series escogidas de tuberculosis MDR, variables y resultados**

Sitio, fecha, diseño y citas del estudio	Número de pacientes y comentarios	Número promedio de medicamentos a los que el aislado fue resistente	Número promedio de medicamentos administrados
<b>NJMRC** Denver, CO</b> (1983–1998) Revisión retrospectiva del expediente Chan 2004	No = 205 Estancia promedio por paciente interno 93 días	Resistente a 6 medicamentos	6 medicamentos
<b>Riga, Latvia (2000)</b> Estudio retrospectivo de cohorte, Leimane 2005	No = 204	Promedio 4	Promedio 6

\*Estadísticamente significativo en análisis multivariado

\*\*National Jewish Medical and Research Center

	<b>Estatus VIH</b>	<b>Resultados</b>	<b>Variables asociadas con buenos resultados*</b>
	Sin reportar	25% mortalidad (todas las causas) 12% mortalidad (TB) 75% resultado favorable a largo plazo	Remoción quirúrgica Uso de fluoroquinolona
	96% VIH negativo, 1% positivo, 2% desconocido	135 (66%) curado o terapia completada 14 (7%) fallecido 26 (13%) tratamiento sin terminar 29 (14%) fracaso terapéutico De 178 de los pacientes que se adhirieron, 135 (76%) se curaron	Sin tratamiento previo de tuberculosis MDR Tratamiento con más de 5 medicamentos Susceptibilidad a la ofloxacina Índice de masa corporal $\geq 18.5$ al comienzo del tratamiento

## Medicamentos específicos

### Fluoroquinolonas

Existen muy pocos datos clínicos que ayuden a decidir cuál fluoroquinolona elegir. La levofloxacinina ha sido usada ampliamente para el tratamiento de la TB fármacorresistente. Datos limitados sugieren que la levofloxacinina puede ser más eficaz que la ofloxacinina cuando se trata la TB fármacorresistente. La ciprofloxacina es la fluoroquinolona menos potente disponible y no debe usarse en el tratamiento de la TB fármacorresistente. La moxifloxacina tiene una mejor actividad *in vitro* contra la *M. tuberculosis*, comparada con la levofloxacinina, la ofloxacinina y la ciprofloxacina. Además, estudios recientes han demostrado que la moxifloxacina tiene una excelente actividad bactericida y esterilizante.

La dosis de levofloxacinina ha sido incrementada exitosamente a 1.0 gramo/día o más, dependiendo del caso y de su tolerancia. La dosis de **moxifloxacina** no debe ser aumentada por encima de las dosis recomendadas por la FDA, debido a la posibilidad de mayor farmacotoxicidad.

### Aminoglucósidos y polipéptidos

Cuando elija un agente aminoglucósido o polipéptido, tenga en cuenta el costo y la farmacotoxicidad.

La SM y la kanamicina son los más baratos. Hay una gran cantidad de datos de ensayos clínicos para justificar el uso de SM. Sin embargo, la resistencia a la SM es una de las formas más comunes de resistencia encontrada en el mundo.

La amikacina tiene una excelente actividad *in vitro* contra la *M. tuberculosis*, pero es más costosa que la SM y algunas autoridades (y pacientes) dicen que la SM intramuscular es menos dolorosa que la amikacina. De cualquier modo, es más fácil obtener concentraciones séricas de amikacina que de SM, kanamicina o capreomicina. La amikacina es bien tolerada a largo plazo.

La capreomicina es también costosa, pero el medicamento es bien tolerado cuando se da por largos períodos de tiempo. Debido a que con la capreomicina pueden ocurrir desórdenes electrolíticos significativos (así mismo con los aminoglucósidos) es necesario un monitoreo cuidadoso.

**Durante la fase inicial se administra un medicamento inyectable, intramuscular o vía catéter, entre 5 a 7 veces por semana. Después de 2 a 6 meses, el medicamento inyectable es administrado 3 veces por semana. Los medicamentos inyectables deben continuarse al menos por 6 meses y más si el paciente tiene enfermedad extensa, presenta una lenta respuesta microbiológica o tiene una resistencia muy alta.**



## Medicamentos orales adicionales de segunda línea

Los medicamentos como el ácido para-aminosalicílico (PAS), etionamida y cicloserina son por lo general bacteriostáticos (etionamida en altas dosis puede ser un bactericida débil). En términos de eficacia, hay pocos datos que respalden más a un medicamento que a otro. La decisión sobre cuál(es) medicamento(s) usar, frecuentemente se basa en el perfil de los efectos secundarios del medicamento y en la capacidad de medir las concentraciones séricas del mismo en el caso de la cicloserina.

Cuando existe resistencia a la INH en concentraciones bajas, el organismo también puede ser resistente a la etionamida. Mutaciones en la región inhA de la *M. tuberculosis* pueden provocar resistencia a la etionamida y a isoniacida en concentraciones bajas. En esta situación, la etionamida no es la mejor opción de medicamento de segunda línea, a menos que el organismo haya mostrado ser susceptible en la prueba *in vitro*.

## Alternativa o medicamentos de tercera línea

En esta *Guía*, nos referimos a los medicamentos antituberculosos de tercera línea (Ej.: Imipenem, clofazimina, amoxicilina/clavulanato, claritromicina, azitromicina y linezolidina) a aquellos que han demostrado actividad *in vitro* contra la *M. tuberculosis*, y de los cuales hay pocos datos clínicos que respalden su uso. La mayoría de estos medicamentos son costosos y, en algunos casos, requieren ser administrados por vía intravenosa. Al menos un estudio ha demostrado actividad de imipenem *in vitro* y en pacientes con tuberculosis MDR. La linezolidina ha sido confirmada como agente activo en varios reportes, pero este medicamento se asocia con índices altos de neuropatía periférica que no siempre es completamente reversible, y con neuritis óptica que es usualmente reversible. En un estudio pequeño, la disminución de la dosis de linezolidina de 600 mg dos veces al día, a 600 mg una vez al día; no pareció disminuir la frecuencia de la neuropatía. Los medicamentos de tercera línea sólo deben ser usados consultando con un experto en el tratamiento de TB fármacorresistente.

Diversos agentes nuevos están siendo estudiados en la actualidad y prometen ser una buena alternativa para el tratamiento de la TB fármacorresistente. PA-824 es un nitroimidazole que tiene actividad bactericida y de esterilización en ratones. TMC-207, una diarilquinolina, es un agente nuevo antituberculoso que ataca la ATP sintetasa. Debido a su mecanismo de acción, el medicamento tiene actividad significativa contra las cepas de *M. tuberculosis* susceptible y resistente. OPC-67683 es un nitroimidazo-oxazole que también tiene actividad bactericida y de esterilización contra *M. tuberculosis*. Estos compuestos están en la fase de experimentación I y II en pacientes con tuberculosis y tuberculosis MDR.

Tenga presente la posible resistencia cruzada que puede ocurrir entre ciertos grupos de medicamentos (Tabla 4).

*Esté consciente de la resistencias cruzadas que pueden existir entre ciertas clases de medicamentos (Tabla 4).*

TABLA 4. **Resistencia cruzada de medicamentos antituberculosos**

Medicamentos	Resistencia cruzada	Comentarios
Isoniacida	Etionamida	La resistencia cruzada a la etionamida puede ocurrir cuando existe resistencia de bajo nivel de isoniacida.
Rifampicina	Rifamicinas	La resistencia cruzada entre medicamentos de la clase de la rifampicina es típica. Pocas cepas que son resistentes a la rifampicina, pueden conservar sensibilidad <i>in vitro</i> a la rifabutina.
Etambutol	Ninguna	
Pirazinamida	Ninguna	
Estreptomicina	Ninguna	
Amikacina	Kanamicina	Alta probabilidad de resistencia cruzada ya que está asociada con la misma mutación.
Kanamicina	Amikacina	Alta probabilidad de resistencia cruzada ya que está asociada con la misma mutación.
Capreomicina	Amikacina/Kanamicina	Se ha reportado resistencia cruzada de frecuencia variada.
Fluoroquinolonas	Otras fluoroquinolonas	Por lo general, existe un efecto total de resistencia cruzada de clase entre las fluoroquinolonas <i>in vitro</i> . De cualquier manera, hay datos que sugieren que la moxifloxacina puede continuar demostrando alguna actividad a pesar de la resistencia <i>in vitro</i> a la ofloxacina.
Cicloserina	Ninguna	
PAS	Ninguna	
Etionamida	Isoniacida	La resistencia cruzada a la isoniacida puede ocurrir cuando hay resistencia de bajo nivel de etionamida.
Clofazimina	Ninguna	

## Evite medicamentos que han sido previamente utilizados para el tratamiento de la TB en el paciente

Datos del National Jewish Medical and Research Center\* sugieren que los pacientes que han tomado en el pasado un medicamento por más de 1 mes, la efectividad del mismo es menor, aún cuando las pruebas de fármacosusceptibilidad *in vitro* demuestren que el aislado es susceptible. A pesar de lo anterior, la mayoría de los expertos recomiendan que se incluyan en el esquema de tratamiento los medicamentos de primera línea con susceptibilidad documentada.

## Cuando elija medicamentos considere los efectos secundarios

Por ejemplo, en pacientes con depresión, es mejor evitar usar la cicloserina. Cuando sea posible, evite usar medicamentos que tienen perfiles de toxicidad similares. Por ejemplo, la combinación de PAS y etionamida incrementa el riesgo de hipotiroidismo. Por otra parte, en algunos pacientes no hay posibilidad de elegir ya que éstos pueden ser los únicos medicamentos a los cuales el aislado es susceptible. Adicionalmente el hipotiroidismo puede manejarse fácilmente al añadir medicamentos que replacen la hormona tiroidea hasta finalizar el tratamiento. Además, en las personas con enfermedad renal o hepática, ciertos medicamentos pueden ser más fáciles o seguros de usar. En conclusión, deben elegirse los medicamentos más efectivos y seguros para el esquema de tratamiento. Es importante reconocer que algunos medicamentos, como los antibacterianos aminoglucósidos/polipéptidos, por lo general se descontinuarán antes de finalizar la terapia. Por lo tanto, el paciente debe recibir una cantidad suficiente de medicamentos orales desde el inicio de la terapia para asegurarse de que haya al menos de 3 a 5 medicamentos orales después de que el medicamento inyectable se descontinúa.

**En conclusión, la elección de medicamentos antituberculosos dependerá de los resultados de susceptibilidad *in vitro*, las medicinas antituberculosas tomadas previamente y posiblemente el costo de los mismos.**

Es importante destacar que la intolerancia a un agente no necesariamente significa que el paciente sea intolerante a un agente distinto. Otros agentes orales o intravenosos de segunda línea podrían ser necesarios dependiendo de los patrones de fármacorresistencia. En algunos casos, con organismos altamente resistentes, puede requerir la incorporación de medicamentos de tercera línea al esquema.

\* Conocido ahora como National Jewish Health

# Administración del esquema de tratamiento

Los resultados del tratamiento de tuberculosis MDR generalmente son menos optimistas, comparados con la enfermedad susceptible, y la farmacotoxicidad es común. Aún cuando el índice de cura es alto en la TB causada por organismos monorresistentes, existe la posibilidad de que se desarrolle una resistencia adicional como resultado de errores en el tratamiento, de la no adherencia al tratamiento o de la amplificación de la monorresistencia. Por lo anterior, la DOT es ampliamente recomendada para todas las formas de TB fármacorresistente.

**Trate todas las formas de TB fármacorresistente con DOT y consulte con expertos en el tratamiento de la enfermedad resistente.**

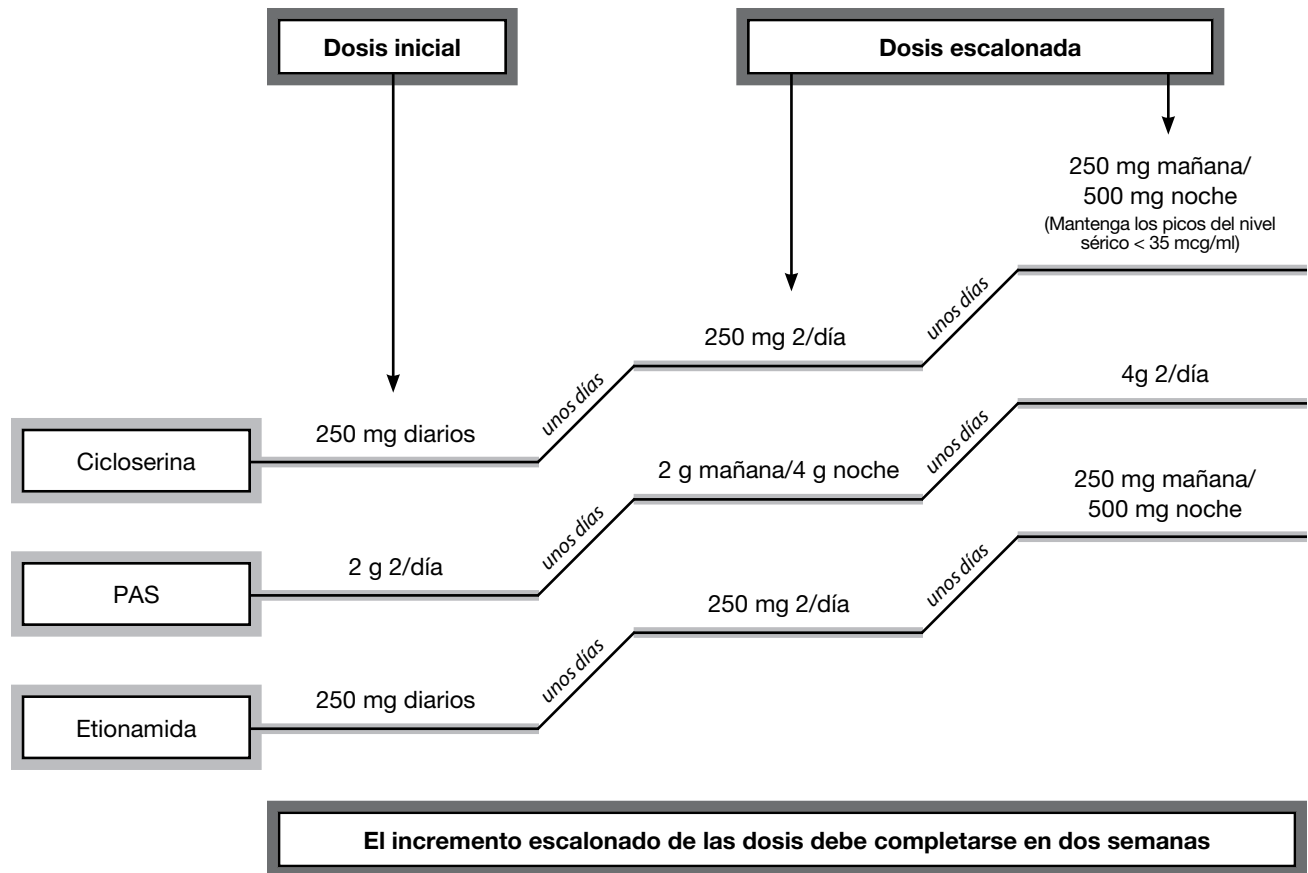
La DOT puede ser administrada dentro o fuera de la clínica. Aún cuando la terapia intermitente no es la más recomendada para el tratamiento de la tuberculosis MDR, la dosis de 5 días a la semana directamente observada puede usarse en pacientes que no están hospitalizados o institucionalizados y la autoadministración de medicamentos los fines de semana. En pacientes que están gravemente enfermos, el tratamiento debe administrarse 7 días a la semana (incluyendo el medicamento inyectable).

## Dosis escalonada (incremento gradual de las dosis)

Los medicamentos antituberculosos de segunda línea comúnmente se asocian con efectos adversos. Algunas autoridades recomiendan la hospitalización durante el inicio de la terapia con el fin de monitorear la toxicidad o intolerancia de los mismos. Durante este período, pueden determinarse las concentraciones séricas de los medicamentos mientras se aumentan gradualmente las dosis hasta alcanzar las concentraciones séricas deseadas. Por otra parte, cuando se cuenta con los recursos e infraestructura y el contagio puede prevenirse, los pacientes pueden tratarse como ambulatorios y las concentraciones séricas medirse en caso de ser necesario. La mayoría de los medicamentos deben iniciarse en la totalidad de su dosis con excepción de la cicloserina, la etionamida y el PAS, en los que la dosis debe incrementarse en un período de 2 semanas.

En algunos pacientes, comenzar con una dosis baja para luego ir gradualmente aumentándola es más conveniente y permite al médico clínico contar con el tiempo necesario para manejar los efectos adversos de los medicamentos. Esta manera de abordar la administración de los medicamentos se conoce como “incremento gradual de dosis de los medicamentos”; y se usa frecuentemente con PAS, etionamida y cicloserina. En la Figura 3 puede apreciar algunos ejemplos.

FIGURA 3. **Dosis escalonada (incremento gradual)**



El paciente inicia el tratamiento con una dosis baja y la dosis se aumenta poco a poco hasta alcanzar la dosis objetivo (en mg/kg o dosis máxima). El aumento total de la dosis debe terminarse dentro de las 2 semanas. Algunos pacientes toleran alcanzar una dosis única diaria de cicloserina lo que mejora la adherencia.



# El papel de la cirugía en el tratamiento de la TB fármacorresistente

En algunas ocasiones la cirugía es necesaria para curar pacientes con tuberculosis MDR. La decisión de realizar la cirugía reseccional debe tomarse en forma conjunta con un experto en el tratamiento de TB fármacorresistente, considerando el grado de fármacorresistencia, la existencia de la enfermedad cavitaria focal y la capacidad del paciente de tolerar la cirugía. La mayoría de los pacientes que son sometidos a cirugía reseccional tienen una enfermedad cavitaria focal evidente. Sin embargo, se ha recurrido a la resección de una enfermedad focal no cavitada en situaciones clínicas donde las opciones de tratamiento son muy limitadas, obteniendo buenos resultados.

## Se debe considerar cirugía:

- Cuando los cultivos continúan positivos después de 4 a 6 meses de tratamiento para la tuberculosis MDR y/o
- Cuando existen patrones fármacorresistentes extensos que posiblemente no se puedan curar sólo con quimioterapia.

En el National Jewish Health, la media del tiempo de conversión de cultivo es de 2 meses, con una mayoría de pacientes cuyos resultados se convirtieron en negativos a los 4 meses. La cirugía ha sido recomendada en caso que el paciente continúe con cultivos positivos después de 4 meses de tratamiento y ha presentado altos niveles de fármacorresistencia.

## Para maximizar el éxito potencial de la cirugía:

- La enfermedad debe estar suficientemente localizada para permitir la lobectomía o la pneumonectomía y el tejido pulmonar restante debe estar relativamente sano. En todos los casos, el paciente debe presentar un riesgo quirúrgico aceptable y contar con reservas de la función pulmonar que le permitan tolerar la cirugía reseccional.
- La cirugía debe realizarla un cirujano experimentado y solamente después de varios meses de haber recibido quimioterapia. Siempre que sea posible, la cirugía debe realizarse después de que haya ocurrido la conversión del cultivo.
- Incluso después de una resección pulmonar exitosa, el paciente debe completar la totalidad del tratamiento. La cirugía no permite acortar la duración del tratamiento en ningún caso de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar (susceptible o fármacorresistente).

# Grupos de alto riesgo para la TB fármacorresistente

## Fracaso terapéutico

### Cómo reconocer que un esquema de tratamiento está fracasando

El fracaso terapéutico se define como cultivos positivos continuos o recurrentes en pacientes que reciben una quimioterapia apropiada. Los estudios han demostrado que los cultivos entre aproximadamente el 90% a 95% de los pacientes con TB pulmonar

fármacosusceptible son negativos después de 3 meses de tratamiento con un esquema que contenga isoniacida (INH) y rifampicina (RIF).

Se considera que el esquema de tratamiento ha fracasado cuando los cultivos de esputo permanecen positivos después de 4 meses de tratamiento o se tornan positivos nuevamente después de un período de arrojar resultados negativos. De cualquier modo, la posibilidad del fracaso terapéutico debe considerarse antes de los 4 meses del tratamiento. También debe considerarse la posibilidad de la fármacorresistencia en los pacientes que no se han mejorado clínicamente y/o sus baciloscopías permanecen positivas durante los primeros meses del tratamiento.

### Existen muchas posibles razones por las cuales un tratamiento fracasa

- No adherencia al esquema de tratamiento
- Fármacorresistencia adquirida
- Mala absorción de los medicamentos
- Reinfeción con una nueva cepa de *M. tuberculosis*
- Esquema de tratamiento inadecuado.

## La reacción del médico clínico ante un fracaso terapéutico

### Determinar el origen del fracaso terapéutico:

- Verifique los resultados de fármacosusceptibilidad revisando los reportes escritos o discutiendo los resultados con el laboratorio.
- Repita las pruebas de fármacosusceptibilidad para determinar si se ha desarrollado fármacorresistencia durante la terapia. De cualquier modo, debe asumir la fármacorresistencia en los pacientes en los que el tratamiento ha fracasado, hasta que se demuestre lo contrario.
- Trate a las personas que estuvieron bajo terapias auto administradas con DOT.
- En los pacientes que estaban siendo tratados por DOT, pueden indicarse concentraciones séricas del medicamento, particularmente si la fármacorresistencia se ha desarrollado durante la terapia o existen factores de riesgo para la mala absorción.

### Considere un cambio en el esquema de tratamiento

Si se presume que el tratamiento fracasa debido a la fármacorresistencia y el paciente no padece de TB en estado avanzado o grave, inicie un tratamiento empírico (Ver: “*Iniciando un Esquema de Tratamiento Empírico Expandido*”), o espere los resultados de las pruebas de fármacosusceptibilidad. En la mayoría de los casos, el esquema de tratamiento de primera línea debe continuarse hasta contar con los resultados de las pruebas de susceptibilidad de segunda línea. Si el paciente está gravemente enfermo o la baciloscopia es positiva, inicie y continúe un esquema empírico hasta obtener los resultados de las pruebas de fármacosusceptibilidad.

**Nunca añada un solo medicamento a un esquema de tratamiento que no está dando resultado.**

## Personas que han sufrido de una recaída después de un tratamiento previo

Las recaídas ocurren cuando en un paciente que ha completado un tratamiento antituberculoso y le han documentado resultados de cultivos negativos, los cultivos se tornan positivos nuevamente o el paciente experimenta un deterioro clínico o radiográfico consistente con enfermedad de TB.

Las personas que han sido tratadas previamente contra la TB y subsecuentemente sufren una recaída, están en mayor riesgo de presentar organismos fármacorresistentes. Varios estudios han identificado los tratamientos previos como uno de los factores de mayor riesgo para la adquisición de la TB fármacorresistente.

La fármacorresistencia adquirida es más probable en personas que no fueron inicialmente tratadas con DOT. En los pacientes que recibieron DOT y que se adherieron a la terapia, el riesgo de desarrollar una resistencia adquirida es menor, a menos que el paciente tenga una infección avanzada con VIH y haya recibido una terapia muy intermitente (Ej.: Semanal o dos veces por semana).

### Así como en el caso del fracaso terapéutico, también existen varias causas posibles para la recaída:

- No adherencia al esquema de tratamiento
- Fármacorresistencia adquirida
- Mala absorción de los medicamentos
- Reinfeción con una nueva cepa de *M. tuberculosis*
- Esquema de tratamiento inadecuado.

### Opciones de retratamiento

En los pacientes que recaen después del tratamiento inicial con un esquema que incluye INH, RIF, PZA y EMB administrados bajo DOT bien documentada, inicie el retratamiento (nuevo tratamiento) con el mismo esquema de medicamentos mientras espera los resultados de las pruebas de fármacosusceptibilidad.

Si el paciente recibió previamente cualquier terapia de autoadministración o un esquema de tratamiento inapropiado, considere usar un esquema de tratamiento expandido. Un esquema de tratamiento expandido es indicado especialmente en pacientes con inmunosupresión, con reserva respiratoria limitada, con compromiso del sistema nervioso central o que están en cualquier otra circunstancia que amenaza su vida.

Idealmente, al menos 2, de preferencia 3 de los nuevos medicamentos que son incorporados a un esquema de tratamiento estándar de 4 medicamentos deben ser distintos a aquellos que el paciente ha recibido anteriormente.

## Enfermedad de TB en un contacto de un caso fármacorresistente

Para confirmar cuándo se produjo la infección, considere el período infeccioso del caso origen y la conversión de la prueba de tuberculina o el IGRA del contacto. Si el caso origen presentó una fármacorresistencia progresiva, considere el patrón de susceptibilidad del caso origen al momento de la exposición.

**Asuma que el caso secundario tiene el mismo patrón de fármacorresistencia que el caso origen, a menos que exista evidencia de lo contrario.**

Trate siempre de fundamentar el esquema de tratamiento empírico en el patrón de fármacosusceptibilidad del caso origen. Si posteriormente se confirma la fármacosusceptibilidad, cambie el esquema por un tratamiento estándar de 4 medicamentos.

## Personas que vienen de regiones donde es frecuente la TB fármacorresistente

En situaciones en que no exista información acerca de la prevalencia de fármacorresistencia en la región o que ésta sea posiblemente equívoca, considere usar un esquema expandido añadiendo de 2 a 3 medicamentos adicionales al esquema de tratamiento en pacientes que están gravemente enfermos y en riesgo de muerte por TB. (Ver Apéndice 3, “Recursos y Políticas Internacionales para el Tratamiento de TB”).

## Iniciando un esquema de tratamiento empírico expandido

La decisión de iniciar un esquema de tratamiento empírico expandido (inclusión de medicamentos de segunda línea) se basa en el grado de sospecha de TB fármacorresistente y de la gravedad de la enfermedad del paciente. En caso de existir una gran sospecha de la existencia de TB fármacorresistente (Ej.: Por un tratamiento previo, en especial si fue autoadministrado, en un contacto cercano de un caso de TB fármacorresistente confirmado), debe garantizarse la administración de un esquema de tratamiento expandido. Un esquema de tratamiento expandido por lo general consiste en 4 medicamentos de primera línea y 2 o más medicamentos adicionales. En el caso de una enfermedad o resistencia extensa, no debe limitarse el esquema empírico a solamente 6 medicamentos.

Existen situaciones cuando puede ser más apropiado iniciar un esquema de 4 medicamentos (de primera línea) o posponer completamente el tratamiento hasta recibir los resultados de las pruebas de fármacosusceptibilidad. Esto es particularmente cierto si un esquema inapropiado puede ocasionar el aumento de riesgo de fármacorresistencia. Si quedan muy pocas opciones de tratamiento, el tratamiento definitivo puede ser la última opción de cura del paciente. Esta es una opción apropiada solamente si el paciente no está muy enfermo y se puede aislar para prevenir la infección de contactos.

### **Un esquema de tratamiento expandido\***

Cuando un esquema de tratamiento expandido es justificado, se recomienda lo siguiente:

- INH
- RIF
- EMB
- PZA
- Una fluoroquinolona
- Un agente inyectable (debido a la frecuencia de resistencia a la estreptomicina a nivel mundial, las mejores alternativas serán la capreomicina o la amikacina)
- Considere usar etionamida, cicloserina o PAS.

Cuando elija el agente inyectable y otros medicamentos de segunda línea, tenga en cuenta lo siguiente:

- Historia previa de tratamiento del paciente
- Patrón fármacorresistente del caso origen
- Posibles patrones de resistencia en una región específica.

## **Consulta con los expertos**

El tratamiento de la TB causada por organismos fármacorresistentes debe hacerse por o en forma conjunta con un experto en el manejo de estos casos difíciles. Los esquemas de segunda línea con frecuencia presentan la mejor esperanza de cura para el paciente. Por otra parte, el manejo inapropiado de los casos fármacorresistentes puede tener consecuencias fatales.

**El manejo de la TB fármacorresistente es frecuentemente complicado debido a la fármacotoxicidad y la larga duración de la terapia. Incluso, en las mejores circunstancias, los resultados exitosos del tratamiento de la TB fármacorresistente son con frecuencia difíciles de obtener comparados con la enfermedad fármacosusceptible, particularmente cuando se presenta la tuberculosis MDR.**

---

\* Cuando existe enfermedad extensa, se sospecha una amplia resistencia o el paciente está gravemente enfermo, no limite el esquema empírico a 2 ó 3 medicamentos adicionales.



Expertos en el manejo de la TB fármacorresistente proporcionan consultoría y asistencia profesional de diversas maneras. Los expertos pueden:

- Ayudar a diseñar el esquema de tratamiento empírico para los pacientes que se presumen tienen la enfermedad fármacorresistente y después, cooperar con el diseño del esquema de tratamiento definitivo, cuando las resistencias a los medicamentos se hayan documentado.
- Cooperar con el manejo de las toxicidades y ajustes de los esquemas de tratamiento cuando los medicamentos necesiten discontinuarse.
- Asistir en las decisiones acerca de cuándo el tratamiento debe o puede modificarse (Ej.: Interrupción de medicamentos inyectables).
- Educar al profesional de salud acerca de posibles efectos adversos relacionados con los medicamentos y sugerir estrategias de monitoreo.
- Dar orientación acerca del manejo de los contactos de casos fármacorresistentes.

## Asesoría experta

- Consulte con un experto local o regional en el tratamiento de TB fármacorresistente. La mejor manera es por medio de la comunicación escrita ya que permite una mayor claridad en las recomendaciones.
- Tenga acceso fácil con expertos de tal manera que se puedan tomar decisiones de manera oportuna.
- Mantenga contacto con un experto y comunicación regular.
- Consulte con un experto antes de hacer cambios en el esquema de tratamiento.
- Solicite ayuda a un experto para abordar respuestas lentas y para manejar los efectos adversos.

Refiérase al Apéndice 1, “*Directorio de Recursos de Expertos para la TB Fármacorresistente*”.

## Resumen

- Cada paciente deberá ser evaluado para descartar el riesgo de fármacorresistencia (tratamiento previo contra la TB, exposición a casos de TB fármacorresistente o viajes hacia o desde un área con altos índices de resistencia).
- Un esquema empírico expandido contra la TB es apropiado para pacientes con alto riesgo de fármacorresistencia, especialmente si están gravemente enfermos o tienen enfermedad extensa.
- Un esquema empírico expandido debe ser individual para cada paciente teniendo como base los patrones de resistencia que se presumen y los tratamientos previos. En general, un esquema empírico expandido debe contener 4 medicamentos de primera línea, una fluoroquinolona y un medicamento inyectable.
- Nunca añada solamente un medicamento a un tratamiento fracasado.
- En el tratamiento de la tuberculosis MDR, la cantidad de medicamentos en el esquema depende de los patrones de susceptibilidad, disponibilidad de agentes de primera línea y de la gravedad de la enfermedad.
- La duración mínima del tratamiento para la tuberculosis MDR pulmonar es de 18 meses después de la conversión del cultivo.

# Referencias

- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR*. 2003;52(RR-11):1-77.
- Babu Swai O, Aluoch JA, Githui WA, et al. Controlled clinical trial of a regimen of two durations for the treatment of isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. *Tubercle*. 1988;69(1):5-14.
- Bobrowitz ID. Ethambutol-isoniazid versus streptomycin-ethambutol-isoniazid in original treatment of cavitary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1974;109(5):548-553.
- Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *The Lancet Infect Dis* 2004;4(8):528-531.
- Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):968-975.
- Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(3):331-338.
- Caminero JA, World Health Organization, American Thoracic Society, British Thoracic Society. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(8):829-837.
- Chambers HF, Turner J, Schechter GF, Kawamura M, Hopewell PC. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(7):2816-2821.
- Chan ED, Laurel V, Strand MJ, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(10):1103-1109.
- Cynamon MH, Palmer GS. In vitro activity of amoxicillin in combination with clavulanic acid against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983;24(3):429-431.
- Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *JAMA*. 1996;276(15):1229-1235.
- Geerligs WA, Van Altena R, De Lange WCM, Van Soolingen D, Van Der Werf TS. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(8):758-764.
- Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med*. 1993;328(8):527-532.
- Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med* 2006;144(9):650-659.
- Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampicin. *Tuber Lung Dis*. 1992;73(1):59-67.
- Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 1993;329(11):784-791.
- Iseman MD, Madsen L, Goble M, Pomerantz M. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(3):623-625.
- Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH, et al. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(6):605-612.
- Kennedy N, Berger L, Curram J, et al. Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1996;22(5):827-833.
- Kohno S, Koga H, Kaku M, Maesaki S, Hara K. Prospective comparative study of ofloxacin or ethambutol for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Chest*. 1992;102(6):1815-1818.
- Kremer L, Douglas JD, Baulard AR, et al. Thiolactomycin and related analogues as novel anti-mycobacterial agents targeting KasA and KasB condensing enzymes in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biol Chem*. 2000;275(22):16857-16864.
- Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005;365(9456):318-326.

- Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. Common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *JAMA*. 1993;270(1):65-68.
- Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Molecular analysis of cross-resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 2005;49(8):192-197.
- Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(3):423-430.
- Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med*. 2003;348(2):119-128.
- Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2004;363(9407):474-481.
- Nadler JP, Berger J, Nord JA, Cofsky R, Saxena M. Amoxicillin-clavulanic acid for treating drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Chest*. 1991;99(4):1025-1026.
- Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multi-drug-resistant tuberculosis in Florida, 1994-1997. *Chest*. 2001;120(2):343-348.
- New York City Department of Health, Bureau of Tuberculosis Control. *Clinical Policies and Protocols*. 3rd edition. New York: New York City Department of Health; 1999.
- Park IN, Hong SB, Oh YM, et al. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(3):701-704.
- Park MM, Davis AL, Schluger NW, Cohen H, Rom WN. Outcome of MDR-TB patients, 1983-1993. Prolonged survival with appropriate therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):317-324.
- Park SK, Kim CT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2(11):877-884.
- Pretet S, Lebeaut A, Parrot R, Truffot C, Grosset J, Dinh-Xuan AT. Combined chemotherapy including rifabutin for rifampicin and isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1992;5(6):680-684.
- Stewart SM, Crofton JW. The clinical significance of low degrees of drug resistance in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1964;89:811-829.
- Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*. 2000;405(6789):962-966.
- Tahaoglu K, Torun T, Sevim T, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med*. 2001;345(3):170-174.
- Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*. The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006.
- Turett GS, Telzak EE, Torian LV, et al. Improved outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1995;21(5):1238-1244.
- Von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) – a report of ten cases. *J Infect*. 2006;52(2):92-96.
- Yew WW, Chan CK, Leung CC, et al. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest*. 2003;124(4):1476-1481.
- Zierski M. Prospects of retreatment of chronic resistant pulmonary tuberculosis patients: a critical review. *Lung*. 1977;154(2):91-102.