

Tuberculosis Fármacorresistente: Una Guía Práctica para la Atención Médica del Paciente

2^{da} edición en español



Traducción al español basada en la tercera edición de Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians por Curry International Tuberculosis Center

Tuberculosis Fármacorresistente

UNA GUÍA PRÁCTICA PARA LA
ATENCIÓN MÉDICA DEL PACIENTE

2^{DA} EDICIÓN EN ESPAÑOL

Prefacio

En su papel de “*Centro de excelencia sobre la tuberculosis*” del sureste, el “*Southeastern National TB Center*” (SNTC) da servicio a once estados del sureste, Puerto Rico y las Islas Vírgenes de los Estados Unidos. Uno de los retos que impone el proporcionar entrenamiento y asesoría médica experta al personal del programa de tuberculosis (TB) en Puerto Rico, ha sido la necesidad de contar con personal de habla hispana, así como la identificación de literatura actual y recursos educativos que hayan sido desarrollados en español o para los que se encuentre disponible su traducción. Desafortunadamente, esto no siempre sucede con prontitud. Como respuesta a la solicitud de los médicos de Puerto Rico, el SNTC y el Curry International Tuberculosis Center (CITC) se asociaron para producir la traducción de *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians*. Este material fue seleccionado debido a la importante naturaleza de este manuscrito y el número de casos de tuberculosis fármacorresistente identificados en Puerto Rico.

Reconocemos lo difícil que pueden llegar a ser los proyectos de traducción al español, sobre todo, por la complejidad del idioma y la gran variedad de terminología y estilos que existen. Nuestro modo ha sido el de procurar una traducción lo más general posible, aunque reconocemos que habrá pequeñas, y no tan pequeñas, diferencias dependientes del lector. De antemano nos disculpamos por cualquier error. También, quisimos mantener, siempre que fue posible, una copia exacta de la Tercera edición de esta *Guía* en inglés.

Aunque originalmente este manuscrito se concibió para servir al personal del programa de TB en Puerto Rico, el SNTC y CITC reconocen que esta traducción será útil para una audiencia mayor. Anticipamos que habrá un gran interés entre aquellos involucrados en el control y tratamiento de la TB en otros países de habla hispana. Esperamos que al hacer accesible el contenido de este material a médicos de habla hispana, el esfuerzo dirigido al control de la tuberculosis se expandirá, y junto con ello también mejorará la atención médica que se le da a pacientes con tuberculosis fármacorresistente.

Finalmente, queremos expresar nuestro agradecimiento a la división de eliminación de la tuberculosis de los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) por todo el apoyo que nos han brindado.

Michael Lauzardo, MD, MSc
Southeastern National TB Center

Tuberculosis fármacorresistente: Una guía práctica para la atención médica del paciente, edición en español, se realizó a través de la colaboración del *Southeastern National Tuberculosis Center* y el *Francis J. Curry National Tuberculosis Center* (CNTC). El *Southeastern National Tuberculosis Center* es uno de los cuatro *Regional Training and Medical Consultation Centers* (RTMCC) financiado por los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC). La versión de esta *Guía* en español fue financiada a través del convenio de colaboración de los NU52P5910164-01-00.

Se autoriza su uso, duplicación y distribución en bibliotecas y con fines educativos no lucrativos.

Cita sugerida:

Southeastern National Tuberculosis Center, 2018: *Tuberculosis fármacorresistente: Una guía práctica para la atención médica del paciente*, 2^{da} edición en español [número de página].

Esta publicación está disponible en el sitio web del Southeastern National Tuberculosis Center: <http://sntc.medicine.ufl.edu>

Editores

Michael Lauzardo, MD, MSc

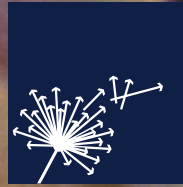
Paula C. Hamsho-Díaz, MD, MA

Traductores

Acclaro

Coordinador de Proyecto

Paula C. Hamsho-Díaz, MD, MA



CURRY
INTERNATIONAL
TUBERCULOSIS
CENTER

Tuberculosis farmacorresistente

UNA GUÍA PRÁCTICA PARA LA ATENCIÓN MÉDICA DEL PACIENTE

3.ERA EDICIÓN

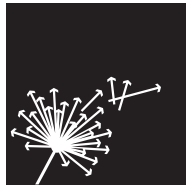


Edmund G. Brown Jr, *Governor*
STATE OF CALIFORNIA

Diana S. Dooley, *Secretary*
CALIFORNIA HEALTH &
HUMAN SERVICES AGENCY



Karen Smith, MD, MPH, *Director*
DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH



CURRY
INTERNATIONAL
TUBERCULOSIS
CENTER

Tuberculosis farmacorresistente

UNA GUÍA PRÁCTICA PARA LA ATENCIÓN MÉDICA
DEL PACIENTE

3.ERA EDICIÓN



Edmund G. Brown Jr, *Governor*
STATE OF CALIFORNIA

Diana S. Dooley, *Secretary*
CALIFORNIA HEALTH &
HUMAN SERVICES AGENCY



Karen Smith, MD, MPH, *Director*
DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH

Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Third Edition se realizó a través de la colaboración de Curry International Tuberculosis Center (CITC) y el Departamento de Salud Pública de California, a través de su División de Control de la Tuberculosis (CDPH).

El CITC es un proyecto de la Universidad de California, San Francisco; y está financiado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). El desarrollo de la primera edición de esta *Guía* fue financiada a través del convenio de colaboración de los CDC 1U52/PS004088-01. Las opiniones expresadas en materiales escritos o publicaciones no reflejan necesariamente las políticas oficiales del Departamento de Salud y Servicios Humanos, así como la mención de nombres comerciales, prácticas comerciales u organizaciones tampoco implica el aval del Gobierno de los Estados Unidos.

Se autoriza su uso, duplicación y distribución en bibliotecas y con fines educativos no lucrativos.

Cita sugerida:

Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2016: *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Third Edition* [números de página].

Esta publicación está disponible en el sitio web de Curry International Tuberculosis Center: <http://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition>

Diseño: Edi Berton Design

Colaboradores de la 3.era edición:

Pennan M. Barry, MD, MPH

Chief, Surveillance and Epidemiology Section
Tuberculosis Control Branch
Division of Communicable Disease Control
Center for Infectious Diseases
California Department of Public Health, Richmond, California

Adithya Cattamanchi, MD, MAS

Associate Professor of Medicine
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Department of Medicine
San Francisco General Hospital/University of California,
San Francisco

Lisa Chen, MD

Principal Investigator/Medical Director
Curry International Tuberculosis Center, Oakland, California
Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
University of California, San Francisco

Amit S. Chitnis, MD, MPH

Public Health Medical Officer, Tuberculosis Control Branch
Division of Communicable Disease Control
Center for Infectious Diseases
California Department of Public Health, Richmond, California

Charles L. Daley, MD

Chief
Division of Mycobacterial and Respiratory Infections
National Jewish Health
Denver, Colorado

Jennifer M. Flood, MD, MPH

Chief, Tuberculosis Control Branch
Division of Communicable Disease Control
Center for Infectious Diseases
California Department of Public Health, Richmond, California

David E. Griffith, MD

Assistant Medical Director
Heartland National Tuberculosis Center
San Antonio, Texas
University of Texas Health Science Center at Tyler

Shou-Yean Grace Lin, MS

Research Scientist
Microbial Diseases Laboratory
California Department of Public Health, Richmond, California

Ann M. Loeffler, MD

Pediatric Infectious Diseases and Inpatient Medicine
Randall Children's Hospital at Legacy Emanuel, Portland, Oregon
Pediatric Tuberculosis Consultant
Curry International Tuberculosis Center, Oakland, California

Lisa Pascopella, PhD, MPH

Senior Epidemiologist, Tuberculosis Control Branch
Division of Communicable Disease Control
Center for Infectious Diseases
California Department of Public Health, Richmond, California

Charles A. Peloquin, PharmD

Professor, and Director
Infectious Disease Pharmacokinetics Laboratory
College of Pharmacy, and Emerging Pathogens Institute
University of Florida, Gainesville, Florida

Ann M. Raftery, RN, PHN, MS

Associate Medical Director
Curry International Tuberculosis Center
University of California, San Francisco, Oakland, California

Randall E. Reves, MD, MSc

Professor
Division of Infectious Diseases, Department of Medicine
University of Colorado Denver School of Medicine
Denver, Colorado

Gisela F. Schecter, MD, MPH

Consultant, MDR-TB Service
Tuberculosis Control Branch
Division of Communicable Disease Control
Center for Infectious Diseases
California Department of Public Health, Richmond, California

Barbara J. Seaworth, MD

Medical Director
Heartland National Tuberculosis Center
San Antonio, Texas
University of Texas Health Science Center at Tyler

Lisa True, RN, MS

MDR Nurse Coordinator/Program Liaison
Tuberculosis Control Branch
Division of Communicable Disease Control
Center for Infectious Diseases
California Department of Public Health, Richmond, California

Editors/Editores

Lisa Chen, MD

Gisela F. Schecter, MD, MPH

Editorial Board/Comité editorial

Charles L. Daley, MD

Jennifer M. Flood, MD, MPH

Ann M. Loeffler, MD, MPH

Project Manager/Gestor de proyecto

Kay Wallis, MPH

Curry International Tuberculosis Center
University of California, San Francisco
Oakland, California

Peer Reviewers/Colegas revisores

David Ashkin, MD

*Southeastern National Tuberculosis Center
University of Florida
Gainesville, Florida*

Heidi Behm, RN, MPH

*Tuberculosis Program, Center for Public Health Practice
Oregon Health Authority
Portland, Oregon*

William Burman, MD

*Denver Public Health
Denver Health
Denver, Colorado*

Adithya Cattamanchi, MD, MAS

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Department of Medicine
San Francisco General Hospital/University of California,
San Francisco
San Francisco, California*

Peter Cegielski, MD, MPH

*International Research and Programs Branch
Division of TB Elimination
National Center for HIV, Hepatitis, STD and TB Prevention
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia*

Amit S. Chitnis, MD, MPH

*Tuberculosis Control Branch
Division of Communicable Disease Control
Center for Infectious Diseases
California Department of Public Health, Richmond, California*

Deliana Garcia, MA

*International Research and Development
Migrant Clinicians Network
Austin, Texas*

Julie M. Higashi, MD, PhD

*Tuberculosis Prevention and Control Program
San Francisco Department of Public Health
San Francisco, California*

Jillian Hopewell, MPA, MA

*Education and Professional Development
Migrant Clinicians Network
Chico, California*

C. Robert Horsburgh, Jr., MD, MUS

*Department of Epidemiology, School of Public Health
Department of Medicine, School of Medicine—Boston University
Boston, Massachusetts*

Alfred A. Lardizabal, MD

*New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute at Rutgers
The State University of New Jersey
Newark, New Jersey*

Erica Lessem, MPH

*Tuberculosis/HIV Project
Treatment Action Group
New York City, New York*

Shou-Yean Grace Lin, MS

*Microbial Diseases Laboratory
California Department of Public Health
Richmond, California*

Julie E. Low, MD

*Pulmonary Disease Services
Orange County Health Care Agency
Santa Ana, California*

Sundari Mase, MD, MPH

*Field Services and Evaluation Branch, Division of TB Elimination
National Center for HIV, Hepatitis, STD and TB Prevention
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia*

Leona Mason, FNP, MPH

*Inpatient Tuberculosis Unit, Infectious Diseases Division
Olive View - UCLA Medical Center
Sylmar, California*

Beverly Metchock, DrPH

*Laboratory Branch, Division of TB Elimination
National Center for HIV, Hepatitis, STD and TB Prevention
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia*

Kathleen Moser, MD, MPH

*Tuberculosis Control Program
San Diego County Health and Human Services Agency
San Diego, California*

Payam Nahid, MD, MPH

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Department of Medicine
University of California, San Francisco
San Francisco, California*

Masahiro Narita, MD

*Tuberculosis Control Program, Public Health –
Seattle & King County
Division of Pulmonary & Critical Care, University of Washington
Seattle, Washington*

Diana M. Nilsen, MD, RN

*Bureau of Tuberculosis Control
New York City Department of Health & Mental Hygiene
New York City, New York*

Lisa Pascopella, PhD, MPH

*Tuberculosis Control Branch
Division of Communicable Disease Control
Center for Infectious Diseases,
California Department of Public Health
Richmond, California*

Ann M. Raftery, RN, PHN, MS
*Curry International Tuberculosis Center
University of California, San Francisco
Oakland, California*

Caitlin Reed, MD, MPH
*Inpatient Tuberculosis Unit, Infectious Diseases Division
Olive View-UCLA Medical Center
Sylmar, California*

Max Salfinger, MD
*Mycobacteriology and Pharmacokinetics
National Jewish Health
Denver, Colorado*

Barbara J. Seaworth, MD
*Heartland National Tuberculosis Center
San Antonio, Texas
University of Texas Health Science Center at Tyler*

Neha S. Shah, MD, MPH
*Tuberculosis Control Branch
California Department of Public Health
Centers for Disease Control and Prevention
Richmond, California*

Stephanie S. Spencer, MA
*Tuberculosis Control Branch,
Division of Communicable Disease Control
Center for Infectious Diseases,
California Department of Public Health
Richmond, California*

Jeffrey R. Starke, MD
*Children's Tuberculosis Clinic
Texas Children's Hospital
Houston, Texas*

Pennan M. Barry, MD, MPH

Leslie Henry, BSN, PHN

Alexander Kay, MD

Gayle Schack, RN, PHN, MS

Lisa True, RN, MS
*MDR-TB Service, Tuberculosis Control Branch
Division of Communicable Disease Control
Center for Infectious Diseases
California Department of Public Health
Richmond, California*

Acknowledgements/Reconocimientos especiales

Agradecemos especialmente a los miembros del **Servicio de Tuberculosis MDR, de la División de Control de la Tuberculosis, del Departamento de Salud Pública de California (CDPH)**. Su enfoque sistemático para proporcionar consulta experta en casos de TB farmacorresistente en California significó la inspiración inicial para la elaboración de esta *Guía*, y su experiencia compartida se refleja en estas páginas. El comité editorial también agradece a **James Watt, MD, MPH**, Chief of the Division of Communicable Disease Control, CDPH, por su liderazgo y apoyo.

Son muchas las personas que participaron en la redacción, la edición, la investigación y la revisión de las dos ediciones anteriores de *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians*. Los editores y el comité editorial de esta tercera edición agradecen sinceramente el legado continuo de sus contribuciones.

Nuestro reconocimiento se extiende también a: **Jennifer J. Furin, MD, PhD**, Case Western Reserve University and the Sentinel Project (Capítulo 6); y **Ellen Murray, RN, BSN**, Southeastern National Tuberculosis Center (Capítulo 8), por compartir sus conocimientos específicos.

Tabla de Contenido

INTRODUCCIÓN	ix
LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	xiii
1. EPIDEMIOLOGÍA Y ANTECEDENTES	1
Definiciones	2
La TB farmacorresistente en el mundo	2
TB farmacorresistente en los Estados Unidos	3
Fuentes de TB farmacorresistente en los Estados Unidos	7
¿Cómo se genera la farmacorresistencia?	8
Referencias	11
2. DIAGNÓSTICO	13
Evaluación de riesgo para la farmacorresistencia	15
En personas con antecedentes de TB	15
En personas sin antecedentes de TB	15
Preguntas que debe hacer a su paciente	16
Pruebas para detectar la infección de TB	18
Pruebas para detectar la TB activa	18
Pruebas moleculares	18
Pruebas para detectar la farmacorresistencia	19
Pruebas moleculares (Xpert MTB/RIF)	20
Cuándo usar pruebas moleculares rápidas para detectar la farmacorresistencia	21
Comunicación con el laboratorio de TB	23
Cuándo pedir pruebas de medicamentos de segunda línea	23
Resultados falso positivos	24
Resultados discordantes	25
Uso de tipificación de cepas	27
Recursos y referencias	28
3. LABORATORIO	31
Información general sobre el análisis de laboratorio para TB	32
Comunicación entre el médico clínico y el laboratorio	34
¿Cómo deben recolectarse las muestras para baciloscopia y cultivo?	35
Microscopía, identificación de cultivos y pruebas basadas en el crecimiento	36
Baciloscopia	36
Identificación del cultivo	36
Pruebas de farmacosusceptibilidad convencionales basadas en el crecimiento	37
Concentración crítica y concentración mínima inhibitoria (MIC)	41
Métodos moleculares para la detección del complejo <i>M. tuberculosis</i> y farmacorresistencia	44
Detección molecular del complejo <i>M. tuberculosis</i>	44
Genes asociados con farmacorresistencia	45
Pruebas moleculares para detectar farmacorresistencia	48
• Pruebas basadas en sondas (prueba molecular beacon: Xpert MTB/RIF; pruebas de sonda lineal)	49
• Pruebas de secuenciación	51
• Elección de pruebas moleculares	52

• Dificultades en la interpretación de resultados de pruebas moleculares	52
• Pruebas moleculares en muestras extrapulmonares	54
• Pruebas moleculares en muestras fijadas en formalina	55
Monitoreo terapéutico de medicamentos (TDM)	56
Servicio nacional de genotipificación de TB	59
Referencias	61
4. TRATAMIENTO	63
Consulta con expertos	64
Clasificación de medicamentos antituberculosos	65
Inicio de un esquema de tratamiento empírico expandido	66
Esquemas de tratamiento individualizado	67
<i>M. tuberculosis</i> monorresistente	67
<i>M. tuberculosis</i> polirresistente	69
<i>M. tuberculosis</i> multifarmacorresistente (TB-MDR)	71
Duración de la terapia	73
Selección y dosificación de medicamentos individuales:	
Consideraciones adicionales	75
Resistencia cruzada	75
Evite los medicamentos usados anteriormente	75
Considere los efectos secundarios	75
Esquemas individuales para patrones específicos de TB-MDR	77
<i>M. tuberculosis</i> extremadamente farmacorresistente (TB-XDR)	79
Medicamentos específicos.	81
Primera línea.	81
Segunda línea	82
Tercera línea	85
Nuevos medicamentos: BDQ, DLM.	86
Administración del esquema de tratamiento	88
Dosis escalonada (incremento gradual del medicamento)	88
Monitoreo terapéutico de medicamentos (TDM)	89
El papel de la cirugía	91
Resultados del tratamiento	92
Referencias	93
5. FICHAS TÉCNICAS DE LOS MEDICAMENTOS	99
Amikacina	100
Amoxicilina/clavulanato	102
Bedaquilina	104
Capreomicina	106
Claritromicina	108
Clofazimina	110
Cicloserina	112
Delamanida	114
Etambutol	116
Etionamida	118
Imipenem/cilastatina	120
Isoniacida	122
Kanamicina	124
Levofloxacin	126
Linezolid	128
Meropenem	130
Moxifloxacin	132
Paraaminosalicilato	134
Pirazinamida	136
Rifabutina	138
Rifampicina	140
Rifapentina	142
Estreptomina	144
Nuevos medicamentos antituberculosos en desarrollo	146
Referencias	147

6. PEDIATRÍA	149
Magnitud de la carga de la TB farmacorresistente en pacientes pediátricos	150
Toma de muestras pediátricas	151
Aspirado gástrico	151
Toma de esputo	151
Técnicas moleculares y microbiológicas	153
Tratamiento de la TB farmacorresistente	154
Principios generales	154
Administración de medicamentos antituberculosos vía oral	156
Dosis de medicamentos antituberculosos	157
Medicamentos antituberculosos específicos	159
Tablas: Dosificación de medicamentos pediátricos	162
¿Cuándo iniciar un esquema para la TB farmacorresistente?	165
Tratamiento de la LTBI farmacorresistente	166
¿PCT o IGRA?	166
Opciones de tratamiento de la LTBI MDR	167
Profilaxis de ventana	169
Monitoreo	169
Recursos y referencias	171
7. COMORBILIDADES Y SITUACIONES ESPECIALES	173
TB extrapulmonar	174
Sistema nervioso central (SNC)	175
VIH	177
Diabetes mellitus	180
Enfermedad hepática	182
Falla renal	183
Embarazo	187
Teratogénesis	188
Control de infección	188
Manejo del recién nacido	189
Trasplante de órgano sólido	191
Recursos y referencias	193
8. MONITOREO Y MANEJO DE CASOS	197
Manejo de casos de TB-MDR	198
Roles y responsabilidades	198
Inicio del tratamiento	200
Evaluación inicial	200
Uso de herramientas para el manejo de casos	202
Monitoreo durante el tratamiento	203
Monitoreo de la respuesta al tratamiento	203
Evaluación del fracaso del tratamiento	208
Monitoreo de la farmacotoxicidad	209
Herramientas y estrategias de monitoreo	212
Monitoreo después del tratamiento	212

Atención centrada en el paciente y aseguramiento de la adherencia al tratamiento	212
Terapia observada directamente	214
Suministro del agente inyectable	215
Educación del paciente	217
Apoyo psicológico	219
Apoyo económico	221
Uso de recursos legales	224
Continuidad del cuidado médico	225
Hospitalización y planificación del alta	225
Traslados entre jurisdicciones	225
Manejo conjunto con profesionales de la salud en el sector privado.	226
Pacientes encarcelados	227
Control de infección	228
Manejo del suministro de medicamentos	232
Herramientas para el monitoreo y el manejo de casos	234
1. Farmacograma	234
2. Lista de verificación para el monitoreo de TB-MDR	235
3. Hoja de flujo de bacteriología.	236
4. Hoja de flujo de laboratorio	237
5. Hoja de flujo del examen de la vista	238
6. Hoja de flujo del examen auditivo y vestibular	239
Recursos y referencias	240
9. REACCIONES ADVERSAS	245
Introducción	246
Gastrointestinal	247
Hepatotoxicidad	251
Reacciones dermatológicas	253
Exantemas maculopapulares y prurito	253
Reacciones de rubor	254
Fotosensibilidad e hiperpigmentación.	254
Reacciones liquenoides a medicamentos.	254
Habones y urticaria.	254
Reintroducción de medicamentos (tabla)	255
Desensibilización oral (tabla)	256
Reacciones graves a los medicamentos	257
Reacciones sistémicas	257
Síndrome de hipersensibilidad (DRESS)	257
Reacciones de hipersensibilidad a RIF	259
Anormalidades hematológicas	259
Neurotoxicidad	261
Neuropatía periférica.	261
Toxicidad para el sistema nervioso central	262
• Efectos psiquiátricos	263
• Convulsiones	264
• Síndrome serotoninérgico	265

Ototoxicidad (toxicidad en el octavo nervio)	266
Nefrotoxicidad	267
Toxicidad oftálmica	269
Efectos adversos musculoesqueléticos	271
Otras reacciones adversas	272
Hipotiroidismo	272
Prolongación del intervalo QT	272
Referencias	275
10. CONTACTOS	277
Desafíos: La falta de datos y consenso	278
Investigación de contactos	279
Evaluación de riesgo de transmisión de TB	280
Historia de exposición a la TB por contacto	280
Infección de tuberculosis latente (LTBI)	281
La importancia de tratar la LTBI	282
Principios generales para la evaluación y el manejo de contactos	283
Resumen de las opciones de manejo de la LTBI en contactos expuestos a TB-MDR	284
Selección de un esquema de tratamiento para contactos con TB farmacorresistente	285
Variables a tener en cuenta	285
Opciones de tratamiento de la LTBI farmacorresistente	285
Consideraciones al elegir opciones de tratamiento de la LTBI MDR	286
Sin tratamiento: Monitoreo clínico	287
Tratamiento en niños	288
Duración de la terapia	288
Adherencia y monitoreo	288
Profilaxis de ventana	288
Seguimiento de contactos de TB-MDR	289
Recursos y referencias	291
APÉNDICES	295
1. Recursos expertos en TB farmacorresistente	296
2. Organizaciones seleccionadas que trabajan para el control y la prevención de la TB en el campo internacional	299
3. Recursos internacionales para la elaboración de políticas y el tratamiento de la TB.	301
4. Recursos multiculturales	303

Materiales complementarios se encuentran disponibles en línea:

<http://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition>

Introducción a esta *Guía práctica*

La necesidad de pericia médica

En el momento de la elaboración de esta tercera edición de la *Guía práctica*, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció que la tuberculosis (TB), junto con el VIH, es una de las causas principales de muerte por enfermedad infecciosa a nivel mundial. Si bien comenzaron a realizarse esfuerzos globales para disminuir la incidencia general de la TB, queda mucho trabajo por delante para lograr su eliminación, especialmente frente a la creciente amenaza de la farmacorresistencia. Como se señala en *National Action Plan for Combating Multidrug-Resistant Tuberculosis* (Plan de Acción Nacional de Lucha contra la Tuberculosis Multifarmacorresistente) (publicado por la Casa Blanca en diciembre de 2015), solo se cura el 10% del total de la carga mundial calculada de 480,000 casos de tuberculosis multifarmacorresistente (TB-MDR) cada año. Independientemente de que el profesional de la salud se desempeñe en un país con carga baja o elevada de TB, continúa siendo de vital importancia contar con conocimientos especializados sobre cómo atender la TB farmacorresistente.

Dada la continua disminución de casos de TB en los Estados Unidos (e incluso una menor incidencia de la TB activa farmacorresistente), es posible que los profesionales de la salud, sobre todo en las áreas de baja incidencia en los Estados Unidos, no cuenten con el conocimiento y la experiencia necesarios para diagnosticar y tratar correctamente la TB, y mucho menos para manejar las complicaciones que presenta la farmacorresistencia. En consideración de estos desafíos, los lineamientos nacionales exigen que el tratamiento de la TB farmacorresistente esté a cargo de un médico experto o, en su defecto, el médico tratante deberá estar asesorado por uno. La División de Control de la Tuberculosis, del Departamento de Salud Pública de California (CDPH) ha proporcionado dichos servicios de consulta experta durante los últimos 12 años para abordar de forma sistemática la atención de los casos de TB farmacorresistente en California. El modelo CDPH original se basa en la experiencia compartida de dos exitosos programas: el Departamento Estatal de Servicios de Salud de Texas y la Unidad de TB-MDR del Condado de Los Ángeles. Ambos utilizan un enfoque de equipo multidisciplinario para brindar supervisión longitudinal y asesoramiento de manejo de casos durante todo el tratamiento complejo.

A modo de complemento de este servicio, la CDPH colaboró con el Curry International Tuberculosis Center (CITC) para desarrollar la primera edición (2004) de esta guía: *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians* para que sirva como referencia práctica para los profesionales. Se publicó una segunda edición en 2008 y se reimprimió en 2011. Al reconocer la necesidad nacional de un recurso como este, el CDPH y el CITC distribuyen esta *Guía* a jurisdicciones y profesionales en todo el país. Como preparación para la tercera edición, los editores llevaron a cabo una extensa evaluación de necesidades, que incluyó una encuesta nacional de controladores de tuberculosis, médicos clínicos de los sectores de salud pública y privada, y otros usuarios de la *Guía*. También se realizaron entrevistas detalladas con informantes clave, expertos en TB y proveedores de servicios médicos para garantizar que el contenido de la tercera edición refleje correctamente la evolución en la dinámica de diagnóstico y tratamiento de la TB farmacorresistente. Un grupo de 16 autores en representación de expertos de salud pública y del ámbito académico contribuyó a la redacción, y un panel nacional compuesto por 34 colegas revisores aportó comentarios. Esta tercera edición de la *Guía* presenta las estrategias de prácticas recomendadas disponibles a fines de 2015.

Novedades en la tercera edición de esta *Guía*

- El **Capítulo 1, *Epidemiología y antecedentes***, presenta una actualización en los datos epidemiológicos de la TB y la TB-MDR.

- El **Capítulo 2, *Diagnóstico***, presenta actualizaciones en relación con el diagnóstico de la TB activa y la farmacorresistencia, incluido el uso de pruebas moleculares rápidas.

- **El Capítulo 3, *Laboratorio***, es un capítulo nuevo que proporciona información sobre las pruebas de laboratorio utilizadas para confirmar la TB activa y la farmacorresistencia. Estas incluyen información detallada sobre la naturaleza de las concentraciones críticas, las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC), los métodos avanzados de detección molecular y los genes y mutaciones asociados con la farmacorresistencia.

- **El Capítulo 4, *Tratamiento***, presenta información basada en la evidencia actual y el consenso entre expertos para el tratamiento de la TB farmacorresistente, que incluye información sobre el uso de nuevos medicamentos y el monitoreo terapéutico de medicamentos.

- El **Capítulo 5, *Fichas técnicas de los medicamentos***, presenta actualizaciones en relación con 23 medicamentos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis, incluidas 5 fichas técnicas de medicamentos nuevas que no formaban parte de la segunda edición de la *Guía*: bedaquilina, claritromicina, delamanida, meropenem y rifapentina. Otra de las novedades en el Capítulo 5 es un gráfico que ilustra los “Nuevos medicamentos antituberculosos en desarrollo”.

- Información ampliada sobre el diagnóstico y el tratamiento de la TB farmacorresistente y la LTBI en niños ahora cuenta con su propio capítulo: **Capítulo 6, *Pediatría***.

- Nuevas secciones sobre “TB y diabetes” y “Trasplante de órgano sólido” se agregaron al **Capítulo 7, *Comorbilidades y situaciones especiales***.

- Dos capítulos anteriores se reestructuraron en un único capítulo ampliado: **Capítulo 8, *Monitoreo y manejo de casos***.

- **El Capítulo 9, *Reacciones adversas***, y el **Capítulo 10, *Contactos***, contienen la información más reciente y recomendaciones de mejores prácticas.

- Los **Apéndices** optimizados ofrecen actualización en los listados de recursos e información de contacto.

Descripción de la Guía y público de destino

Esta *Guía* contiene información, formularios y herramientas fáciles de usar por cualquier médico clínico en los EE. UU. que participe en el manejo de pacientes con TB farmacorresistente. A su vez, esta *Guía* prepara a todos los proveedores de servicios médicos, desde médicos hasta profesionales farmacéuticos, infectólogos y enfermeras especialistas en salud pública, para tratar la TB farmacorresistente y se debe considerar como un recurso adicional de consulta y no como un sustituto de la consulta experta. Los 10 capítulos cubren la mayoría de los temas referentes a epidemiología, diagnóstico, cuestiones de laboratorio, tratamiento, medicamentos de TB, TB pediátrica, comorbilidades y situaciones especiales, monitoreo y manejo de casos, reacciones adversas y manejo de contactos. Si bien se recomienda a los lectores revisar todas las secciones de la *Guía*, cada sección está diseñada para ser autónoma. Por ejemplo, cuando un lector necesite detalles sobre medicamentos antituberculosos específicos, puede referirse al **Capítulo 5, Fichas técnicas de los medicamentos**, para encontrar las propiedades y los detalles de cada medicamento. Cuando un paciente sufre un potencial efecto secundario, el médico puede consultar el **Capítulo 9, Reacciones adversas**, para revisar el manejo adecuado de la toxicidad o el **Capítulo 5** para ver las fichas técnicas de los medicamentos que el paciente toma.

Si bien esta *Guía* fue creada en California, está diseñada para una audiencia nacional e involucra a profesionales tanto del sistema de salud público como privado. Autores y editores de diferentes áreas geográficas contribuyeron a su contenido. A todos los usuarios que consideran las recomendaciones descritas en esta *Guía*, se les aconseja consultar las políticas y los protocolos locales de su jurisdicción.

Falta de datos

Los autores de esta *Guía* reconocen que los datos de investigación existentes son tan escasos que no son de gran ayuda para los médicos clínicos en el manejo de la TB-MDR. Muchos de los medicamentos que se utilizan para tratar la TB farmacorresistente aún no tienen licencia por parte de la FDA de los Estados Unidos para el uso con estos fines. Como ejemplo de lo anterior se incluye la amikacina, todas las fluoroquinolonas, la linezolid y la rifabutina. En la actualidad están en curso una serie de investigaciones necesarias para documentar más a fondo la eficacia clínica de ciertos esquemas de tratamientos para combatir la TB farmacorresistente. Dada la falta de estudios aleatorios y controlados en esta área, en muchos casos, la información presentada en esta *Guía* está basada en la opinión de los expertos.

En el momento de la publicación de la tercera edición de esta *Guía*, se desarrolló la primera serie de lineamientos nacionales de los EE. UU. para la atención y el manejo de la TB farmacorresistente, que servirá como nueva referencia clave con guías adicionales de mejores prácticas para los profesionales.

Áreas de variación en la práctica

Dada la complejidad de la atención y las inconsistencias en los lineamientos basados en la evidencia, es importante que los profesionales tengan en cuenta las áreas clave de variación en la práctica. Los siguientes son algunos ejemplos de elementos del tratamiento de la TB farmacorresistente que varían según los expertos y los lineamientos existentes (no existen ensayos aleatorios controlados que validen ninguna de estas preferencias):

- **Duración total de la terapia con medicamentos inyectables:** Los lineamientos actuales de la OMS recomiendan 8 meses de terapia con medicamentos inyectables. La práctica más común en los Estados Unidos es utilizar la conversión del cultivo como referencia y administrar el medicamento inyectable durante, al menos, 6 meses después de la conversión del cultivo. Algunos expertos utilizan estos medicamentos durante un máximo de 12 meses, especialmente si hay menos de 3 o 4 medicamentos orales al final de la terapia.

- **Duración total de la terapia:** Algunos expertos recomiendan 18 a 24 meses como terapia total y otros consideran 18 a 24 meses desde el momento de la conversión del cultivo. Los lineamientos internacionales (OMS) recomiendan una duración total de, al menos, 20 meses. Las recomendaciones basadas en el consenso entre expertos en esta versión de la *Guía práctica* sugieren una duración total de, al menos, 18 meses después de la conversión del cultivo. Series pediátricas han usado terapias más cortas.
- **Cantidad de medicamentos en el esquema de tratamiento:** Según sugieren series recientes, se asocian mejores resultados a una mayor cantidad de medicamentos. Las opiniones de los expertos varían: algunos comienzan con 4 a 6 medicamentos a los cuales el aislado es susceptible, con el fin de usar 3 o 4 medicamentos orales al final de la terapia. Otros usan al inicio la mayor cantidad de medicamentos que estén disponibles. Esta estrategia permite eliminar medicamentos del esquema de tratamiento a medida que se presentan niveles de toxicidad y a medida que hay disponible más información sobre la susceptibilidad a los medicamentos.
- **Duración de la terapia diaria con aminoglucósido/capreomicina:** En el caso de una buena respuesta clínica y microbiológica, algunos expertos se sienten confiados con una terapia diaria inyectable por un período corto, entre 1 o 2 meses, antes de cambiar por un tratamiento de 3 veces por semana. Otros indican una terapia diaria durante 6 meses (salvo por toxicidad o disfunción renal) antes de cambiar por una terapia intermitente.
- **Dosis de aminoglucósido/capreomicina:** La dosis estándar diaria/intermitente de aminoglucósidos es de 15 mg/kg/dosis. Algunos profesionales indican hasta 25 mg/kg/dosis para la terapia intermitente y toleran niveles máximos de hasta 65–80 mcg/ml. Los expertos que indican tratamientos más prolongados con medicamentos inyectables consideran aceptables niveles máximos de tan solo 20–35 mcg/ml. Nota: Las dosis que alcanzan niveles por debajo de estos no lograrán el efecto deseado en el esquema de tratamiento y pueden conducir a un aumento en el grado de resistencia.
- **Uso del monitoreo terapéutico de medicamentos (TDM):** Varias indicaciones para el uso del monitoreo terapéutico de los medicamentos son universalmente aceptadas de acuerdo con: 1) niveles de aminoglucósido/capreomicina en caso de disfunción renal, cambio en la función renal o riesgo de ototoxicidad; 2) exámenes de rutina para medir los niveles de cicloserina y mantenerlos debajo de 35 mcg/ml (niveles mayores se asocian con un marcado riesgo de aumento de la toxicidad en el sistema nervioso central [SNC]); y 3) monitoreo de los niveles de etambutol en caso de que exista disfunción renal (mayor riesgo de toxicidad oftálmica). El monitoreo terapéutico de los medicamentos también es usado por quienes consideran posible la mala absorción de los medicamentos (especialmente en casos de fracaso del tratamiento y en pacientes con VIH, con antecedentes de cirugía de estómago previa, con un índice de masa corporal extremadamente bajo y con procesos diarreicos). Algunos expertos usan el monitoreo terapéutico de los medicamentos como rutina y en serie, especialmente para monitorear los niveles de medicamentos inyectables.
- **Tratamiento de la LTBI MDR y el uso de la profilaxis de ventana para los contactos de TB-MDR:** Algunos profesionales usan la monoterapia con fluoroquinolona para la LTBI MDR; otros indican una terapia con 2 medicamentos. Ciertas jurisdicciones y expertos usan la profilaxis de ventana para los contactos con TB-MDR, generalmente con 2 medicamentos a los cuales el aislado es susceptible.

Cada caso presenta complejidades específicas. En última instancia, la necesidad de individualizar la atención determina las decisiones que se toman en el manejo. Si bien esta *Guía* debe usarse como complemento útil durante la atención, la consulta con expertos continúa siendo un componente fundamental de un tratamiento exitoso y debe promoverse durante la atención de todos los casos farmacorresistentes. El directorio de expertos puede encontrarse en el **Apéndice 1**.

Acrónimos y abreviaturas

AINES	antiinflamatorio no esteroideo/nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)
AK	amikacina/amikacin
ALT	alanina aminotransferasa/alanine aminotransferase
AMX/CLV	Amoxicilina/clavulanato-Amoxicillin/clavulanate
ANA	anticuerpos antinucleares/antinuclear antibodies
AST	aspartato aminotransferasa/aspartate aminotransferase
ATS	Sociedad Americana del Tórax/American Thoracic Society
BAAR	bacilos acidorresistentes/acid-fast bacilli (AFB)
BAL	lavado broncoalveolar/bronchoalveolar lavage
BCG	bacilo de Calmette-Guérin/bacille Calmette-Guérin
BDQ	fumarato de bedaquilina/bedaquiline fumarate
BHC	biometría hemática completa/complete blood count
BUN	nitrógeno ureico en sangre/blood urea nitrogen
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades/Centers for Disease Control and Prevention
CDPH	Departamento de Salud Pública de California/California Department of Public Health
CFZ	clofazimina/clofazimine
CITC	Curry International Tuberculosis Center
CLR	claritromicina/clarithromycin
CM	capreomicina/capreomycin
complejo M. tb	complejo Mycobacterium tuberculosis
Conteo de glóbulos blancos	leucocito/white blood cell
CS	cicloserina/cycloserine
DLM	delamanida/delamanid
DOT	terapia observada directamente/directly observed therapy

EMB	etambutol/ethambutol
ETA	etionamida/ethionamide
FDA	Food and Drug Administration
FQN	fluoroquinolona/fluoroquinolone
HEPA	filtro de aire de alta eficiencia para partículas/high efficiency particulate air
IDSA	Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas/Infectious Diseases Society of America
IGRA	prueba de liberación del interferón gamma/interferon gamma release essay
IM	intramuscular
IMP/CLN	imipenem/cilastatina-imipenem/cilastatin
INH	isoniacida/isoniazid
IRIS	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune/immune reconstitution inflammatory syndrome
IUATLD	Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
IV	intravenoso/intravenous
KM	kanamicina/kanamycin
LCR	líquido cefalorraquídeo/cerebrospinal fluid (LSF)
LFT	prueba de función hepática/liver function test
LFX	levofloxacina/levofloxacin
LPA	prueba de sonda lineal/line probe assay
LTBI	infección latente de tuberculosis/latent tuberculosis infection
LZD	linezolida/linezolid
M. bovis	Mycobacterium bovis
M. tuberculosis	Mycobacterium tuberculosis
MAC	complejo mycobacterium avium/mycobacterium avium complex
MAO	monoamina oxidasa/monoamide oxidase
MDDR	<i>Detección molecular de la farmacorresistencia/Molecular detection of drug resistance</i>

MFX	<i>moxifloxacina/moxifloxacin</i>
MIC	concentración mínima inhibitoria/minimum inhibitory concentration
MIRU	análisis de unidades repetitivas intercaladas de micobacterias/mycobacterial interspersed repetitive units analysis
MPM	meropenem
NAAT	prueba de amplificación de ácido nucleico/nucleic acid amplification test
NIOSH	Instituto Nacional para la Salud y la Seguridad Ocupacional/National Institute for Occupational Safety and Health
NNRTI	inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa/non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NTM	<i>micobacterias no tuberculosas/nontuberculous mycobacteria</i>
OFX	ofloxacina/ofloxacin
OMS	Organización Mundial de la Salud/World Health Organization (WHO)
PA	posteroanterior
PAP	Programa de Asistencia a Pacientes/Patient Assistant Program
PAS	ácido paraaminosalicilato/para-aminosalicylate
PCR	reacción en cadena de polimerasa/polymerase chain reaction
PPD	derivado proteico purificado/purified protein derivative
PSQ	pirosecuenciación/pyrosequencing
PZA	pirazinamida/pyrazinamide
QFT-G	QuantiFERON®-TB Gold
QFT-GIT	QuantiFERON®-TB Gold In-Tube
QT	intervalo entre el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T en un electrocardiograma/the interval from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave on an electrocardiogram
RFB	rifabutina/rifabutin
RFLP	fragmentos de restricción de longitud polimórfica/restriction fragment length polymorphism
RIF	rifampicina

RPT	rifapentina/rifapentine
RxT	radiografía de tórax/chest x-ray (CXR)
SGPT	transaminasa glutámico-pirúvica sérica/serum glutamic-pyruvic transaminase
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)
SM	estreptomicina/streptomycin
SNC	sistema nervioso central/central nervous system (CNS)
SSRI	inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina/selective serotonin reuptake inhibitors
TARV	terapia antirretroviral/anti-retroviral therapy (ART)
TB	tuberculosis
(TB-MDR)	tuberculosis multifarmacorresistente (resistente al menos a isoniacida y a rifampicina)/multidrug-resistant tuberculosis (resistant to at least to isoniazid and rifampin) (MDR-TB)
TB-XDR	tuberculosis extremadamente farmacorresistente/extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB)
TSH	prueba de la función tiroidea/test thyroid function
	prueba cutánea de tuberculina/tuberculin skin test (TST)
VIH	virus de inmunodeficiencia humana/human immunodeficiency virus (HIV)
VO	vía oral

****Nota:** A lo largo del texto se hace referencia a la prueba cutánea de tuberculina como PPD

Epidemiología y antecedentes

Colaboradoras de la 3.era edición: **JENNIFER M. FLOOD**, MD, MPH Y **LISA PASCOPELLA**, PhD, MPH

Definiciones	2
La TB farmacorresistente en el mundo	2
La TB farmacorresistente en los Estados Unidos	3
Fuentes de TB farmacorresistente en los Estados Unidos	7
¿Cómo se genera la farmacorresistencia?	8
Referencias	11

Los esfuerzos por controlar la TB alrededor del mundo se han visto comprometidos en las últimas décadas por la aparición de la TB farmacorresistente.

La tuberculosis farmacorresistente (TB) es una enfermedad transmisible mortal que representa una grave amenaza para la salud a nivel mundial. No solamente afecta a los pacientes y sus familias, sino que, además, impone una mayor carga a los ya saturados sistemas de salud pública que pueden no contar con los recursos necesarios para controlarla.

DEFINICIONES

- **Multifarmacorresistente (MDR)** hace referencia a la TB causada por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) que es **resistente, al menos, a la isoniacida (INH) y a la rifampicina (RIF).**
- **Pre extremadamente farmacorresistente (Pre-XDR)** hace referencia a la TB-MDR que **también es resistente o bien a una fluoroquinolona o a un medicamento antituberculoso inyectable de segunda línea (kanamicina, capreomicina o amikacina), pero no a los dos al mismo tiempo.**
- **Extremadamente farmacorresistente (XDR)** hace referencia a la TB-MDR que **también es resistente a una fluoroquinolona y a un medicamento antituberculoso inyectable de segunda línea al mismo tiempo.**

TB farmacorresistente en el mundo

En 2014, aproximadamente **480,000 personas desarrollaron TB-MDR, y 190,000 personas murieron de TB-MDR. Para 2015, 105 países habían informado al menos un caso de TB-XDR.** Aproximadamente el **21% de los casos de TB-MDR en todo el mundo presenta una resistencia adicional a la fluoroquinolona y el 9.7% presenta TB-XDR.** Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de la mitad de la carga mundial de TB-MDR se encuentra actualmente en tres países: India, China y la Federación Rusa.

En todo el mundo y en la mayoría de los países con alta carga de TB-MDR, la OMS estima que, **en el 2014, solo el 41% de las personas con TB-MDR fueron diagnosticadas mediante pruebas de laboratorio.**

Afortunadamente, se están realizando nuevos e intensos esfuerzos a nivel mundial para controlar la TB y para diagnosticar y tratar de forma temprana la TB farmacosusceptible y farmacorresistente. En muchos países con carga elevada se han implementado pruebas

moleculares rápidas a gran escala para detectar, de manera temprana, la presencia de TB y, como mínimo, la resistencia a la rifamicina. La *Carta de los Pacientes para la Asistencia Antituberculosa*, elaborada por el World Care Council, promueve un abordaje “centrado en el paciente” a lo largo de su cuidado y tratamiento. Las *Normas Internacionales para la Asistencia Antituberculosa (ISTC)* actualizadas presentan una serie de estándares ampliamente aceptados y basados en evidencias, que describen el nivel de cuidado que deben seguir todas las personas involucradas en la atención, tanto a nivel público como privado, de pacientes con TB o de los que se sospecha que están infectados.

La OMS informó mejoras en la detección y el tratamiento de la TB-MDR en 2014: 111,000 personas con TB-MDR comenzaron a recibir tratamiento con medicamentos de segunda línea, lo que equivale al 90% de los 123,000 nuevos casos detectados que fueron informados y eran elegibles para tratamiento a nivel mundial. **Sin embargo, la brecha detectada en la cobertura del tratamiento de los casos fue mucho más amplia en algunos países**, principalmente en aquellos con carga elevada, como China (49%), Myanmar (44%) y Nigeria (53%).

Por último, las mejoras en la identificación e inscripción en el tratamiento tempranas también deben ir seguidas de una calidad de medidas de atención que garanticen el éxito del tratamiento. Solo tres de los países con carga elevada informaron una tasa de éxito del tratamiento del 75% o más para la TB-MDR. **En promedio, solo se trató con éxito al 50% de los pacientes con TB-MDR de la cohorte de casos detectados de 2012.** Muchos países no cuentan con los recursos necesarios para brindar una calidad de atención adecuada. Estas diferencias deben abordarse para prevenir el avance de la enfermedad y una resistencia más amplia.

En muchos de los países con carga elevada, se usa un esquema estandarizado para la TB-MDR debido a la falta de acceso regular a pruebas de susceptibilidad a medicamentos de segunda línea. El éxito o fracaso del tratamiento de estos casos en el extranjero puede afectar la presencia de la farmacorresistencia en los Estados Unidos (EE. UU.) a través de la inmigración. Es importante que los médicos clínicos de los EE. UU. comprendan la diversidad de prácticas a nivel mundial.

Un hito para la mejora en la atención de la TB-MDR se produjo en 2012, cuando el **fumarato de bedaquilina (BDQ)** (Sirturo, Janssen) se convirtió en el primer medicamento antituberculoso de una nueva clase en aprobarse después de 40 años. En octubre de 2013, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los EE. UU. publicaron una guía provisional para su uso en el tratamiento de la TB-MDR. Un segundo medicamento nuevo, **delamanida** (Delyba, Otsuka), también obtuvo aprobación provisional para su uso en la Unión Europea en 2014, y otros medicamentos están en desarrollo.

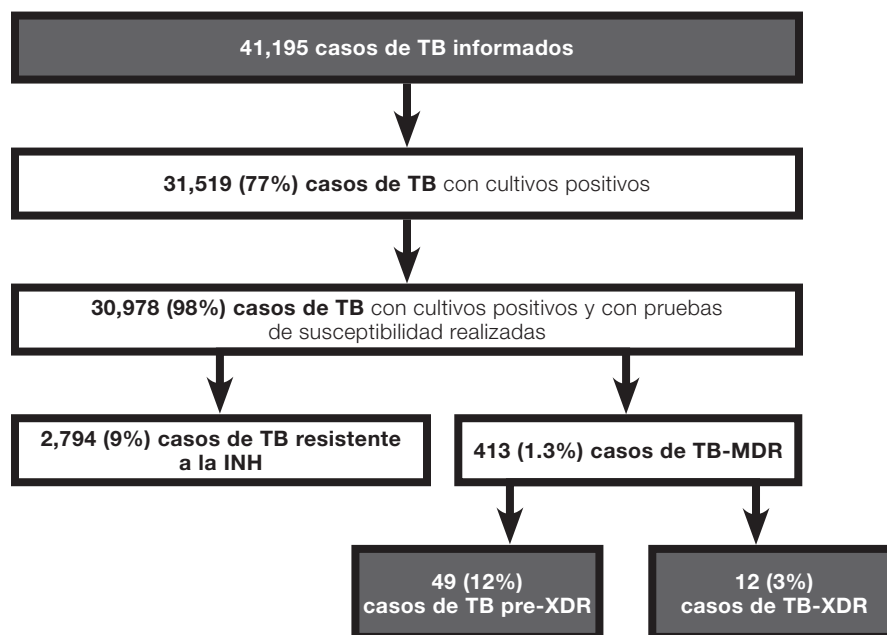
TB farmacorresistente en los Estados Unidos

En los Estados Unidos, entre 2010 y 2013:

- 413 pacientes con TB tenían TB-MDR según pruebas de susceptibilidad iniciales. De estos, 49 pacientes tenían TB pre-XDR, y 12 tenían TB-XDR. En otras palabras, el 15% de los pacientes con TB-MDR de EE. UU. tenían pre-XDR o XDR.
- En todo el país, treinta y ocho estados y el Distrito de Columbia informaron al menos 1 caso de TB-MDR, diecinueve estados informaron al menos 1 caso de TB pre-XDR y ocho estados informaron al menos 1 caso de TB-XDR. Consulte la Figura 1.

FIGURA 1.

TB farmacorresistente en los Estados Unidos, 2010-2013



Si bien la cantidad de casos de TB farmacorresistente en los Estados Unidos disminuyó a medida que descendía la cantidad total de casos de TB informados, no se ha observado un cambio sustancial en el porcentaje (1.0–1.6%) de pacientes con TB-MDR entre 2000 y 2013. Por otra parte, el porcentaje de pacientes con resistencia a la INH aumentó de 7.9% en 2000 a 9.2% en 2013. El aumento en la TB resistente a la INH representa un problema, ya que se encuentra a una mutación de convertirse en TB-MDR.

En los últimos años, también aumentó el porcentaje de pacientes con TB resistente a la pirazinamida (de 2.0% a 3.3% entre 1999 y 2009). Entre los pacientes con TB resistente a la PZA, se encuentran aquellos con infecciones tuberculosas provocadas por *M. bovis* (miembro del complejo *M. tuberculosis* que es intrínsecamente resistente a la PZA) y *M. tuberculosis*. *M. bovis* representó un promedio de 1.7% de casos confirmados por cultivo entre 2008 y 2013.

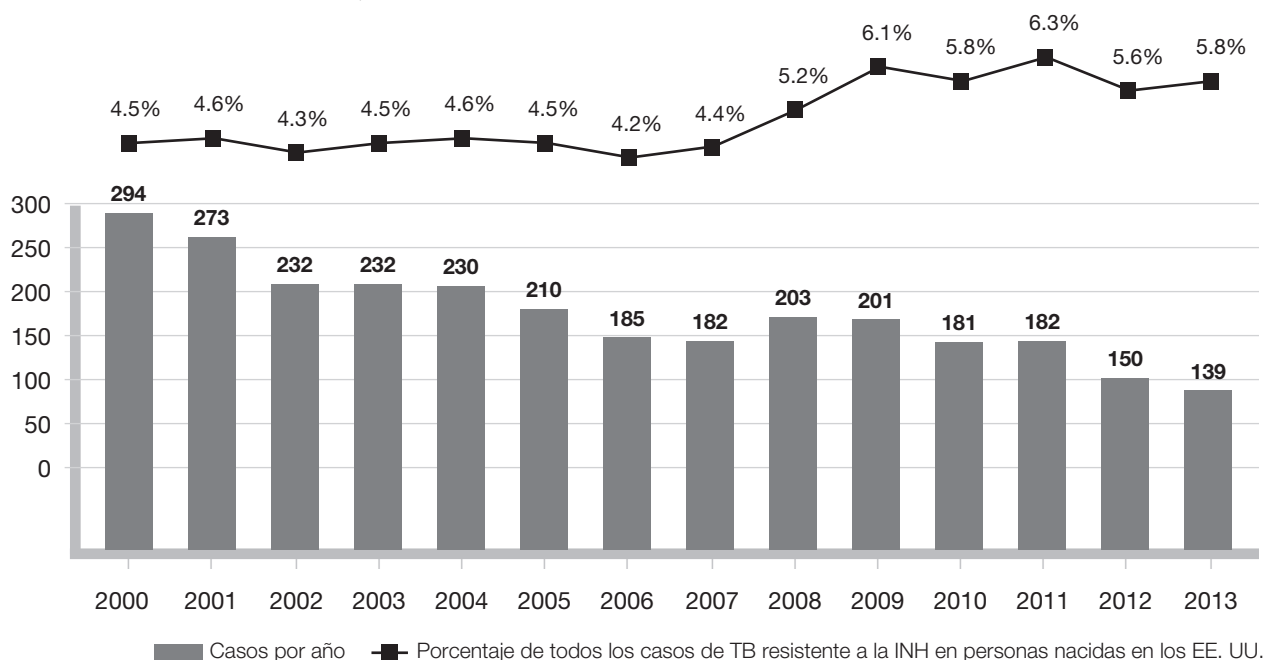
En los Estados Unidos, la TB farmacorresistente es mucho más común en personas nacidas en el extranjero que en personas nacidas en los Estados Unidos. Este hecho se debe a que las tasas de farmacorresistencia son más elevadas en sus países de procedencia.

- En 2013, el 90% de los casos de TB-MDR en los Estados Unidos se registró en personas nacidas en el extranjero.
- De los pacientes nacidos en el extranjero que llegaron a los Estados Unidos en un plazo de 2 años a partir del diagnóstico de TB (llegados recientemente), el 3.2% tenía TB-MDR, en comparación con el 1.4% de aquellos diagnosticados con TB en un plazo mayor a 2 años después de su llegada (llegados anteriormente).

La Figura 2 muestra que el porcentaje de pacientes con TB resistente a la INH nacidos en los EE. UU. aumentó de 4.5% a 5.8% entre 2000 y 2013. Durante el mismo período, el porcentaje de pacientes con TB resistente a la INH nacidos en el extranjero se mantuvo sin cambios en, aproximadamente, el 11% para llegados reciente y anteriormente.

FIGURA 2.

Porcentajes y casos de TB resistente a la INH en personas nacidas en los Estados Unidos, 2000-2013



El pequeño porcentaje de pacientes con TB-MDR nacidos en los EE. UU. disminuyó ligeramente entre 2000 (0.6%, N=42) y 2013 (0.4%, N=9), mientras que el porcentaje de llegados reciente (3%, N=33) y anteriormente (1.4%, N=47) nacidos en el extranjero con TB-MDR se mantuvo estable durante el mismo período.

En general, la TB farmacorresistente también es más común entre pacientes con TB que nacieron en países donde se estima que la prevalencia a la farmacorresistencia es alta. Se documentó una discordancia entre las estimaciones realizadas por la OMS y los EE. UU. para la TB-MDR por país de procedencia en un estudio realizado recientemente. Este estudio demostró que el Sistema Nacional de Vigilancia de la Tuberculosis (NTSS) de los EE. UU. predijo de mejor manera la prevalencia de la farmacorresistencia en residentes de los EE. UU. nacidos en el extranjero con TB que el Proyecto Mundial de Vigilancia de la Farmacorresistencia a los Medicamentos Antituberculosos (Global DRS) de la OMS/Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (IUATLD). Entre 2010 y 2013, el 75% de los 413 pacientes nacidos en el extranjero diagnosticados con TB-MDR en los Estados Unidos provenían tan solo de 15 países. La Tabla 1 muestra la frecuencia de casos farmacorresistentes de los principales 15 países de procedencia que contribuyen al total de casos con TB farmacorresistente en los Estados Unidos.

La TB resistente a la INH entre pacientes nacidos en los EE. UU. aumentó ligeramente entre 2000 y 2013. Las tasas de TB resistente a la INH y TB-MDR se mantuvieron estables entre todos los grupos durante este período.

TABLA 1.

Farmacorresistencia entre pacientes con TB nacidos en el extranjero en los Estados Unidos, 2010-2013 (principales 15 países)

País de procedencia	Total casos de TB*	MDR		Cualquier resistencia**		Resistencia a la INH	
		N.º	%	N.º	%	N.º	%
India	2,122	40	1.9	258	12.2	166	7.8
Filipinas	3,068	39	1.3	484	15.8	386	12.6
México	5,542	37	0.7	652	11.8	324	5.8
Vietnam	2,002	32	1.6	365	18.2	293	14.6
China	1,478	23	1.6	162	11.0	133	9.0
Perú	373	14	3.8	51	13.7	38	10.2
Laos	284	12	4.2	49	17.3	36	12.7
Ucrania	93	12	12.9	21	22.6	17	18.3
Haití	753	11	1.5	58	7.7	53	7.0
República de Corea	461	11	2.4	56	12.1	54	11.7
Birmania/Myanmar	426	9	2.1	60	14.1	47	11.0
República Dominicana	296	8	2.7	31	10.5	27	9.1
Ecuador	307	8	2.6	31	10.1	26	8.5
Guatemala	777	8	1.0	61	7.9	49	6.3
Etiopía	635	7	1.1	60	9.4	58	9.1

* Total de casos con cultivos positivos y con pruebas iniciales de susceptibilidad realizadas.

** Aislados de TB con resistencia a cualquier medicamento de primera línea (INH, RIF, etambutol [EMB], PZA).

Fuente: Robert H. Platt, National Tuberculosis Surveillance System, Division of Tuberculosis Elimination, Centers for Disease Control and Prevention (comunicación por correo electrónico, 14 de noviembre de 2014).

La farmacorresistencia también es más común en pacientes con TB que informaron antecedentes de TB. En 2013, en los Estados Unidos, el 4.2% de todos los pacientes que informaron antecedentes de TB tenían TB-MDR, mientras que solo el 1.2% de los pacientes que no informaron antecedentes de TB tenían TB-MDR. Estas diferencias en los porcentajes con TB-MDR fueron evidentes entre pacientes nacidos en los EE. UU. (2.2% con antecedentes de TB frente a 0.3% sin antecedentes de TB) y pacientes nacidos en el extranjero (5.1% con antecedentes de TB frente a 1.7% sin antecedentes de TB).

Tuberculosis MDR: Un costo asombroso para un pequeño porcentaje de casos de TB

Según un estudio de 2014 llevado a cabo por Marks, et al. de pacientes con TB-MDR en los Estados Unidos entre 2005 y 2007, se determinó que el costo directo promedio de tratar la TB farmacorresistente era de \$134,000 por paciente con TB-MDR y \$430,000 por paciente con TB-XDR. Por otro lado, el costo estimado por paciente sin TB-MDR era de \$17,000.

Fuentes de TB farmacorresistente en los Estados Unidos

Existen 4 fuentes principales que explican la epidemiología de la TB farmacorresistente en los Estados Unidos:

- **La resistencia adquirida durante el tratamiento en los Estados Unidos.**
- **La transmisión reciente de *M. tuberculosis* farmacorresistente.**
- **La reactivación de la infección latente de TB farmacorresistente.**
- **El ingreso de pacientes con *M. tuberculosis* farmacorresistente activa a los Estados Unidos.**

En un estudio transversal de 92 casos de TB-MDR informados en los Estados Unidos entre 2007 y 2009, se determinó que:

- El 5% de los pacientes había presentado un **episodio previo de TB diagnosticado en los Estados Unidos y probablemente sufrió una recaída por la enfermedad farmacorresistente adquirida.**
- El 22% de los casos de TB-MDR fue consecuencia de una **transmisión reciente.**
- El 41% tenía **enfermedad de reactivación** (un tercio de aquellos con enfermedad de reactivación presentaban antecedentes de TB en otro país, lo que indica que es posible que la resistencia se hubiera adquirido fuera de los Estados Unidos).
- Otro 22% se produjo en **pacientes procedentes de otros países que ingresaron a los Estados Unidos con TB activa.**
- El 10% no se pudo clasificar, ya que no había datos suficientes.

Se ha documentado la transmisión de TB-MDR en todo el mundo. En un informe realizado en 2010, se determinó que la mitad de los casos de TB-MDR se produce en personas con TB identificada recientemente (en vez de personas tratadas previamente para TB) en 30 países.

¿Cómo se genera la farmacorresistencia?

La farmacorresistencia se genera a nivel molecular cuando los genes responsables de una forma específica de farmacorresistencia (p. ej., *rpoB* para rifampicina) de *M. tuberculosis* desarrollan una **mutación espontánea**. Se han realizado estimaciones de la prevalencia de mutantes resistentes asociados a cada medicamento de primera línea usado en el tratamiento de la TB, y ya se ha identificado la resistencia a medicamentos nuevos (p. ej., bedaquilina). **Una cavidad pulmonar contendrá aproximadamente entre 10^{-7} y 10^{-9} organismos**, por lo que es probable que algunos organismos en estos casos puedan mostrar una mutación espontánea que origina la resistencia. Consulte la Tabla 2.

TABLA 2.

Medicamentos antituberculosos y prevalencia de mutantes resistentes

Medicamento	Año de introducción	Prevalencia de mutantes resistentes dentro de una cepa de tipo salvaje de la bacteria <i>M. tuberculosis</i>
Estreptomina	1945	3.8×10^{-6}
Isoniacida	1952	3.5×10^{-6}
Pirazinamida	1952	1.0×10^{-5}
Etambutol	1962	3.1×10^{-5}
Rifampicina	1967	1.2×10^{-8}
Bedaquilina	2013	?

Entre las cepas salvajes, la resistencia a más de un medicamento antituberculoso es incluso más rara debido a que la resistencia a varios medicamentos no está genéticamente relacionada. La resistencia inherente a más de un medicamento antituberculoso es el producto de la prevalencia de resistencia a los medicamentos individuales.

- INH y RIF: $3.5 \times 10^{-6} \times 1.2 \times 10^{-8}$ es igual a 4.2×10^{-14}

Las mutaciones que confieren farmacorresistencia a *M. tuberculosis* cobran relevancia para el paciente con TB cuando se ven amplificadas por factores relacionados con el sistema de salud o el comportamiento del paciente. Entre los factores que contribuyen al desarrollo de la resistencia adquirida durante el tratamiento contra la TB, se encuentran: el manejo clínico inadecuado, la poca adherencia, la mala absorción de los medicamentos y el suministro irregular de medicamentos. Entre los factores que favorecen la transmisión de la TB-MDR, se encuentran: circunstancias que extienden el período infeccioso (p. ej., una demora en el diagnóstico o en el inicio del tratamiento con un esquema adecuado y una demora en la conversión bacteriológica del esputo). Un control de infección inadecuado también puede contribuir a la transmisión de la TB-MDR.

En un **paciente con TB activa**, los factores que crean o amplían la farmacorresistencia incluyen los siguientes:

- El paciente probablemente no toma todos los medicamentos prescritos, debido a cualquiera de estos factores:
 - **Falta de recursos.**
 - **Intolerancia/toxicidad.**
 - **Comprensión incorrecta.**
 - **Interrupción en el suministro de medicamentos.**
 - **Falta de credibilidad ante el diagnóstico.**
 - **Falta de credibilidad respecto de la eficacia o la necesidad del tratamiento.**
 - **Estilo de vida desordenado/abuso de sustancias.**
 - **Creencias culturales.**
 - **Embarazo.**
 - **Enfermedad neuropsiquiátrica.**
- Posible error en el suministro o la administración de la dosis correcta.
- No se le prescribió al paciente la dosis adecuada.
- El paciente puede no absorber la totalidad de la dosis del medicamento o tener la enfermedad en áreas donde la penetración de uno o más medicamentos sea deficiente.
- El profesional puede no prescribir un esquema de tratamiento adecuado contra la TB.
- El organismo del paciente ya puede estar presentando resistencia a uno de los medicamentos prescritos, lo cual, al no haber sido reconocido, da como resultado un esquema de tratamiento para la TB subóptimo.
- El paciente puede haber sido diagnosticado equivocadamente con una infección latente de TB (LTBI) en lugar de TB activa, y tratado con monoterapia.
- El paciente con TB puede estar recibiendo terapia para otra enfermedad. Esta terapia podría contener casualmente uno de los ingredientes activos de los medicamentos para tratar la TB (p. ej., rifabutina en un paciente con VIH para la profilaxis del complejo *Mycobacterium avium* [MAC]; fluoroquinolona para tratar la neumonía adquirida en la comunidad).
- El paciente puede tomar medicamentos para tratar la TB sin prescripción médica (a veces, los medicamentos están disponibles en el mercado sin prescripción médica fuera de los Estados Unidos, o si toma medicamentos de otras personas).
- Los medicamentos para la TB pueden interactuar con otros medicamentos que el paciente está tomando en ese mismo período.

Si el paciente inicia un esquema de tratamiento efectivo contra la TB y después suspende todos los medicamentos al mismo tiempo, por lo general, la población de la bacteria permanece susceptible.

Esta es una de las mayores ventajas de la terapia observada directamente (DOT), donde el paciente toma todos los medicamentos o no toma ninguno. Ese es también el beneficio de las fórmulas combinadas, como INH/RIF o INH/RIF/PZA, en un solo producto. El paciente toma todos los medicamentos o no toma ninguno, lo que reduce el riesgo de desarrollar resistencia.

Por lo general, la resistencia a los medicamentos clínicamente significativa surge después de **1 a 3 meses de esquemas de medicamento incorrectos.**

Resumen

- En 2014, aproximadamente 480,000 personas desarrollaron TB-MDR, y 190,000 personas murieron por TB-MDR a nivel mundial. Para 2015, 105 países habían informado al menos un caso de TB-XDR. Más de la mitad de la carga mundial de TB-MDR se encuentra actualmente en tres países: India, China y la Federación Rusa.
- A pesar de las mejoras recientes en la identificación y el inicio tempranos del tratamiento, los países con carga elevada a menudo no cuentan con los recursos necesarios para garantizar una calidad de atención que asegure el éxito del tratamiento.
- El 90% de los casos de TB-MDR en los Estados Unidos se produjo en personas nacidas en el extranjero.
- El 15% de los pacientes con TB-MDR en los Estados Unidos tenía TB pre-XDR o TB-XDR.
- En los Estados Unidos, los factores de riesgo para TB resistente a la INH y TB-MDR incluyen: país de procedencia, haber llegado recientemente a los Estados Unidos (en un plazo de 2 años), antecedentes de TB y estar expuesto a una persona infectada con TB resistente a la INH o TB-MDR durante el período infeccioso.
- En los Estados Unidos, el porcentaje de pacientes con TB-MDR no está en aumento, pero sí lo está el porcentaje de pacientes nacidos en el extranjero con TB resistente a la INH y resistente a la PZA en general.
- El aumento en la TB resistente a la INH representa un problema, ya que se encuentra a una mutación de convertirse en TB-MDR.
- Es fundamental implementar estrategias que garanticen la DOT y la finalización de un esquema de tratamiento adecuado, a fin de reducir el desarrollo o la amplificación de la farmacorresistencia.

Referencias

- Andries K, Vilellas C, Coeck N, et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline. *PLoS ONE*. 2014;10;9(7):e102135.
- Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:382-390.
- Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1965; 92: 687-703.
- Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR*. 2013;62(No. RR-9).
- Centers for Disease Control and Prevention. *Reported Tuberculosis in the United States, 2013*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, October 2014.
- Kurbatova EV, Cavanaugh JS, Dalton T, Click ES, Cegielski JP. Epidemiology of pyrazinamide-resistant tuberculosis in the United States, 1999-2009. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1081-1093.
- Marks SM, Flood J, Seaworth B, et al. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, United States, 2005-2007. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(5): 812-820.
- Moonan PK, Teeter LD, Salcedo K, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the USA: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):777-784.
- Royce S, Falzon D, van Weezenbeek C, et al. Multidrug resistance in new tuberculosis patients: burden and implications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(4):511-513
- Taylor AB, Kurbatova EV, Cegielski JP. Prevalence of anti-tuberculosis drug resistance in foreign-born tuberculosis cases in the U.S. and in their countries of origin. *PLoS ONE*. 2012;7(11) e49355.
- World Care Council. *Patients' Charter for Tuberculosis Care*. 2006. Disponible en: <http://www.currytbcenter.ucsf.edu/international-research#patients-charter>. Consultado el 1 de noviembre de 2015.
- World Health Organization. *Drug-Resistant TB Surveillance & Response. Supplement: Global Tuberculosis Report 2014*. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_supplement_web_v3.pdf. Consultado el 30 de diciembre de 2015.
- World Health Organization. *Global Tuberculosis Report, 2015*. Disponible en: www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Consultado el 30 de diciembre de 2015.

Diagnóstico

Colaboradoras de la 3.era edición: **ADITHYA CATTAMANCHI, MD, MAS** Y **LISA CHEN, MD**

Evaluación de riesgo para la farmacorresistencia	15
En personas con antecedentes de TB	
En personas sin antecedentes de TB	
Preguntas que debe hacer a su paciente	
Pruebas para detectar la infección tuberculosa	18
Pruebas para detectar la TB activa	18
Pruebas moleculares	
Pruebas para detectar la farmacorresistencia	19
Pruebas moleculares (Xpert MTB/RIF)	
Cuándo usar pruebas moleculares rápidas para detectar la farmacorresistencia	
Comunicación con el laboratorio de TB	23
Cuándo pedir pruebas de medicamentos de segunda línea	23
Resultados falso positivos	24
Resultados discordantes	25
Uso de tipificación de cepas	27
Recursos y referencias	28

El primer paso en el diagnóstico de la TB farmacorresistente es reconocer que el paciente está en una situación de riesgo por lo cual es necesario agilizar las pruebas de laboratorio.

Introducción

El diagnóstico de la tuberculosis (TB) requiere con frecuencia un alto nivel de sospecha, especialmente en áreas de baja prevalencia. El nivel de sospecha debe evaluarse en función de los factores de riesgo clínicos y epidemiológicos, los síntomas, los hallazgos de los exámenes físicos (p. ej., adenopatías u otros hallazgos que sugieran una posible afectación extrapulmonar) y los hallazgos radiográficos. Al existir sospecha de TB, deben recolectarse muestras de esputo y otras muestras para prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT) de TB, baciloscopia (detección de BAAR), cultivo y pruebas de susceptibilidad. **La posibilidad de farmacorresistencia debe sospecharse al mismo tiempo que se toma la muestra y se selecciona el esquema de tratamiento inicial.** Evaluar incorrectamente la posibilidad de TB farmacorresistente y la larga espera (semanas o meses) por los resultados de las pruebas de susceptibilidad convencionales pueden provocar la administración de esquemas de medicamento inapropiados, la amplificación de la farmacorresistencia y una mayor transmisión de la enfermedad.

La pronta identificación de la farmacorresistencia en pacientes con TB es primordial para lo siguiente:

- Tratar al paciente con el esquema de tratamiento más apropiado.
- Minimizar la transmisión.
- Prevenir la adquisición de futuras farmacorresistencias.
- Ofrecer cuidado apropiado a los contactos.
- Proporcionar la mejor opción de cura.

El primer paso en la pronta detección de la farmacorresistencia es predecir quién está en riesgo de contraerla antes de recibir los resultados de las pruebas de susceptibilidad convencionales.

Evaluación de riesgo para la farmacorresistencia

Las razones principales para predecir la presencia de TB farmacorresistente son:

- **Tratamientos previos** de la TB.
- **Empeoramiento de los hallazgos clínicos o radiográficos** durante la terapia de la TB.
- **Ser oriundo de regiones o países con alta prevalencia de TB farmacorresistente**, haber vivido en dichos países o viajar a ellos con frecuencia.
- **Estar expuesto a una persona infectada con TB farmacorresistente, ya sea que el diagnóstico esté confirmado o sea una sospecha**, o estar expuesto a personas en lugares comunitarios donde se ha diagnosticado la farmacorresistencia.

Factores de riesgo con antecedentes de TB

La sospecha de TB farmacorresistente debe ser alta, y deben llevarse a cabo pruebas moleculares rápidas de farmacorresistencia si el paciente tiene uno o más de los siguientes síntomas en el tratamiento actual o tratamientos previos:

- Falta de conversión de cultivos a negativos durante los primeros 3 meses de terapia.
- Síntomas de TB que no mejoran ni siquiera parcialmente.
- Empeoramiento de los síntomas de TB o de los hallazgos radiográficos a pesar del tratamiento de la TB.
- Falta de adherencia al tratamiento o ingesta intermitente o errática del esquema de tratamiento antituberculoso prescrito.
- Una terapia que no fue directamente observada (sin DOT) o que fue supervisada de manera insuficiente.
- Fracaso terapéutico diagnosticado o recaída: el riesgo de sospecha de resistencia adquirida en casos de recaída es significativamente menor si puede verificarse el uso de una DOT de alta calidad con un esquema de tratamiento adecuado, pero una prueba molecular rápida es necesaria de todos modos.
- Antecedentes de un esquema de tratamiento inapropiado, que incluye:
 - Administración de terapia con un solo medicamento.
 - Muy pocos medicamentos efectivos.
 - Dosificación inadecuada de medicamentos.

Factores de riesgo sin antecedentes de TB

Debe existir la sospecha clínica de farmacorresistencia y se debe considerar realizar pruebas moleculares rápidas de farmacorresistencia cuando un paciente con signos y síntomas de TB tiene uno o más de los siguientes antecedentes:

- Exposición a una persona que ya fue diagnosticada con TB farmacorresistente.
- Exposición a personas con sospecha de padecer TB farmacorresistente, incluidas aquellas que recibieron más de un tratamiento de la TB o un tratamiento prolongado, o que presentaron una demora en la respuesta al tratamiento.

- Vivir en una región con alta prevalencia de TB farmacorresistente o viajar a ella (consulte el **Capítulo 1, Epidemiología**, para conocer un listado de los principales 15 países de procedencia de pacientes con TB multifarmacorresistente [MDR] en los Estados Unidos, y **Recursos** al final de este capítulo).
- Entre personas nacidas en el extranjero con TB, haber llegado a los Estados Unidos en el plazo de 2 años anteriores a la sospecha clínica de farmacorresistencia (según los datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Tuberculosis de los EE. UU. para 2010-2013).
- Vivir o trabajar en una institución o entorno en el que se ha diagnosticado TB farmacorresistente.
- Padecer dolencias pulmonares de tratamiento prolongado con múltiples medicamentos o un agente inyectable durante varias semanas en un país extranjero (el paciente puede no haberse dado cuenta de que recibió tratamiento para la TB).

Preguntas que debe hacer a su paciente

Obtener información acerca de los antecedentes terapéuticos de instancias anteriores de TB requiere mucha paciencia y atención a los detalles. En un ambiente de confidencialidad, procure tener el tiempo suficiente y utilizar un intérprete médico preciso e imparcial (en el caso de que sea necesario); además, debe estar dispuesto a repetir o a parafrasear las preguntas con el fin de obtener la información. Proporcione al paciente la motivación suficiente para que revele el contenido preciso; en tal sentido, realice preguntas y haga comentarios de modo tal que no se interprete que emite juicio alguno. Pregunte al paciente si posee algún dato por escrito respecto de su tratamiento, alguna radiografía anterior, etc.

- ¿Le habían dicho alguna vez que usted tenía TB?
- ¿Ha sido tratado por la TB?
- ¿Ha recibido inyecciones o antibióticos durante varios meses como tratamiento por problemas pulmonares?

Si el paciente responde **“sí”** a alguna de las preguntas que indican que puede haber recibido tratamiento por TB, deben formularse preguntas del siguiente tipo para obtener más información sobre el tratamiento administrado:

- ¿Dónde fue tratado?
- ¿Qué medicamentos recibió?
- ¿Cuántos medicamentos distintos le dieron? ¿Cuántas pastillas por día? ¿De qué tamaño y color eran las pastillas/cápsulas?
- ¿Recibió inyecciones?
- ¿Por cuánto tiempo estuvo usted en tratamiento?
- ¿Le dijeron que se había curado? ¿Alguna vez tuvo una recaída de TB?
- ¿Cuántas veces recibió tratamiento contra la TB?
- ¿Cuándo empezó?
- ¿Cuándo terminó? ¿Por qué se detuvo (completó el tratamiento, tuvo una reacción negativa al medicamento)?
- Es difícil recordar tomar medicamentos todos los días. ¿Usted tomó medicamentos diariamente? ¿Todas las pastillas?
- Los medicamentos para la TB son costosos. ¿Alguna vez se quedó sin medicamentos?
- ¿Dejó de tomar sus medicamentos alguna vez? ¿Con qué frecuencia?
- ¿Algún trabajador de la salud lo observó tomar los medicamentos?
- ¿Su orina se volvió de color naranja?
- ¿Se sintió mejor?

- ¿Alguna vez le tomaron una muestra de esputo para su análisis? ¿Cuál fue el resultado?
- Si el resultado fue positivo, ¿su prueba de esputo mejoró durante el tratamiento (cambió de un resultado positivo a uno negativo)?
- ¿Alguna vez el médico le advirtió que usted debía ser tratado por más tiempo, que usted tuvo una recaída de TB, que debía repetir el tratamiento por TB o que presentaba farmacorresistencia?
- ¿Los síntomas de TB regresaron una vez finalizado el tratamiento?

Tratamiento de la TB fuera de los Estados Unidos: Si el paciente fue previamente tratado por TB en los Estados Unidos, los registros que detallan su historia médica deben obtenerse en el estado o la jurisdicción local correspondiente. Los tratamientos anteriores realizados fuera de los Estados Unidos pueden encontrarse en CureTB (México/Latinoamérica) o en TB Net (consulte el **Apéndice 2, Organizaciones seleccionadas que trabajan para el control y la prevención de la TB en el campo internacional**). Si el paciente fue tratado en Europa occidental o Canadá, o por un proveedor de servicios médicos privado en un país con grandes recursos, los registros médicos deben estar disponibles y pueden solicitarse directamente a través del programa regional o nacional adecuado. Los registros de salud de inmigración (p. ej., registros de clase B1) también pueden ser informativos y, por ende, deben solicitarse.

Muchos países con recursos limitados, especialmente aquellos que se cuentan entre los países con la carga más elevada de TB, utilizan algoritmos de diagnóstico y esquemas de tratamiento por TB estandarizados de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que pueden diferir de las prácticas que se recomiendan en los Estados Unidos. **El Apéndice 3, Recursos internacionales para la elaboración de políticas y el tratamiento de la TB**, proporciona una lista de documentos de referencia de la OMS y otros sitios web que pueden ser de gran ayuda para comprender e identificar políticas sobre la TB en países específicos.

Si el paciente responde “no” a las preguntas que indican que puede haber recibido tratamiento por TB, deben formularse preguntas del siguiente tipo para evaluar si el paciente estuvo expuesto a la TB farmacorresistente:

- ¿Ha estado usted expuesto o ha tenido contacto con alguien que tenga TB (o que tenga tos crónica)?
- Si la respuesta a la pregunta anterior es Sí, ¿cuándo ocurrió? ¿Dónde estuvo expuesto? ¿Durante cuánto tiempo estuvo expuesto?
- ¿Cuál es el nombre completo y la edad del paciente? ¿Dónde fue tratado? ¿Durante cuánto tiempo? ¿Se curó?
- ¿Le hicieron un análisis de sangre o una prueba cutánea para la TB? ¿Conoce los resultados?
- ¿Le tomaron una radiografía de pecho? ¿Conoce los resultados?
- ¿Recibió medicamentos para prevenir la TB? Si ese fue el caso, ¿qué medicamentos y durante cuánto tiempo? ¿Fue usted a una clínica para recibir medicamentos, donde un profesional de la salud lo observó tomar las pastillas? ¿O un profesional de la salud lo visitó y le administró los medicamentos?
- ¿Tuvo usted tos, fiebre, pérdida de peso u otros síntomas?
- Si la respuesta a la pregunta anterior es Sí, ¿cuándo empezaron esos síntomas?
- ¿Alguna vez ha dado muestras de esputo para ser analizados para la TB?

Siempre que sea posible, trate de obtener los registros relacionados con el tratamiento del presunto caso fuente.

Pruebas para detectar la infección tuberculosa

La sospecha o la evaluación de TB comienza en algunas ocasiones con el uso de una prueba de liberación de interferón gamma (IGRA), como el QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G) o T-SPOT.TB, o una prueba cutánea de tuberculina (PCT). Ninguna de estas pruebas brinda precisión absoluta en el diagnóstico de infección tuberculosa o TB activa.

Estudios sugieren que los resultados de IGRA y PCT pueden ser negativos en hasta el 40% de los casos nuevos de TB con cultivos positivos. **Los resultados negativos en IGRA o la PCT no descartan la TB activa, así como los resultados positivos en IGRA o la prueba cutánea no distinguen entre la infección tuberculosa o la TB activa. En caso de existir una sospecha clínica de TB activa, deben continuarse las pruebas para detectar la TB activa, independientemente de los resultados de IGRA o PCT.**

Para obtener información sobre pruebas para detectar la infección tuberculosa, consulte el **Capítulo 10, Contactos**.

Pruebas para detectar la TB activa

- En todos los pacientes con **sospecha clínica de TB pulmonar activa**, se deben analizar al menos **una muestra de esputo mediante NAAT y tres muestras de esputo**, recolectadas con 8 horas de diferencia, como mínimo, **mediante baciloscopia y cultivo micobacteriano**.
- El cultivo continúa siendo el estándar de referencia para el diagnóstico de la TB. Es la prueba más sensible y permite realizar pruebas de farmacosuceptibilidad exhaustivas. Las muestras de esputo deben enviarse para realizar un cultivo, independientemente de si se solicitó o no realizar una NAAT.
- En todos los pacientes con **sospecha clínica de TB pulmonar activa farmacorresistente**, se debe enviar una **muestra de esputo para pruebas moleculares rápidas de farmacorresistencia**. Para obtener más información, consulte la sección: **Pruebas para detectar la farmacorresistencia**, y **Capítulo 3, Laboratorio**.
- En pacientes con sospecha de **enfermedad extrapulmonar**, también se deben analizar muestras del sitio de la enfermedad mediante baciloscopia, cultivo e histopatología (si corresponde). Pueden realizarse pruebas moleculares rápidas de algunas muestras no respiratorias en laboratorios que puedan validar la prueba. Existen laboratorios de referencia especializados que cuentan con la capacidad de realizar un diagnóstico molecular a través de la extracción de ADN cuando la única muestra disponible es tejido fijado en formalina. Para obtener más información sobre las pruebas moleculares de muestras extrapulmonares, consulte el **Capítulo 3, Laboratorio**.
- **En pacientes con alta sospecha de TB activa, se debe iniciar empíricamente un esquema de tratamiento adecuado** dado que el cultivo a menudo demora entre 2 y 6 semanas en arrojar resultados positivos. Para obtener más información sobre cómo elegir un esquema de tratamiento adecuado, consulte el **Capítulo 4, Tratamiento**.

Pruebas moleculares para la identificación del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*)

Las NAAT son pruebas moleculares que están disponibles desde 1995, pero su adopción fue inicialmente limitada debido a su costo y disponibilidad. Afortunadamente, las pruebas moleculares están teniendo un fuerte impacto en la atención de la TB, gracias al mayor acceso. Las recomendaciones de 2009 de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) **promueven el uso de las NAAT en todos los pacientes en quienes se sospecha un diagnóstico de TB** si los resultados influirán en la toma de decisiones clínicas o de la salud pública. Cuando sea posible, se deben considerar las NAAT para todos los pacientes que se estén evaluando por TB, a fin de evitar demoras en el diagnóstico y el inicio del tratamiento. El tipo de NAAT utilizado dependerá de la disponibilidad local, pero generalmente será un método basado en la reacción en cadena de polimerasa (PCR).

- Las NAAT son más sensibles que la baciloscopia de esputo, pero los resultados negativos de una NAAT no descartan la TB activa. En caso de existir un nivel elevado de sospecha de TB, las NAAT se deben repetir en una segunda muestra, a fin de aumentar la sensibilidad para el diagnóstico de la TB. Cuando los resultados de las NAAT son negativos, las decisiones sobre el tratamiento antituberculoso empírico deben basarse en la sospecha clínica de TB, el riesgo de resultados adversos y las consideraciones de salud pública.
- Las NAAT presentan gran especificidad y un valor predictivo positivo para la identificación de la TB.

Si bien hay distintas NAAT disponibles, se anticipa un aumento en la implementación de la prueba Xpert MTB/RIF semiautomatizada; y merece una mención especial dentro de su contexto mundial.

- La prueba Xpert MTB/RIF, aprobada por la FDA de los Estados Unidos en 2013, permite identificar rápidamente la presencia del complejo *M. tuberculosis*. La prueba también identifica rápidamente mutaciones en el gen *rpoB* que confiere resistencia a la rifampicina (RIF). Consulte la sección: **Pruebas moleculares para la identificación de la farmacorresistencia.**
- La prueba Xpert MTB/RIF puede realizarse en muestras crudas de esputo, requiere una mínima preparación de la muestra, arroja resultados en un plazo de 2 horas y es extremadamente precisa en la detección del complejo *M. tuberculosis*.
- Sin embargo, pueden ocurrir **resultados falso negativos**, especialmente cuando las baciloscopías de esputo son negativas o positivas con escasa cantidad. Los resultados **falso positivos** para la identificación del complejo *M. tuberculosis* son menos frecuentes, pero pueden ocurrir especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de TB activa.

Desde que el ensayo Xpert MTB/RIF recibió el aval de la OMS por primera vez en 2010, ha sido rápidamente adoptado por muchos países con carga elevada. En 2013, la OMS actualizó su aval para recomendar el uso del ensayo Xpert MTB/RIF como la prueba de diagnóstico inicial, cuando sea posible, en **todos los pacientes** que sean evaluados por TB pulmonar y por algunas formas de TB extrapulmonar.

Pruebas para detectar la farmacorresistencia

El diagnóstico final de la TB farmacorresistente requiere que se aisle el complejo *M. tuberculosis* y que los resultados de la farmacosusceptibilidad se completen y se comuniquen al médico. Se debe notificar de inmediato a los funcionarios de control de la TB estatales o locales cuando se confirme la farmacorresistencia o haya grandes sospechas.

Pueden utilizarse distintas técnicas de **pruebas de susceptibilidad convencionales basadas en el crecimiento**, que se describen con más detalle en el **Capítulo 3, Laboratorio**. Con todas las técnicas, el crecimiento y la identificación del complejo *M. tuberculosis* puede tomar unas semanas, y las pruebas de susceptibilidad requieren entre 1 y 3 semanas más. El crecimiento lento de algunas cepas de micobacterias (una característica común presente en muchas cepas de TB-MDR) prolonga aún más la duración de las pruebas de identificación y pruebas de susceptibilidad. Las demoras en informar la confirmación de cultivos o los resultados de farmacosusceptibilidad al proveedor de servicios médicos a cargo del tratamiento pueden dilatar aún más el diagnóstico de TB farmacorresistente y la iniciación del tratamiento adecuado, lo que causará riesgo de transmisión continua.

- En la interpretación de los resultados de farmacosusceptibilidad del complejo *M. tuberculosis*, los ensayos clínicos han determinado que, cuando se realizan pruebas en medios sólidos, la efectividad clínica es menos probable cuando más del 1% de los organismos dentro de una población son mutantes resistentes a ciertos medicamentos.
- La interpretación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento de micobacterias es de algún modo distinta de la de la mayoría de otros patógenos. Para estos últimos, el médico clínico compara la **concentración mínima inhibitoria (MIC)** del patógeno con el nivel sérico máximo. Si una dosis segura de antibiótico mata a la bacteria en el paciente, el medicamento podría ser usado de manera exitosa. La interpretación de las pruebas de susceptibilidad para micobacterias no es tan sencilla. Muchas variables complican su interpretación: 1) Las micobacterias pueden estar dentro o fuera de las células humanas. 2) Poseen un tiempo de replicación prolongado y pueden existir de forma continua entre estados latentes y activos. 3) Viven en tipos de tejidos muy variados para los cuales los medicamentos pueden tener distintos niveles de penetración.
- La concentración que constituye el punto medio entre la resistencia y la susceptibilidad de la cepa se denomina “concentración crítica”. **La concentración crítica es el nivel del medicamento que inhibe una cepa del complejo *M. tuberculosis* de tipo salvaje (una cepa que no ha sido expuesta a medicamentos contra la TB), pero que no suprime el crecimiento de una cepa resistente de forma evidente.** La concentración crítica depende del medio de cultivo usado para la prueba de detección.
- **Si, en medios sólidos, el crecimiento de la población de la cepa es mayor al 1% en la concentración crítica del medicamento para ese medio en particular, se considera al aislado como resistente a ese medicamento y se deben utilizar otros medicamentos en el esquema de tratamiento.** Tenga en cuenta que la isoniacida (INH), la estreptomina (SM) y las fluoroquinolonas pueden analizarse tanto en concentraciones bajas como altas e, incluso, puede considerarse el uso de medicamentos que solo muestren resistencia a bajo nivel.

En el **Capítulo 3, Laboratorio**, se pueden encontrar mayores detalles sobre las concentraciones críticas, el uso de pruebas a bajo y alto nivel de medicamentos específicos y la interpretación de MIC.

Pruebas moleculares para la identificación de la farmacorresistencia

Las pruebas moleculares para la identificación de la farmacorresistencia pueden acelerar el tiempo de identificación de la presencia de farmacorresistencia de semanas a 1 o 2 días. Todas las pruebas moleculares detectan mutaciones en el ADN de micobacterias que se sabe producen resistencia a un medicamento antituberculoso específico. Dado que los mecanismos de resistencia aún no se comprenden por completo a nivel molecular las pruebas moleculares actuales no pueden detectar toda la farmacorresistencia. Cuando hay aislados disponibles, se deben realizar pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento.

Entre las pruebas actuales, se encuentran:

- **Prueba Xpert MTB/RIF:** Además de detectar el complejo *M. tuberculosis*, Xpert MTB/RIF también detecta mutaciones en el gen *rpoB* que confiere resistencia a la RIF y, actualmente, es la única prueba molecular que no es de secuenciación para la farmacorresistencia aprobada por la FDA. La detección de resistencia a la RIF es predictiva de TB-MDR, ya que la monorresistencia a la RIF es relativamente poco común. Si bien la precisión es alta, pueden darse resultados falso positivos. **Los resultados positivos que difieran de lo esperado dada la circunstancia clínica (p. ej., un resultado positivo para resistencia a la RIF en un paciente sin factores de riesgo para la farmacorresistencia) deben analizarse exhaustivamente. Debe considerarse la consulta con expertos.** Las consultas adicionales con el laboratorio pueden ayudar a determinar si es probable que el resultado sea falso positivo (p. ej., si los valores de ciclo umbral son altos y los valores de punto final de fluorescencia son bajos, o cuando múltiples sondas detectan resistencia a la RIF, lo que sugiere la presencia de micobacterias no tuberculosas (NTM). En este caso, la confirmación se debe realizar mediante una prueba de secuenciación. Para obtener más detalles sobre la realización de pruebas con la prueba Xpert MTB/RIF, consulte el **Capítulo 3, Laboratorio**.
- **Pruebas de sonda lineal (LPA):** En la actualidad, las LPA se llevan a cabo principalmente fuera de los Estados Unidos, pero se encuentran disponibles en algunos laboratorios de referencia de los EE. UU. para una rápida identificación de la INH y la RIF (MTBDRplus, Hain Lifesciences), o las fluoroquinolonas, el etambutol (EMB) y agentes inyectables (MTBDRs/, Hain Lifesciences).
- **Pruebas de secuenciaciones:** Las pruebas que utilizan una técnica de secuenciación (p. ej., secuenciación de Sanger, pirosecuenciación o pruebas a través del servicio de Detección molecular de farmacorresistencia [MDDR] de los CDC) presentan la ventaja de que generan informes sobre las mutaciones reales, lo que puede resultar útil para la interpretación.

Cuando la farmacorresistencia se ha identificado mediante pruebas moleculares sin secuenciación (p. ej., Xpert MTB/RIF u otros) en entornos de baja incidencia, se recomienda realizar una confirmación utilizando un método de secuenciación, ya que las pruebas que no son de secuenciación pueden informar mutaciones silenciosas como farmacorresistentes.

Para obtener más detalles sobre los distintos tipos de pruebas moleculares para la identificación de la farmacorresistencia y las mutaciones y los genes relacionados con la farmacorresistencia, consulte el **Capítulo 3, Laboratorio**.

Cuándo usar pruebas moleculares rápidas para detectar la farmacorresistencia

Se deben solicitar pruebas moleculares rápidas para detectar la farmacorresistencia en todos los casos identificados como en riesgo de TB farmacorresistente (Tabla 1). Una rápida identificación de la farmacorresistencia también se indica en circunstancias donde la identificación temprana de la resistencia representa una ventaja médica o para la salud pública significativa o en situaciones específicas donde es posible que los métodos moleculares arrojen mejores resultados que las pruebas de laboratorio convencionales.

TABLA 1.

Indicaciones para pruebas moleculares de resistencia

<p>Mayor riesgo de farmacoresistencia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que hayan nacido o hayan estado un tiempo considerable (p. ej., más de un mes) en países con alta prevalencia de farmacoresistencia. • Contacto conocido con un caso de TB farmacoresistente (o un caso con altas sospechas de farmacoresistencia). • Pacientes que no responden al régimen de tratamiento actual. • Pacientes que fueron tratados previamente y presentan recaídas.
<p>Mayores consecuencias de la farmacoresistencia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de un caso en una institución u otro entorno con grandes cifras de contactos (p. ej., centros penitenciarios, centros de atención de la salud, escuelas). • Pacientes en los cuales una farmacoresistencia no identificada pueda tener consecuencias significativas debido a la corta edad (menores de 5 años) o por estar inmunocomprometido. • El caso tiene contactos con riesgos de progresión rápida de la TB y para quienes se requiere tratamiento de “ventana” preventivo efectivo (como niños menores de 5 años o pacientes inmunocomprometidos).
<p>Problemas en el laboratorio</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Los cultivos se mezclan con otras bacterias (las pruebas de susceptibilidad convencionales se demorarían o no sería posible realizarlas). • La baciloscopía es positiva, pero el cultivo es negativo (los análisis moleculares pueden arrojar resultados de farmacosusceptibilidad a pesar de la falta de desarrollo). • Las muestras para patología no se envían inicialmente al laboratorio de micobacteriología.
<p>Prioridades del programa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En algunas jurisdicciones, puede haber análisis universales de detección de TB-MDR mediante pruebas moleculares rápidas para todos los pacientes con TB con NAAT o baciloscopías positivas a fin de identificar antes los casos de TB farmacoresistentes.

Si bien la incorporación de pruebas moleculares rápidas ofrece ventajas significativas, **las pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento siguen siendo pruebas de diagnóstico integrales para confirmar los resultados moleculares** y para investigar la susceptibilidad a medicamentos para los cuales la detección molecular de resistencia aún no es posible aplicar.

Comunicación con el laboratorio de TB

Si existe una fuerte sospecha de farmacorresistencia basada en los antecedentes de tratamiento del paciente o en la exposición a la TB farmacorresistente, estas inquietudes deben discutirse de inmediato con el laboratorio de TB.

- Es esencial la comunicación oportuna y frecuente con el laboratorio.
- Algunos laboratorios no realizan pruebas de susceptibilidad a menos que se entregue una orden específica o separada para pruebas de susceptibilidad. Aclare el proceso si no conoce bien los protocolos del laboratorio.
- Si el laboratorio que proporciona los servicios de cultivo micobacteriano tiene capacidad limitada para pruebas de susceptibilidad, el proveedor de servicios médicos debe coordinar para que se envíe el aislado a un laboratorio de referencia de inmediato. Consulte con el laboratorio qué pruebas de susceptibilidad de medicamentos de segunda línea se realizan y qué laboratorio de referencia se usa.
- En caso de ser necesario, los médicos clínicos deben contactar a los programas de TB de su estado o localidad, o bien a un experto en TB-MDR, para obtener ayuda en la identificación de los laboratorios de salud pública y de referencia calificados. El servicio de MDDR de los CDC ofrece servicios de secuenciación molecular para una detección rápida de la farmacorresistencia, al igual que otros laboratorios de referencia. En algunas jurisdicciones, también hay métodos moleculares disponibles a nivel local.
- El médico clínico debe saber el nombre, el teléfono y la persona de contacto de cada laboratorio que procesará y realizará las pruebas de susceptibilidad en los aislados para el caso de los pacientes con sospecha de farmacorresistencia.
- El médico clínico debe esperar recibir los resultados de las pruebas de susceptibilidad tradicionales en el plazo de 1 a 3 semanas de la identificación de la TB en cultivo y debe comunicarse con el laboratorio si no se reciben informes en este mismo período. Para ver una lista de tiempos previstos de retorno de los servicios de laboratorios de micobacteriología, consulte el **Capítulo 3, Laboratorio, Tabla 1**.

Cuándo pedir pruebas de medicamentos de segunda línea

- **Cuando se encuentra resistencia a la RIF o a más de un medicamento de primera línea** (INH, RIF, pirazinamida [PZA] o EMB), **se deben solicitar las pruebas de susceptibilidad para el espectro completo de agentes de segunda línea.** Los medicamentos de segunda línea que deben evaluarse, como mínimo, son: amikacina, capreomicina, una fluoroquinolona (levofloxacin o moxifloxacin) y etionamida. Pocos laboratorios realizan pruebas para cicloserina, ácido paraaminosalicílico, rifabutina, linezolid, clofazimina y otros agentes; pero estos también pueden ser importantes en algunos casos clínicos.
- **Cuando las comorbilidades justifican un esquema no estandarizado.**

Resultados falso positivos

Se puede sospechar de resultados falso positivos para cultivo o pruebas de susceptibilidad en las siguientes circunstancias:

- Cuando las manifestaciones clínicas del paciente no parecen ser compatibles con los hallazgos del laboratorio, en particular, cuando vienen asociadas con lo siguiente:
 - Se cultiva *M. tuberculosis* a partir de una muestra procesada junto con otra muestra del paciente con baciloscopia positiva.
 - Solo un cultivo es positivo entre diversas muestras recolectadas.
- Se encuentran patrones inusuales de farmacorresistencia en pacientes sin ninguna relación, lo que sugiere la posible inoculación equivocada o equivocación al etiquetar muestras.

La sospecha de un resultado falso positivo es mayor cuando se da más de una de estas condiciones.

La contaminación cruzada puede causar resultados falso positivos para el aislado del complejo *M. tuberculosis* o en la detección de farmacorresistencia. Se produce contaminación cruzada cuando los aerosoles producidos durante el procesamiento de las muestras que contienen *M. tuberculosis* inoculan otras muestras procesadas el mismo día o reactivos usados para descontaminar muestras. **Cuando se duda con respecto a resultados del laboratorio, es importante discutirlo con ellos.**

Otras posibles causas de resultados falso positivos

- **Errores en el sitio de toma de la muestra:**
 - El etiquetado de muestras o errores al ingresar datos demográficos en el centro clínico de toma es incorrecto.
 - Los dispositivos médicos usados para tomar muestras están contaminados o existe una limpieza inadecuada de los tubos del broncoscopio.
- **Errores en el laboratorio:**
 - Medios o muestras mal etiquetados:
 - Al transferir una muestra del envase original a un tubo de centrifuga.
 - Al inocular medios con la muestra.
 - Al trabajar con un cultivo positivo para la identificación o pruebas de susceptibilidad.
 - Error en el funcionamiento de gabinetes de bioseguridad.
 - Error en los sistemas de pruebas de laboratorio (p. ej., entrega de resultados cuando fallaron los controles).
 - Contaminación cruzada debido a técnicas deficientes o por utilizar un recipiente común para agregar reactivos a todas las muestras.
 - No se ha comprobado la contaminación con microorganismos que no son BAAR.
 - No se ha comprobado la presencia de infección mixta con NTM; si está presente, la NTM puede ser el origen del patrón de farmacorresistencia.
 - Errores al ingresar los datos o errores en el informe electrónico.

Las pruebas moleculares rápidas para detectar farmacorresistencia pueden arrojar resultados de resistencia a la RIF que son falsos positivos debido a la presencia de **mutaciones silenciosas**. Estas son mutaciones identificadas dentro de un gen asociado con farmacorresistencia que no aportan resistencia *in vitro*. Por ejemplo, las pruebas moleculares rápidas con Xpert MTB/RIF pueden informar resistencia a la RIF para un aislado que posteriormente se determina que es sensible a la RIF mediante pruebas de

susceptibilidad basadas en el crecimiento (fenotípicas). Una investigación posterior con secuenciación de ADN puede ayudar a identificar la mutación responsable como una mutación silenciosa conocida y, de esta manera, confirmar que el resultado de la prueba molecular debe considerarse un falso positivo. Para obtener más información sobre mutaciones silenciosas y causas de resultados discordantes, consulte el **Capítulo 3, Laboratorio**.

Al investigar resultados de validez cuestionable, verifique las posibles fuentes de errores.

- Si es posible, tome otra muestra o realice la prueba en otro aislado del mismo paciente.
- Repita la prueba en la muestra original (si aún está disponible).
- Repita las pruebas de susceptibilidad mediante otro método u otro laboratorio.
- Solicite genotipificación para ayudar a identificar resultados de cultivos falso positivos debido a contaminación cruzada, como cuando la cepa en investigación coincide con el aislado de otro caso diagnosticado en el mismo laboratorio y no hay vínculo epidemiológico entre los dos casos.
- Consulte con los expertos del laboratorio. Puede requerir un esfuerzo de equipo, pero al existir una comunicación franca entre los proveedores de servicios médicos y el personal del laboratorio, es posible encontrar una solución.

Mientras se recopila información adicional del laboratorio o se esperan los resultados de las pruebas repetidas de susceptibilidad, **las decisiones sobre el esquema de medicamentos prescrito deben basarse en los factores de salud pública y del paciente**. Puede considerarse la expansión empírica del esquema de medicamentos para los pacientes que no respondieron bien a la terapia estándar, o bien que tienen enfermedad extensa o factores de riesgo para resultados desfavorables. Cuando el riesgo de transmisión es alto (p. ej., residencia en una institución), se puede considerar la expansión empírica del esquema de medicamentos para reducir el riesgo de aislamiento extendido si se confirma la farmacoresistencia. Por otro lado, cuando el riesgo del paciente individual o para la salud pública es bajo, puede continuarse la terapia estándar o actual.

Resultados discordantes

Se pueden producir resultados discordantes de pruebas entre distintos laboratorios.

- A pesar de la validación de métodos nuevos frente al método estándar, no siempre puede llegarse a un acuerdo. La discrepancia en los resultados es inevitable debido a los diferentes métodos, medios y concentraciones críticas.
- Algunas cepas del complejo de la *M. tuberculosis* tienen MIC que están cerca de la concentración crítica evaluada. La experiencia ha demostrado que la reproducibilidad de las pruebas de estas cepas puede ser deficiente.
- Existe la posibilidad de que los diferentes laboratorios no hayan usado la misma muestra.
- Entre los errores que pueden ocurrir durante las pruebas de susceptibilidad, se incluyen:
 - No usar un inóculo estandarizado bien homogeneizado.
 - No añadir un medicamento al medio de caldo.
 - Añadir el medicamento o la concentración incorrectos.
 - Errores en la inoculación.
 - No reconocer una **infección mixta** (complejo *M. tuberculosis* y una NTM), lo cual es más difícil de detectar en sistemas de caldo.
 - No reconocer la **contaminación con un microorganismo no BAAR**, lo cual es más difícil de detectar en sistemas de caldo.
- Pueden ocurrir cambios en el desempeño de las pruebas de susceptibilidad o respaldo del metabolismo micobacteriano cuando se realiza o se recibe un nuevo lote de medios de cultivo, y cuando se prepara un nuevo lote de soluciones del

medicamento o se recibe un nuevo kit del medicamento. Los laboratorios deben realizar los controles de calidad correspondientes a fin de garantizar que las pruebas de susceptibilidad se realicen como se espera.

- Si es necesario realizar un subcultivo para pruebas de susceptibilidad, el microbiólogo debe tomar cultivo de distintas partes de un tubo de agar inclinado o una placa, a fin de asegurarse de que los organismos analizados sean lo suficientemente diversos para ser representativos de la población inicial.
- En caso de una posible **resistencia emergente**, analizar diferentes poblaciones puede producir distintos patrones de resistencia. Si se sospecha de resistencia emergente debido a riesgos conocidos de resistencia adquirida o un esquema inadecuado, puede indicarse un cambio en el esquema. Consulte el **Capítulo 4, Tratamiento**.

También pueden encontrarse resultados discordantes cuando se utilizan diferentes métodos de prueba para la farmacorresistencia. En ocasiones los resultados de pruebas moleculares para determinar farmacorresistencia pueden ser discordantes con los resultados informados posteriormente en las pruebas de farmacosusceptibilidad convencionales basadas en el crecimiento (fenotípico), que en la actualidad, se considera el estándar de referencia.

- En una evaluación de 2014 en la que se compararon los resultados de aislados evaluados a través del servicio molecular de MDDR de los CDC con resultados coincidentes para los cuales se utilizaron pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento (fenotípico) de laboratorios de salud pública, la concordancia general para la resistencia fue del 93.9% para la RIF y del 90% para la INH.
- Los métodos moleculares actuales para la detección de resistencia a la INH evalúan principalmente la presencia de mutaciones de *inhA* y *katG*, que identifican aproximadamente el 85% de las cepas resistentes. No es rutina realizar pruebas para detectar mutaciones menos comunes, y las mutaciones relacionadas con la resistencia son desconocidas en el 10 al 15% de los casos restantes.
- Para la resistencia a la RIF, la discordancia entre las pruebas de susceptibilidad moleculares y aquellas basadas en el crecimiento puede ser compleja. La evidencia emergente sugiere que las pruebas de secuenciación han demostrado ser un mejor estándar de referencia para determinar la resistencia. La identificación y las implicaciones de mutaciones silenciosas y controvertidas que podrían ser la fuente de discordancia de pruebas son áreas de investigación continua. Para obtener más detalles, consulte el **Capítulo 3, Laboratorio**.

Debido a que las ramificaciones de la resistencia a la RIF o de la tuberculosis MDR son tan significativas, solicite constantemente al laboratorio de referencia o de salud pública que confirme el patrón de resistencia.

Qué hacer si se encuentran resultados de pruebas discordantes:

- Evalúe los resultados y determine si corresponden al cuadro clínico y epidemiológico.
- Hable con el director del laboratorio sobre las razones de los conflictos en los resultados.
- Pregunte cómo el laboratorio descartó infección mixta por NTM o contaminación con microorganismos no BAAR.
- Si tiene dudas, el laboratorio de salud pública o un laboratorio de referencia deberán repetir la prueba usando el aislado más reciente que tengan disponible.
- La discordancia entre los resultados de las pruebas moleculares rápidas y de las pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento (fenotípico) deben seguir investigándose con un método de secuenciación.
- Cuando el nivel clínico de sospecha de resistencia está muy en desacuerdo con los resultados de la prueba molecular rápida inicial (Xpert MTB/RIF o prueba de sonda lineal), se recomienda la confirmación con un método de secuenciación.
- Para ver un análisis más detallado, consulte las secciones: **Pruebas moleculares para detectar farmacorresistencia** y **Dificultades en la interpretación de resultados de pruebas moleculares** en el **Capítulo 3, Laboratorio**.

Uso de tipificación de cepas

La genotipificación del complejo de *M. tuberculosis* puede ser útil para:

- Detectar brotes no reconocidos o confirmar brotes que están en investigación.
- Investigar o identificar posibles cultivos falso positivos (p. ej., contaminación cruzada en el laboratorio).
- Distinguir entre una recaída o una segunda infección (si un aislado previo fue genotipado o está todavía disponible para genotipificación).
- Documentar la progresión de la TB farmacorresistencia adquirida frente a una segunda infección con una cepa farmacorresistente.
 - La TB ocasionada por una cepa específica puede haber sido originalmente susceptible a un panel de medicamentos, pero como resultado de un tratamiento inadecuado o inapropiado, proliferará una subpoblación de organismos de TB farmacorresistente. En estas circunstancias, las poblaciones resistentes y susceptibles son parte de la misma cepa y, por lo tanto, tienen el mismo genotipo. No obstante, las bacterias farmacorresistentes tendrán mutaciones adquiridas que confieren farmacorresistencia. Es probable que la reinfección con una cepa resistente demuestre un genotipo diferente.

Resumen

- Los pacientes con alto riesgo de TB farmacorresistente son aquellos que:
 - Han sido previamente tratados contra la TB.
 - Proviene de regiones o países con altos índices de farmacorresistencia, o han viajado a dichos sitios.
 - Han estado expuestos a personas con TB farmacorresistente confirmada o que tienen alto riesgo de tenerla.
 - No tienen un tratamiento de la TB exitoso.
- Cada paciente de TB debe recibir una evaluación de riesgo para la farmacorresistencia.
- Se deben solicitar pruebas moleculares rápidas para detectar la farmacorresistencia cuando se identifican riesgos de TB farmacorresistente.
- Informarle al laboratorio que se sospecha TB farmacorresistente es esencial para las pruebas de susceptibilidad oportunas y una óptima atención al paciente.
- El control adecuado de la transmisión de la TB demanda que todas las pruebas de laboratorio se hagan oportunamente.
- La TB farmacorresistente debe ser confirmada por un laboratorio de salud pública o por un laboratorio de referencia.
- Si se sospecha o se confirma que un paciente tiene TB-MDR/XDR, se recomienda consultar a un experto en TB para continuar el manejo y el tratamiento.

Recursos

Mapa de la OMS de notificación de TB-MDR global.

<http://www.who.int/tb/challenges/mdr/en/>

Accesibilidad verificada el 5 de noviembre de 2015.

El intérprete de PCT/IGRA en línea.

Una herramienta en línea que calcula el riesgo de TB activa para una persona con una reacción de la PCT ≥ 5 mm, según su perfil clínico.

<http://www.tstin3d.com>

Accesibilidad verificada el 1 de noviembre de 2015.

Atlas mundial de la BCG.

Un sitio web interactivo que ofrece información detallada sobre políticas y prácticas actuales y pasadas en relación con la BCG en más de 180 países.

<http://www.bcgatlas.org>

Accesibilidad verificada el 5 de noviembre de 2015.

Referencias

- Association of Public Health Laboratories. *Mycobacterium Tuberculosis: Assessing Your Laboratory*, 2013 edition. http://www.aphl.org/AboutAPHL/publications/Documents/ID_2013Aug_Mycobacterium-Tuberculosis-Assessing-Your-Laboratory.pdf. Consultado el 16 de octubre de 2015.
- Barnard M, Albert H, Coetzee G, O'Brien R, Bosman ME. Rapid molecular screening for MDR-TB in a high volume public health laboratory in South Africa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(7):787-792.
- Bearman G, Vaamonde C, Larone D, Drusin L, Zuccotti G. Pseudo-outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* associated with presumed laboratory processing contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(10):620-622.
- Centers for Disease Control and Prevention. Availability of an assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis*, including rifampin-resistant strains, and considerations for its use—United States, 2013. *MMWR*. 2013;62(41):821-824.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR*. 2009; 58 (01); 7-10.
- Division of Microbiology Devices, Office of In Vitro Diagnostics and Radiological Health, Center for Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised device labeling for the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis*. *MMWR*. 2015;64(7):193.
- Cowan LS, Mosher L, Diem L, Massey JP, Crawford JT. Variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates with low copy numbers of IS6110 by using mycobacterial interspersed repetitive units. *J Clin Micro*. 2002; 40(5):1592-1602.
- Kremer K, van Soolingen D, Frothingham R, et al. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. *J Clin Micro*. 1999;37(8):2607-2618.
- Lin SY, Probert W, Lo M, Desmond E. Rapid detection of isoniazid and rifampin resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex from cultures or smear-positive sputa by use of molecular beacons. *J Clin Micro*. 2004;42(9):4204-4208.
- Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2008;32:1165-1174.
- Ling DI, Zwerling AA, Pai M. Rapid diagnosis of drug-resistant TB using line probe assays: from evidence to policy. *Expert Rev Resp Med*. 2008;2(5):583-588.

- Moore DF, Guzman JA, Mikhail LT. Reduction in turnaround time for laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis by routine use of a nucleic acid amplification test. *Diag Micro Infect Dis*. 2005;52(3):247-254.
- Nitta AT, Davidson PT, de Koning ML, Kilman RJ. Misdiagnosis of multidrug-resistant tuberculosis possibly due to laboratory-related errors. *JAMA*. 1996;276(24):1980-1983.
- Pai M, O'Brien R. New diagnostics for latent and active tuberculosis: state of the art and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(5):560-568.
- Parsons LM, Somoskovi A, Urbanczik R, Salfinger M. Laboratory diagnostic aspects of drug resistant tuberculosis. *Front Biosci*. 2004;9:2086-2105.
- Segal-Maurer S, Kreiswirth BN, Burns JM, et al. *Mycobacterium tuberculosis* specimen contamination revisited: the role of the laboratory environmental control in a pseudo-outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19(2):101-105.
- Somoskovi A, Parsons LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Res*. 2001;2(3):164-168.
- U.S. Department of Health & Human Services. Healthy People 2020. <http://www.healthypeople.gov/2020/default.aspx>. Consultado el 16 de octubre de 2015.
- Van Deun A, Aung KJ, Bola V, et al. Rifampin drug resistance tests for tuberculosis: challenging the gold standard. *J Clin Microbiol*. 2013;51(8):2633-2640.
- Viveiros M, Leandro C, Rodrigues L, et al. Direct application of the INNO-LiPA Rif.TB line-probe assay for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains and detection of rifampin resistance in 360 smear-positive respiratory specimens from an area of high incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Clin Micro*. 2005;43(9):4880-4884.
- Woods GI, Warren NG, Inderlied CB. Antibacterial Agents and Susceptibility Test Methods: Susceptibility Test Methods: Mycobacteria, Nocardia and other Actinomycetes. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen J, Pfaller MA, Landry ML. American Society for Microbiology. *Manual for Clinical Microbiology*. 9th edition. ASM Press; 2007.
- World Health Organization. Molecular Line Probe Assays for Rapid Screening of Patients At Risk of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB)—WHO Policy Statement, 2008. http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf. Consultado el 16 de octubre de 2015.
- Wurtz R, Demarais P, Trainor W, et al. Specimen contamination in mycobacteriology laboratory detected by pseudo-outbreak of multidrug-resistant tuberculosis: analysis by routine epidemiology and confirmation by molecular technique. *J Clin Microbiol*. 1996;34(4):1017-1019.
- Yakrus MA, Driscoll J, Lentz AJ, et al. Concordance between molecular and phenotypic testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates for resistance to rifampin and isoniazid in the United States. *J Clin Microbiol*. 2014;52(6):1932-1937.

Laboratorio

Colaboradoras de la 3.era edición: **PENNAN M. BARRY, MD, MPH** Y **SHOU-YEAN GRACE LIN, MS**

Información general sobre análisis de laboratorio para TB 32

Comunicación entre el médico clínico y el laboratorio

¿Cómo deben recolectarse las muestras para baciloscopía y cultivo?

Microscopía, identificación de cultivos y pruebas basadas en el crecimiento . . . 36

Baciloscopía

Identificación de cultivos

Pruebas de farmacosisceptibilidad convencionales basadas en el crecimiento

Concentración crítica y concentración mínima inhibitoria (MIC) 41

Métodos moleculares para la detección del complejo *M. tuberculosis* y farmacoresistencia 44

Detección molecular del complejo *M. tuberculosis*

Genes asociados con la farmacoresistencia

Pruebas moleculares para detectar la farmacoresistencia

Pruebas basadas en sondas (prueba molecular beacon: Xpert MTB/RIF; pruebas de sonda lineal)

Pruebas de secuenciaciones

Elección de pruebas moleculares

Dificultades en la interpretación de resultados de pruebas moleculares

Pruebas moleculares en muestras extrapulmonares

Pruebas moleculares en muestras fijadas en formalina

Monitoreo terapéutico de medicamentos (TDM) 56

Servicio nacional de genotipificación de TB. 59

Referencias 61

El papel del laboratorio es imprescindible en el diagnóstico de la TB activa y aún más en el caso de la TB farmacorresistente.

El diagnóstico final de la TB farmacorresistente (TB) requiere que se aíse la *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) y que los resultados de las pruebas de farmacosusceptibilidad se completen y se comuniquen al médico clínico. La rapidez de la entrega de los resultados de las pruebas de laboratorio es de suma importancia para un diagnóstico rápido y el tratamiento apropiado, el control de infección y el manejo de la salud pública de la TB farmacorresistente.

La **tecnología molecular** permite un diagnóstico mucho más rápido de la farmacorresistencia. Es importante destacar que las nuevas tecnologías generan nuevas preguntas, y la mejor forma de interpretar los resultados de la resistencia molecular continúa evolucionando. A pesar del aumento en la experiencia y los conocimientos relacionados con los métodos moleculares, **las pruebas de farmacosusceptibilidad convencionales basadas en el crecimiento continúan siendo el estándar de referencia**. Sin embargo, las pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento son complejas, y se utilizan varios métodos. Las discrepancias en los resultados pueden deberse a las diferencias en la metodología, las concentraciones críticas y la preparación del inóculo, y pueden dificultar la interpretación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento. Estos resultados de laboratorio complejos pueden tener trascendencia significativa para el tratamiento y a menudo requieren la consulta con expertos.

Información general sobre análisis de laboratorio para TB

Las pruebas de micobacteriología de diagnóstico se llevan a cabo en diversos tipos de laboratorios, incluidos los laboratorios de los hospitales, los laboratorios de salud pública locales y estatales, y los laboratorios comerciales. Los laboratorios pueden elegir prestar distintos niveles de servicios y distintos métodos para los servicios que ofrecen. Consulte la **Tabla 1** para ver una lista de los servicios de laboratorios de micobacteriología. Los servicios y protocolos pueden variar según el lugar donde se recolecta la muestra (p. ej., paciente ambulatorio frente a hospital), el tipo de muestra (p. ej., esputo frente a líquido cefalorraquídeo [LCR]), y la fuente que cubre los pagos. Es posible que una sola muestra deba circular por distintos laboratorios para completar una prueba.

Los coordinadores de caso y médicos tratantes deben comprender las prácticas de laboratorio de las instalaciones que procesan las muestras de sus pacientes.

TABLA 1.

Servicios de laboratorios de micobacteriología

Prueba	Tiempo de retorno esperado (desde la recepción de la muestra en el laboratorio)	Comentarios
Baciloscopía	1 día	La tinción con fluorocromos es más sensible que la tinción para acidorresistencia con carbol fucsina (métodos Ziehl-Neelsen o Kinyoun).
Prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT) Se utiliza para identificar el complejo <i>M. tuberculosis</i> .	1 a 2 días	Hay disponibles pruebas comerciales aprobadas por la FDA y pruebas desarrolladas en laboratorios. Excelente sensibilidad y especificidad para analizar sedimentos de baciloscopías positivas. Por lo general, presenta menos sensibilidad y especificidad al analizar sedimentos de baciloscopías negativas.
Detección molecular de la farmacorresistencia (también puede incluir la identificación del complejo <i>M. tuberculosis</i>)	1 a 3 días	Su disponibilidad va en aumento, especialmente para pruebas de rifampicina. Consulte la Tabla 5 para obtener más información. Nuevas tecnologías están emergiendo.
Cultivo micobacteriano e identificación	Cultivos positivos: promedio de 2 a 3 semanas de incubación. Las muestras de baciloscopías negativas pueden tardar >4 semanas en convertirse en positivas. Entre 6 y 8 semanas en arrojar resultados negativos.	Cuando un cultivo tarda entre 5 y 6 semanas en convertirse en positivo, considere realizar una investigación por una posible contaminación cruzada.
Identificación de cultivos positivos	1 día a 1 semana para la identificación del complejo <i>M. tuberculosis</i> , MAC, <i>M. kansasii</i> y <i>M. goodnae</i> mediante sondas de ADN. La identificación de otras micobacterias no tuberculosas puede tomar días o meses, según el método utilizado.	Los laboratorios pueden realizar pruebas por lotes. El tiempo de las pruebas mediante sondas de ADN o MALDI-TOF (desorción/ionización láser asistida por matriz-tiempo de vuelo) es inferior a 2 horas.
Pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento	Sistemas en caldo líquido: 1 a 2 semanas desde la preparación de las pruebas de susceptibilidad. (4 semanas o más desde la recepción de la muestra en el laboratorio). Medio sólido (método de las proporciones de agar): 3 a 4 semanas.	Las pruebas de susceptibilidad no pueden realizarse en cultivos mixtos o contaminados. Por lo general, los laboratorios realizan las pruebas de susceptibilidad en lotes.
Genotipificación	MIRU: 2 semanas Espoligotipificación: 1 mes	MIRU se lleva a cabo en el laboratorio de tuberculosis de Michigan. La espoligotipificación se lleva a cabo en los CDC. Se puede solicitar una genotipificación acelerada para la investigación de brotes o contaminación cruzada.
Prueba de liberación del interferón gamma (IGRA)	1 a 2 días (o más si se realiza en lotes)	Por lo general, se realiza en laboratorios clínicos (y no en un laboratorio de micobacteriología).

Comunicación entre el médico clínico y el laboratorio

Un diagnóstico óptimo por parte del laboratorio comienza con una relación estrecha y un diálogo abierto entre los proveedores de servicios médicos, los de control de TB y el laboratorio de TB.

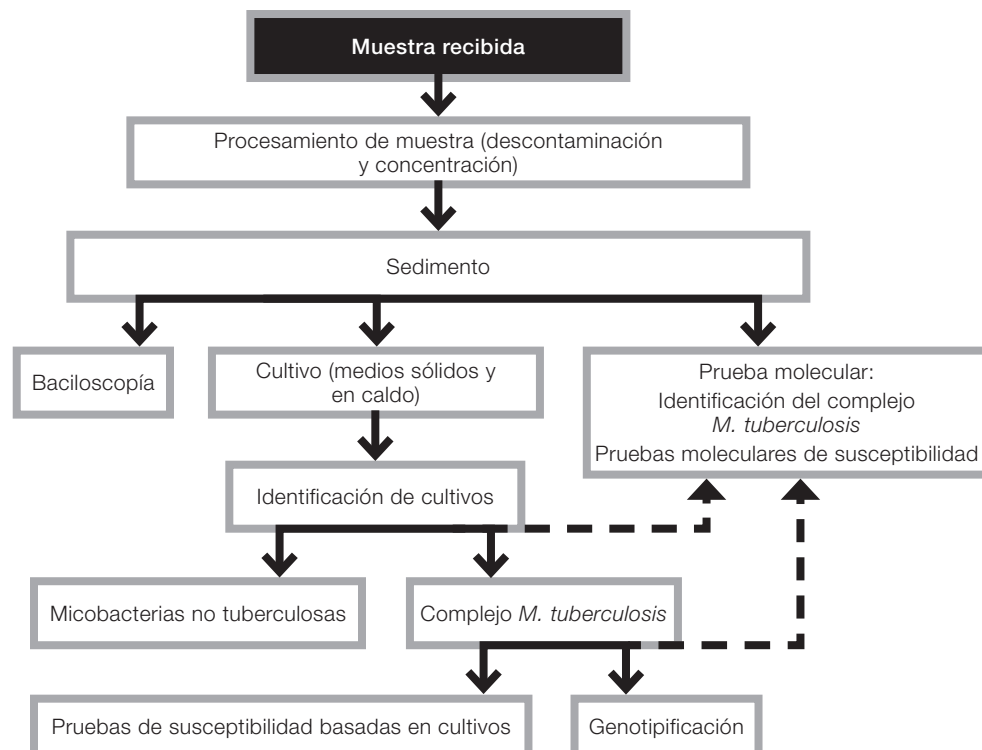
Incluya la información a continuación junto con el pedido de laboratorio, a fin de maximizar la contribución del laboratorio:

- **Muestras para diagnóstico frente a muestras de seguimiento.**
- **Fecha de inicio del tratamiento antituberculoso y detalles de su esquema de medicamentos.**
- **¿Se sospecha farmacorresistencia?**

El laboratorio debe informar al proveedor de servicios médicos la disponibilidad de la prueba y los requisitos para optimizar las pruebas; por ejemplo, las exigencias de volumen de muestra, las condiciones de tránsito y el comportamiento y las limitaciones de las pruebas. Esta información promueve un uso adecuado de las pruebas por parte de los médicos clínicos; asimismo, los laboratorios se benefician de tener muestras óptimas para analizar, ya que esto les permite obtener mejores resultados. A medida que avanzan las tecnologías de laboratorio, es posible que los laboratorios deban informar a los médicos clínicos sobre las nuevas pruebas disponibles para su implementación. A medida que evolucionan las prácticas clínicas, es posible que los médicos clínicos deban informar a los laboratorios sobre las pruebas que ya no son necesarias realizar y sobre las pruebas que esperan que los laboratorios ofrezcan. Asimismo, es posible que los médicos clínicos y los laboratorios quieran trabajar juntos en algoritmos de diagnóstico. Un ejemplo es el uso de pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT) para una rápida identificación del complejo *M. tuberculosis* y pruebas moleculares para la detección de farmacorresistencia. Estas comunicaciones pueden optimizar los resultados si los recursos son escasos y maximizar la contribución del laboratorio para la atención del paciente.

FIGURA 1.

Flujo de trabajo de laboratorios de micobacteriología



¿Cómo deben recolectarse las muestras para baciloscopia y cultivo?

PARA TODAS LAS MUESTRAS:

- Contáctese con el laboratorio para obtener instrucciones específicas.
- Recolóctelas en un recipiente estéril.
- No utilice conservantes.
- Siga los procedimientos de toma adecuados y obtenga un volumen adecuado para mejorar la recuperación de organismos.
- Procéselas en el término de 24 horas, si es posible.
- Manténgalas refrigeradas hasta su procesamiento para reducir el crecimiento excesivo de otros microorganismos, especialmente para muestras no estériles.

MUESTRAS RESPIRATORIAS:

Deben tomarse, preferentemente, tres muestras con, al menos, 8 horas de diferencia y, al menos, una de las muestras debe ser una muestra expectorada o inducida temprano en la mañana (algunos programas prefieren que todas las muestras sean inducidas).

- **Nota:** Los lineamientos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) difieren; internacionalmente, se recomiendan dos muestras. El beneficio incremental de la tercera muestra es relativamente poco y podría ser aun menor si se utiliza la NAAT.

Espeto expectorado

- Preferiblemente, temprano en la mañana (antes de cepillarse los dientes), considere enjuagarse la boca con agua esterilizada o mineral para reducir el riesgo de contaminación con micobacterias no tuberculosas.
- El volumen ideal es de 5-10 ml; debe ser >2 ml.

Espeto inducido con nebulización con solución salina hipertónica (3-10%)

- Anote en la etiqueta y el formulario de requerimientos que la muestra es inducida porque estas suelen ser aguadas en apariencia, y el laboratorio podría considerarlas erróneamente inaceptables.

Broncoscopia: lavado, cepillados, biopsias

- El esputo inducido tiene un rendimiento equivalente o mejor para el diagnóstico en comparación con las muestras de broncoscopia.
- La broncoscopia puede centrarse en áreas específicas del pulmón.
- Puede obtener muestras de personas que no pueden producir muestras de esputo mediante otros métodos.
- La toma de esputo después de una broncoscopia podría tener un rendimiento superior que el esputo tomado en otro momento.

Aspirado gástrico (para obtener más información sobre cómo realizar aspirado gástrico, consulte el **Capítulo 6, Pediatría**)

- Se utiliza para el diagnóstico de TB pulmonar en niños pequeños.
- Se obtiene el mayor rendimiento en niños pequeños.
- Se realiza la toma temprano en la mañana después de ayuno durante la noche.
- Las micobacterias mueren rápidamente en los fluidos del lavado gástrico, que debe neutralizarse con carbonato

de sodio a un pH de 7.0, especialmente si la muestra no se procesará inmediatamente.

- Añada 100 mg de carbonato de sodio a la muestra de 5-10 ml.

MUESTRAS EXTRAPULMONARES:

Orina

- Tome 3-5 muestras de chorro medio temprano en la mañana (no una toma de orina de 24 horas).
- Muestras de 10-40 ml.
- No utilice conservantes ni agrupe las muestras.

Heces

- No se realiza en forma rutinaria; contacte a su laboratorio, si es necesario.
- La recuperación de bacilos acidorresistentes (BAAR) no es elevada debido al crecimiento excesivo de otras bacterias.
- Recolecte, al menos, 1 gramo.
- No se requieren medios de transporte.
- Refrigere si el tiempo de transporte es >1 hora; no congele la muestra.

Líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, aspirado articular

- Preferiblemente, una muestra de, al menos, 10 ml.
- No utilice hisopos.
- Las muestras con sangre pueden colocarse en una sonda con tapa amarilla de polianetol sulfonato de sodio (SPS).

Sangre

- La toma se realiza en pacientes con sospecha de micobacteriemia (p. ej., sepsis, inmunocomprometida).
- Los medios de cultivo de sangre especial para BAAR están comercialmente disponibles.
- Si debe transportarse sangre antes de la inoculación del SPS, puede utilizarse heparina o citrato como anticoagulante.
- La sangre recolectada en EDTA o en frascos de cultivo de sangre convencional y la sangre coagulada no son aceptables.

Líquido cefalorraquídeo

- Mínimo de 2-3 ml, pero es preferible de 5-10 ml.

Biopsia de tejido

- Cualquier muestra de tejido, que no se fije con formalina, puede cultivarse para micobacterias.
- La colocación en formalina u otros fijadores elimina la capacidad de cultivar y realizar pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento. (Ocasionalmente, es posible extraer ácido nucleico de muestras fijadas con formalina para realizar pruebas moleculares, pero esto requiere métodos especializados y solo está disponible en laboratorios selectos; consulte la sección: **Métodos moleculares en muestras fijadas**). Una comunicación cuidadosa con el personal de la sala de operaciones aumentará la probabilidad de que se envíe una muestra en un frasco estéril sin formalina.

Adaptado de: *A Clinician's Guide to the TB Laboratory*, Heartland National Tuberculosis Center.

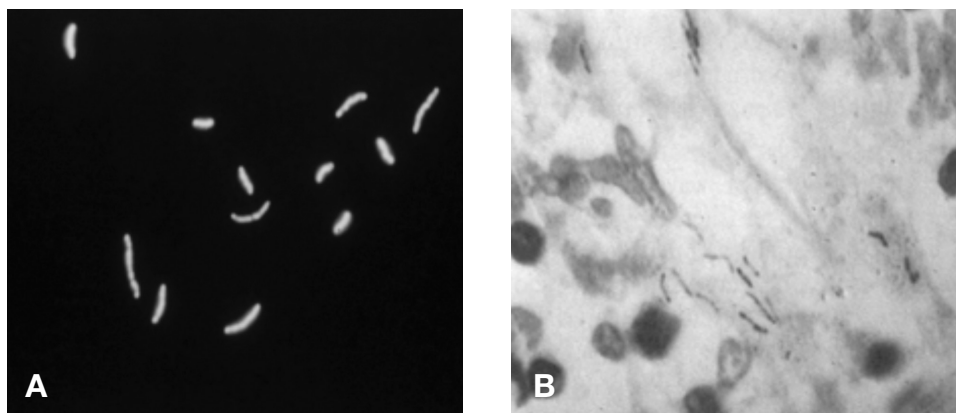
Microscopía, identificación de cultivos y pruebas basadas en el crecimiento

Baciloscopía

Los CDC recomiendan utilizar los métodos de tinción con fluorocromos para las baciloscopías. Es más sensible que el método de tinción Ziehl-Neelsen. Por lo general, la tinción se realiza en muestras concentradas, digeridas y descontaminadas con N-acetil-L-cisteína-hidróxido de sodio (NALC-NaOH). Los resultados de la baciloscopía deben informarse en el plazo de 24 horas luego de la recepción de la muestra. Se utilizan distintos sistemas de informes semicuantitativos: Escasos, algunos, moderados, numerosos; 1+ a 3+ (OMS); y 1+ a 4+ (CDC). Se calcula que el límite de detección para una baciloscopía positiva es de 5,000 a 10,000 BAAR por ml de esputo. La baciloscopía no identifica solamente el complejo *M. tuberculosis*; otras micobacterias no tuberculosas (NTM) también presentan tinción positiva. *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Legionella*, *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora*, *Actinomyces* y *Microsporidia* también pueden mostrar distintos grados de acidorresistencia.

La Figura 2 presenta fotografías que muestran el aspecto típico de los BAAR en los exámenes microscópicos.

FIGURA 2.



A: Los BAAR con tinción de fluorocromo (auramina-rodamina) lucen como bastoncillos de color naranja dorado cuando se observan con un microscopio de fluorescencia.

Fuente: California Department of Public Health Microbial Diseases Laboratory

B: Los BAAR con tinción de carbol fucsina (método Ziehl-Neelsen) lucen como bastoncillos de color rojo cuando se observan con un microscopio óptico.

Fuente: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

Identificación de cultivos

Una vez desarrollado el cultivo de BAAR, su identificación se lleva a cabo con frecuencia mediante sondas de ADN. Los kits comerciales de identificación de cultivos de micobacterias AccuProbe (Hologic [antes Gen-Probe, Inc], San Diego, CA) son los más utilizados y pueden identificar el complejo *M. tuberculosis*, así como algunas NTM, incluidos el complejo *M. avium* (MAC), *M. kansasii* y *M. goodii*. Otras especies, distintas de las mencionadas anteriormente, pueden identificarse mediante desorción/ionización láser asistida por matriz en tiempo de vuelo (MALDI-TOF), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), secuenciación de ADN o pruebas basadas en la reacción en cadena de polimerasa (PCR)

desarrollados en laboratorio. Otros estudios que utilizan tasas de crecimiento, pigmentación y pruebas bioquímicas específicas pueden ayudar a una mejor identificación.

Si se sospecha un cultivo mixto (complejo *M. tuberculosis* y NTM), se deben emplear métodos moleculares para la identificación rápida del complejo *M. tuberculosis* y la detección de farmacorresistencia. Si se identifica el complejo *M. tuberculosis*, se debe obtener un cultivo puro para pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento (consulte la sección **Confirmación de resultados**).

En los Estados Unidos, 99% de los aislados identificados como complejo *M. tuberculosis* son *M. tuberculosis*. Debido a que *M. bovis*, incluido BCG, es naturalmente resistente a la pirazinamida (PZA), la especiación en el complejo *M. tuberculosis* puede ser importante especialmente en regiones donde la prevalencia de *M. bovis* es alta o cuando se detecta monorresistencia a la PZA.

Pruebas de farmacosusceptibilidad convencionales basadas en el crecimiento

A las pruebas de farmacosusceptibilidad convencionales basadas en el crecimiento también se las conoce como pruebas de susceptibilidad convencionales, fenotípicas o basadas en el cultivo. A diferencia de las pruebas moleculares de resistencia, se debe obtener un cultivo puro antes de preparar pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento.

Se han desarrollado y se utilizan muchos métodos para realizar pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento. En general, estos métodos muestran buena concordancia. Sin embargo, durante el manejo de los casos de TB farmacorresistente, es probable que los médicos clínicos reciban resultados de las pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento realizadas con varios métodos y por distintos laboratorios. Los diversos métodos de pruebas de susceptibilidad se han validado para suministrar resultados “equivalentes”, pero es posible que se produzcan resultados discordantes; además, son difíciles de interpretar. Los dos métodos más utilizados en los Estados Unidos se llevan a cabo en medios sólidos mediante el método de las proporciones de agar o los sistemas en caldo líquido. A continuación, se describen ambos métodos junto con las características de cada prueba que son importantes que los médicos clínicos conozcan.

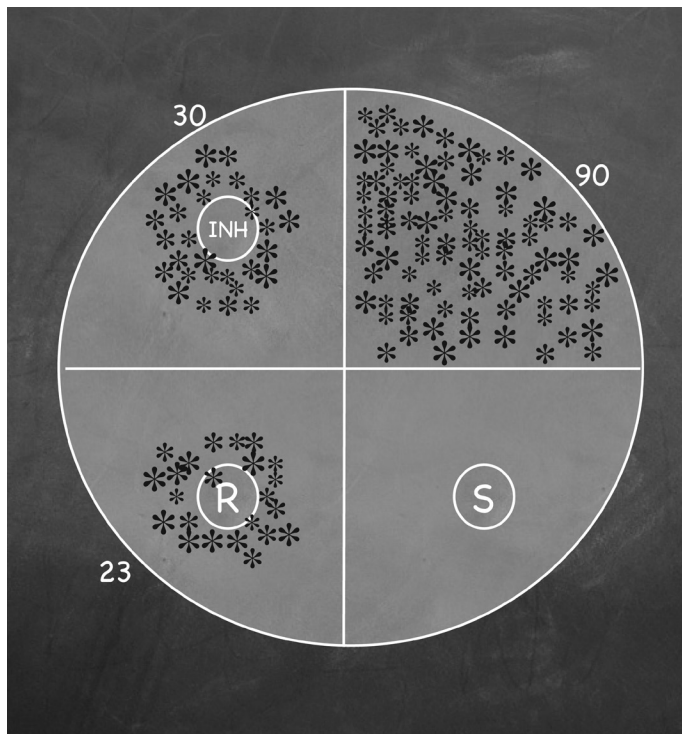
Medio sólido: método de las proporciones de agar

- El método de las proporciones de agar con agar 7H10 o 7H11 es el estándar de referencia para pruebas de susceptibilidad en los Estados Unidos.
- Se prepara una suspensión de células estandarizada a partir de un aislado puro y se inocula en cada cuadrante de una placa de agar. Cada cuadrante contiene un medicamento específico en su concentración crítica o ningún medicamento que servirá de control. Las placas se incuban por 21 días antes de que se hagan los recuentos de colonias.
- Se considera que el aislado es resistente si el número de colonias en el cuadrante del medicamento es igual o superior al 1% del cuadrante de control. En la Figura 3, se muestra un ejemplo de la determinación de resultados utilizando el método de las proporciones de agar.
- La PZA es difícil de analizar utilizando un medio sólido, debido a la necesidad de un pH ácido, lo que impide el crecimiento de muchos aislados. Por lo general, las pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento para PZA se realizan en un medio líquido.
- Es posible que las concentraciones críticas utilizadas con 7H10 y 7H11 sean diferentes.
- El método de las proporciones Lowenstein-Jensen (LJ) no se utiliza en los Estados Unidos, ya que es más susceptible a la contaminación, pero es económico y se utiliza con frecuencia en entornos de bajos recursos.

Las pruebas de susceptibilidad indirectas hacen referencia a las pruebas en crecimientos de cultivo positivo, mientras que las pruebas de susceptibilidad directas se realizan en sedimentos de baciloscopías positivas. Una ventaja de las pruebas de susceptibilidad directas es que ofrecen resultados más rápidos, pero son más propensas a contaminarse y arrojar resultados que no se pueden interpretar.

FIGURA 3.

Método de las proporciones de agar para pruebas de susceptibilidad.



Cuadrantes de placa. El inóculo de colonias de *M. tuberculosis* cultivadas en caldo se ha sembrado en cada uno de los 4 cuadrantes, con los siguientes resultados:

Cuadrante de control: 90 colonias

Cuadrante con isoniácida (INH): 30 colonias

Cuadrante con rifampicina (R): 23 colonias

Cuadrante con estreptomicina (S): 0 colonias

Isoniácida $30/90 = 33\%$ resistente

Rifampicina $23/90 = 25\%$ resistente

Estreptomicina $0/90 =$ susceptible

Este es un aislado de TB-MDR.

Medios líquidos

MGIT 960 (Becton Dickinson, Sparks, MD)

- MGIT 960 es un método de proporciones modificado y el método más utilizado en los Estados Unidos.

- La FDA aprobó su uso para el análisis de medicamentos de primera línea (rifampicina [RIF], isoniacida [INH], etambutol [EMB], PZA) y estreptomycin (SM).
- Los resultados están disponibles aproximadamente 1 semana (4 a 14 días) después de la preparación de la prueba.
- También pueden analizarse los medicamentos de segunda línea, y la precisión de sus resultados es similar a la obtenida mediante el método de las proporciones de agar, excepto la cicloserina (CS).
- El método se basa en la fluorescencia que se produce debido a la disminución del oxígeno en el medio MGIT provocada por el crecimiento microbiano. Luego, la fluorescencia generada se convierte en “unidades de crecimiento” (GU). En general, más GU indican más crecimiento.
- Cuando el control de crecimiento genera hasta 400 GU en un plazo de 4 a 14 días, las pruebas de susceptibilidad son válidas para su interpretación. Si un tubo MGIT con medicamento arroja <100 GU, se interpreta que el organismo es susceptible. Si las GU son ≥ 100 , se considera que el organismo es resistente.

VersaTREK (Trek Diagnostics System, Thermo Fisher Scientific, Oakwood Village, OH)

- FDA aprobó su uso para el análisis de medicamentos de primera línea (RIF, INH, EMB, PZA).
- Los resultados se encuentran disponibles en aproximadamente 1 semana (3 a 13 días) desde la preparación de la prueba. Es posible que los resultados de resistencia se obtengan más rápido (mínimo de 3 días) que los resultados de susceptibilidad (mínimo de 6 días).
- El método se basa en la detección de los cambios en la presión (consumo de oxígeno debido al crecimiento bacteriano) en la parte superior del frasco sellado, arriba del caldo de cultivo.

Sensititre (Trek Diagnostics System, Thermo Fisher Scientific, Oakwood Village, OH)

- El método utiliza una placa para dilución en microcaldo de 96 pocillos para analizar medicamentos de primera y segunda línea, excepto PZA o capreomicina (CM). Brinda resultados de MIC para cada uno de los 12 medicamentos analizados (consulte la **Tabla 2**).
- La prueba debe prepararse a partir de colonias obtenidas de medios sólidos, lo que puede demorar la preparación de la prueba debido al crecimiento lento en medios sólidos. Los resultados están disponibles de 10 a 21 días después de la preparación de la prueba.
- Tradicionalmente, el complejo *M. tuberculosis* se ha analizado utilizando una sola concentración crítica de un medicamento. La utilidad de los resultados de MIC para el manejo clínico de pacientes con TB requiere mayor investigación. Consulte la sección: **MIC: cuándo pedirla y cómo interpretarla.**

Prueba de farmacosusceptibilidad mediante observación microscópica (MODS) (Hardy Diagnostics, Santa Maria, CA)

- MODS se considera una prueba rápida (caldo 7H9) para la detección del complejo *M. tuberculosis* y la farmacoresistencia a la INH y a la RIF en muestras de esputo procesadas con NALC-NaOH.
- El tiempo de retorno promedio es de 7 días. Los informes válidos pueden generarse en un plazo de 5 a 21 días después de la inoculación de las placas con medicamentos (formato de 24 pocillos).
- La prueba se basa en la visualización de la morfología de cordones del complejo *M. tuberculosis* en un medio líquido, que se reconoce utilizando un microscopio invertido.

Confirmación de resultados

Cuando se obtienen los resultados de las pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento, se deben verificar los resultados de farmacorresistencia para descartar la contaminación con otras bacterias que no son BAAR o un cultivo mixto con NTM. Esto es especialmente importante cuando se utilizan medios líquidos.

- En resultados de farmacorresistencia que se obtuvieron mediante un sistema en líquido, es probable que un tubo con medicamento contaminado muestre una turbidez homogénea. El examen de una baciloscopia realizada de un tubo o frasco con medicamento debe demostrar la presencia de BAAR con una morfología compatible con el complejo *M. tuberculosis* y la ausencia de bacterias no BAAR o NTM. Realizar un subcultivo a partir de medios de pruebas de susceptibilidad en una placa 7H10 y una observación mediante microscopio de las colonias en unos días puede resultar útil para descartar la presencia de NTM.
- La realización de pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento de un cultivo puro que no muestre evidencias de crecimiento en medios no selectivos (p. ej., placa de agar sangre) no es suficiente para descartar la contaminación, que puede producirse durante la preparación de las pruebas de susceptibilidad.
- Si el cultivo original no es puro, se recomienda el uso de métodos moleculares para detectar las mutaciones de farmacorresistencia.
- Cuando el paciente no presenta factores de riesgo para la farmacorresistencia, el médico tratante debe comunicarse con el programa de salud pública y el laboratorio para confirmar los resultados de resistencia, asegurarse de que se haya descartado el riesgo de contaminación o de un cultivo mixto y discutir sobre otras fuentes de posibles resultados erróneos.

Escenario clínico:

Se informó que un paciente nacido en los EE. UU. con un primer episodio de TB positiva diagnosticado mediante cultivo presenta resistencia a la INH, la RIF y la PZA. El médico se sorprende con este resultado y confirma que no existen factores de riesgo para la farmacorresistencia. El paciente ha mejorado clínicamente después de 4 semanas de tratamiento de la TB de primera línea. El médico se comunica con el laboratorio para confirmar los resultados. Una baciloscopia del crecimiento de MGIT con medicamentos revela una morfología mixta. Las pruebas moleculares muestran el complejo *M. tuberculosis*, pero ninguna mutación que indique farmacorresistencia. Otras pruebas indican la presencia de NTM y complejo *M. tuberculosis* en los cultivos de pruebas de susceptibilidad. El paciente continúa mejorando con el tratamiento de la TB de primera línea.

Fiabilidad de los resultados de las pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento

- Fiabilidad de las pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento por medicamento
 - Fiable: INH, RIF, fluoroquinolonas, amikacina (AK), CM, kanamicina (KM).
 - Menos fiable o sin datos: EMB (con más frecuencia las pruebas son susceptibles mediante MGIT 960 en comparación con la proporción de agar), PZA (con más frecuencia la resistencia tiende a ser falsa), SM, medicamentos orales de segunda línea, medicamentos de tercera línea.
 - No se han establecido totalmente las concentraciones críticas para los medicamentos de tercera línea y para algunos medicamentos de segunda línea.

Concentración crítica y concentración mínima inhibitoria (MIC) y sus significados

Concentraciones críticas

Por lo general, las pruebas de susceptibilidad en el laboratorio de micobacteriología se realizan utilizando una sola concentración de un medicamento: la **concentración crítica**, que brinda una interpretación categórica (susceptible o resistente).

- La **concentración crítica** es el nivel del medicamento que inhibe el 95% de las cepas de TB de tipo salvaje, pero que no suprime el crecimiento de cepas que son resistentes al medicamento (sobre la base del fracaso del tratamiento clínico).

Una **concentración crítica no es una concentración mínima inhibitoria (MIC)**; sin embargo, la MIC de los microorganismos susceptibles en una concentración crítica debe tener una MIC menor que la concentración crítica; asimismo, los resistentes deben tener una MIC mayor que la concentración crítica. Consulte la sección: **MIC: cuándo pedirla y cómo interpretarla**.

- La concentración crítica utilizada para un medicamento específico puede variar según las pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento (consulte la Tabla 2). Si bien las concentraciones críticas se eligen para brindar resultados equivalentes a través de los distintos métodos, resulta difícil alcanzar una equivalencia absoluta y es posible que se observe cierta discordancia.
- Es posible que se observe discordancia dentro del mismo método, especialmente cuando la MIC de una cepa está cerca de la concentración crítica. La reproducibilidad de las pruebas de estas cepas tiende a ser deficiente.
- Resistencia de alto y bajo nivel
 - Algunos medicamentos, como la INH, se analizan periódicamente en más de una concentración. Algunos expertos utilizan estos resultados para seleccionar una dosis más alta del medicamento cuando los resultados arrojan resistencia en la concentración más baja y susceptibilidad en la concentración más alta. La dosis más alta puede alcanzar concentraciones *in vivo* lo suficientemente altas como para superar la resistencia en la concentración más baja.
- La **Tabla 2** muestra las concentraciones críticas para los métodos más utilizados de pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento. También muestra la concentración máxima normal en suero para las dosis estándares de medicamentos antimicobacterianos. La relevancia clínica de la relación entre la susceptibilidad *in vitro* en una concentración crítica determinada y la concentración máxima normal puede suponer una farmacodinamia compleja, que incluye el mecanismo de acción del medicamento, la penetración del medicamento en el sitio de la infección, si las micobacterias están en un estado activo o latente y el metabolismo del medicamento en el paciente.

TABLA 2.

Concentraciones críticas de agentes antimicobacterianos mediante sistemas en caldo o métodos de proporciones de agar

Medicamento	Concentración máxima normal en suero para dosis estándar* (mcg/ml)	MGIT 960 bajo/alto	VersaTREK bajo/alto	Agar 7H10 bajo/alto	Agar 7H11 bajo/alto	Sensititre (rango de concentraciones probadas)
Medicamentos de primera línea						
• Isoniacida	3-6	0.1/0.4	0.1/0.4	0.2/1	0.2/1	0.03-4
• Rifampicina	8-24	1	1	1	1	0.12-16
• Pirazinamida	20-60	100	300	NR	NR	ND
• Etambutol	2-6	5	5/8	5/10	7.5	0.5-32
Agentes inyectables						
• Estreptomina	35-45	1/4	ND	2/10	2/10	0.25-32
• Capreomicina	35-45	2.5 o 3	ND	10	10	ND
• Amikacina	35-45	1 o 1.5	ND	4	ND	0.12-16
• Kanamicina	35-45	2.5	ND	5	6	0.6-8
Fluoroquinolonas						
• Levofloxacina	8-12	1.5	ND	1	ND	ND
• Moxifloxacina	3-5	0.25	ND	0.5	0.5	0.06-8
• Ofloxacina		2	ND	2	2	0.25-32
Agentes orales de segunda línea						
• Cicloserina	20-35	NR	NR		60**	2-256
• Etionamida	1-5	5	ND	5	10	0.3-40
• Ácido paraaminosalicilato	20-60	ND	ND	2	8	0.5-64
Otros agentes						
• Rifabutina	0.3-0.9	0.5	ND	0.5	0.5	0.12-16
• Linezolid	12-26	1	ND	ND	ND	ND
• Clofazimina	0.5-2.0	ND	ND	ND	0.25**	ND
• Bedaquilina***		ND	ND	0.008-2	0.008-2	ND

* En esta tabla se proporcionan concentraciones séricas de medicamentos para su comparación con la concentración crítica. Esta información no sustituye el monitoreo terapéutico de medicamentos.

** Fuente: Comunicación personal con National Jewish Health.

*** Prueba MIC de bedaquilina disponible en los CDC.

NR: no recomendado. ND: no disponible. MGIT es una marca comercial de Becton, Dickinson and Company. VersaTREK y Sensititre son marcas comerciales de TREK Diagnostic Systems.

MIC: cuándo pedirla y cómo interpretarla

La diferencia entre las pruebas de concentración mínima inhibitoria y las pruebas que utilizan una concentración crítica es que el organismo se analiza en una serie de concentraciones de medicamentos, por lo general una serie de diluciones dobles, y el resultado es la concentración más baja que inhibe el crecimiento de la bacteria. Si bien las pruebas que utilizan la concentración crítica son suficientes en la mayoría de los casos, existen situaciones con diversos medicamentos, como las que se describen a continuación, en las que las MIC pueden resultar útiles para orientar el manejo de casos difíciles. Sin embargo, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) no ha recomendado ninguna interpretación categórica (susceptible o resistente) para los resultados de MIC para el complejo *M. tuberculosis*.

Situaciones en las que las MIC pueden resultar útiles para el manejo de casos:

- Resistencia a la fluoroquinolona**
 Cuando se descubre resistencia a la fluoroquinolona por concentración crítica o por pruebas moleculares, una MIC, por lo general, para MFX, puede ayudar a determinar si un aumento de la dosis puede beneficiar al paciente. Si bien la evidencia publicada que apoya este enfoque es mínima, **algunos expertos en TB-MDR usan MFX de “dosis alta” a 600 mg u 800 mg por día para pacientes con MIC de MFX de 1 o 2 mcg/ml.**
- Resistencia a inyectables**
 En casos de resistencia extrema, obtener una MIC para un medicamento inyectable que presenta resistencia en la concentración crítica puede resultar útil para determinar si es probable que una dosis superior beneficie al paciente. **Pueden alcanzarse niveles máximos altos con dosis intermitentes altas (p. ej., 25 mg/kg, entre 2 y 3 veces por semana), y algunos expertos en TB-MDR usarían este esquema de dosificación si lograra alcanzar un nivel máximo entre 5 y 8 veces más alto que la MIC.**
- Bedaquilina (BDQ)**
 La BDQ se analiza mediante la determinación de una MIC. Las pruebas se encuentran disponibles en los CDC mediante envío de los aislados a los laboratorios de salud pública estatales.

Escenario clínico:

Un paciente con presunta TB-MDR se trata con un esquema empírico contra la TB-MDR de PZA, AK, moxifloxacin (MFX), CS y etionamida (ETA). Los resultados del aislado del paciente posteriormente muestran que es resistente a INH, RIF, EMB y MFX en concentraciones críticas estándares para estos medicamentos. La MFX se aumenta a 600 mg diarios, y se solicitan pruebas de MIC para MFX, a fin de determinar si debe continuarse o interrumpirse el uso de MFX a esta dosis más alta. El resultado de la MIC para MFX es de 1.0 mcg/ml (dentro del rango en el que algunos expertos usarían una dosis alta de MFX). Se continúa el uso de MFX a 600 mg.

Métodos moleculares para la detección del ADN del complejo *M. tuberculosis* y mutaciones de farmacorresistencia

Las pruebas moleculares que pueden realizarse directamente en las muestras clínicas sin la necesidad del crecimiento en cultivo han reducido considerablemente el tiempo en la detección del complejo *M. tuberculosis* y la farmacorresistencia. Los **CDC recomiendan el uso rutinario de estas pruebas en pacientes en quienes se sospecha un diagnóstico de TB**. El uso de estas pruebas puede reducir drásticamente el tiempo de diagnóstico de TB y TB-MDR de semanas a horas.

Es importante que los médicos clínicos que interpretan las pruebas moleculares de farmacorresistencia conozcan las ventajas y limitaciones de estas pruebas. Existen **dos tipos principales de pruebas moleculares que se describen a continuación: pruebas de secuenciaciones y no de secuenciaciones (o basadas en sondas)**. La principal diferencia es que las pruebas basadas en sondas solo pueden determinar si hay una mutación presente en el gen. Por lo general, no pueden identificar mutaciones específicas (para conocer algunas excepciones, consulte la sección: **Pruebas de sonda lineal**). Por el contrario, las pruebas que utilizan la secuenciación sí identifican mutaciones específicas, y los resultados de estas pruebas revelan más información y pueden predecir aún mejor la farmacorresistencia. Por este motivo, en los Estados Unidos, **los CDC y Association of Public Health Laboratories (APHL) recomiendan confirmar el resultado de resistencia arrojado por una prueba basada en sondas no específica mediante una prueba de secuenciación**.

La indicación de uso de las pruebas moleculares para detectar la farmacorresistencia se encuentra en el **Capítulo 2, Diagnóstico**.

Detección molecular del complejo *M. tuberculosis*

La prueba directa de amplificación *M. tuberculosis* (MTD; Hologic [antes Gen-Probe], San Diego, CA) fue la primera prueba molecular aprobada por la FDA (1995) para analizar muestras concentradas con el fin de identificar el complejo *M. tuberculosis*. Aún se encuentra disponible en algunos laboratorios y puede utilizarse para analizar muestras de baciloscopías positiva y negativa. Sin embargo, no puede identificar la farmacorresistencia. Los porcentajes de sensibilidad y especificidad para muestras de baciloscopía positiva son 96.9% y 100%, respectivamente; y para muestras de baciloscopía negativa son 72% y 99.3%, respectivamente.

La **prueba GeneXpert MTB/RIF** fue la segunda prueba aprobada por la FDA (2013) para analizar muestras de esputo crudas o concentradas de baciloscopías positiva o negativa con el fin de detectar *M. tuberculosis*. La prueba detecta el complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a la RIF mediante PCR en tiempo real con cinco sondas moleculares beacon (A-E) que cubren la región que determina la resistencia a la RIF de *rpoB*. La prueba no cuenta con una sonda que detecte específicamente *M. tuberculosis*, sino que la detección de *M. tuberculosis* se basa en la producción de señal de fluorescencia de, al menos, dos de las cinco sondas. Datos recientes de los Estados Unidos presentados en *MMWR* (27/02/2015) muestran que la sensibilidad para la detección del complejo *M. tuberculosis* en muestras de baciloscopía positiva mediante una sola prueba Xpert MTB/RIF es de aproximadamente el 97% y en muestras de baciloscopía negativa es del 55%.

Para obtener más información sobre la prueba Xpert MTB/RIF para la identificación de farmacorresistencia, consulte la sección: **Pruebas moleculares para detectar farmacorresistencia**.

Métodos no aprobados por la FDA: Existen pruebas desarrolladas en laboratorio para la detección del complejo *M. tuberculosis* mediante PCR en tiempo real que se realizan en laboratorios comerciales o laboratorios de salud pública. Los médicos clínicos pueden solicitar a los laboratorios que brinden resultados de rendimiento para evaluar los resultados de dichas pruebas.

Genes asociados con la farmacorresistencia

La Tabla 3 brinda un resumen de los genes asociados con la farmacorresistencia y las mutaciones predominantes encontradas en los aislados clínicos.

- Si bien se han identificado los principales genes asociados con la farmacorresistencia, la comprensión de la farmacorresistencia a nivel genético continúa siendo variable e incompleta. Por lo tanto, no se puede alcanzar un 100% de sensibilidad para detectar toda la farmacorresistencia actualmente.
- Asimismo, hay mutaciones que no se traducen como resistencia *in vitro* o que están asociadas con susceptibilidad impredecible mediante métodos basados en el crecimiento. La especificidad para la detección de resistencia mediante los métodos moleculares para ciertos medicamentos no es del 100% (utilizando pruebas basadas en el crecimiento como el estándar de referencia).

TABLA 3.

Genes y mutaciones asociados con la farmacorresistencia en *M. tuberculosis*

Agente antimicrobiano	Gen	Sensibilidad	Especificidad	Mutaciones* seleccionadas y comentarios	
Isoniacida (INH)	<i>katG</i>	86.0	99.1	315Thr(ACC)	La mutación más frecuente, asociada con resistencia a la INH de nivel elevado. Algunas otras mutaciones en codón 315: Thr(ACA), Asn(AAC), Ile(ATC), Thr(ACT), Gly(GGC)
	Promotor <i>inhA</i>			-15T	Suele relacionarse con una resistencia a la INH de nivel bajo y resistencia a la etionamida (ETA). Algunas otras mutaciones: -8C, -8A, -8G, -9T, -16G, -17T
	<i>fabG1</i>			203 Leu(CTA)	Actúa con la región adyacente como promotor para aumentar y regular la expresión de <i>inhA</i> .
	Promotor <i>ahpC</i>	4.5	100	-54A	Asociado con resistencia a la INH. Algunas otras mutaciones: -48T, -51T, -52A, -52T
Rifampicina (RIF)	<i>rpoB</i>	97.1	97.4	531 Leu(TTG)	Mutación más frecuentemente observada con TB-MDR. Asociada con resistencia a la RIF y la RFB. Detectable por HAIN, mutación identificada. Detectable mediante Sonda E de Xpert MTB/RIF, mutación no identificada**
				526Tyr(TAC) 526 Asp(GAC)	Asociada con resistencia a la RIF y la RFB. Detectable por HAIN, mutación identificada. Detectable mediante Sonda D de Xpert MTB/RIF, mutación no identificada**
				516 Val(GTC)	Suele asociarse con resistencia a la RIF, pero mantiene la susceptibilidad a RFB. Detectable por HAIN, mutación identificada. Detectable mediante Sonda B de Xpert MTB/RIF, mutación no identificada**
				Mutación silenciosa: 514 Phe(TTT)	Mutación silenciosa más frecuente. No asociada con resistencia a la RIF. Detectable por HAIN, WT3 ausente, mutación no identificada** Detectable mediante Sonda B de Xpert MTB/RIF, mutación no identificada**. Incorrectamente informada como "Resistencia a la RIF detectada"
				Mutaciones "controvertidas"***	511 Pro(CCG), 516 Tyr(TAC), 526 Asn(AAC), 526 Leu(CTC), 526 Ser(AGC), 533 Pro(CCG), 572 Phe(TTC)
Etambutol (EMB)	<i>embB</i>	78.8	94.3	306Val(GTG)	La mutación más frecuente asociada con la resistencia al EMB. Detectable por HAIN, mutación identificada. Algunas otras mutaciones en codón 306: Leu(CTG), Ile(ATA), Thr(ACG), Ile(ATT), Ile(ATC), Leu(TTG). No todas las mutaciones en <i>embB</i> están asociadas con resistencia al EMB.

Notas al pie de la tabla:

* Consulte la Figura 4 para obtener información sobre la comprensión de los informes de mutaciones.

** Identificado o no identificado hace referencia a si la prueba incluirá la mutación específica en el resultado informado. Para obtener más información, consulte la sección: **Pruebas basadas en sondas**.

*** Las mutaciones "controvertidas" son mutaciones en el gen *rpoB* que están asociadas con resultados de susceptibilidad variables en pruebas basadas en el crecimiento, pero que tienen importancia clínica, según se ha informado en la literatura. Las pruebas MIC podrían justificarse. Para obtener más explicaciones, consulte la sección: **Dificultades en la interpretación de resultados de pruebas moleculares**.

Agente antimicrobiano	Gen	Sensibilidad	Especificidad	Mutaciones* seleccionadas y comentarios	
Pirazinamida (PZA)	<i>pncA</i>	86.0	95.9	No hay mutaciones predominantes	Distribuido ampliamente en todo el gen y el promotor. No todas las mutaciones están asociadas con resistencia a la PZA.
Fluoroquinolonas Moxifloxacina (MFX) Levofloxacina (LFX) Ofloxacina (OFLX)	<i>gyrA</i>	79.0	99.6	94 Gly(GGC)	La mutación más frecuente, suele ser MFX MIC >1. La MFX todavía podría contribuir a la terapia, si MIC ≤2 µg/ml; podría requerirse un aumento en la dosis de MFX. Detectable por HAIN, mutación identificada. Algunas otras mutaciones en codón 94: Tyr(TAC), His(CAC), GCC(Ala), AAC(Asn) Algunas otras mutaciones: 91 Pro(CCG); 88 Ala(GCC), 88 Cys(TGC)
				90 Val(GTG)	Una mutación frecuente. Frecuentemente, MFX MIC ≤1. La MFX todavía podría contribuir a la terapia. Detectable por HAIN, mutación identificada.
Amikacina (AK)	<i>rrs</i>	90.9	98.4	1401G	Mutación más común; asociada con resistencia a la AK. Detectable por HAIN, mutación identificada.
				1402T	Con frecuencia, no se asocia con la resistencia a la AK.
				1484T	Asociado con resistencia a la AK. Detectable por HAIN, mutación identificada.
Capreomicina (CM)	<i>rrs</i>	55.2	91.0	1401G	Mutación más común; asociada frecuentemente con resistencia a la CM. Detectable por HAIN, mutación identificada.
				1402T	Asociada con la resistencia a la CM.
				1484T	Asociada con la resistencia a la CM. Detectable por HAIN, mutación identificada.
	<i>tlyA</i>			No hay mutaciones predominantes Las mutaciones están ampliamente distribuidas por todo el gen. Algunas mutaciones están altamente relacionadas con resistencia a la CM: GGG196GAG, inserción de GC en el nucleótido 202, inserción de GT en el nucleótido 755	
Kanamicina (KM)	<i>rrs</i>	86.7	99.6	1401G	Mutación más común; asociada con resistencia a la KM. Detectable por HAIN, mutación identificada.
				1402T	Asociada con la resistencia a la KM.
				1484T	Asociada con la resistencia a la KM. Detectable por HAIN, mutación identificada.
	Promotor <i>eis</i>			-10A Altamente asociada con la resistencia a la KM. Algunas otras mutaciones: -14T, -37T	
Bedaquilina (BDQ)	<i>atpE</i>				Las mutaciones en el anillo C del complejo ATP sintasa podrían estar relacionadas con resistencia a la BDQ. Por el momento, solo se han observado en cepas resistentes inducidas por laboratorio.

Tabla adaptada con modificación de: Lin SY, Desmond EP. Molecular diagnosis of tuberculosis and drug resistance. *Clin Lab Med.* 2014;34(2):297-314.

Sensibilidad y datos de especificidad de: <http://www.cdc.gov/tb/topic/Laboratory/MDDRUsersGuide.pdf> y Lin, et al. Pyrosequencing for rapid detection of extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in clinical isolates and clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2014;52(2):475-482.

Pruebas moleculares para detectar la farmacorresistencia

Existen diversos tipos de pruebas moleculares para detectar la farmacorresistencia. Estas pruebas presentan distintos métodos, ventajas y disponibilidades. Consulte la Tabla 4 para ver una comparación de las pruebas moleculares actuales y obtener más detalles en el texto que aparece a continuación.

TABLA 4.

Métodos moleculares actuales para la detección de farmacorresistencia en el complejo *M. tuberculosis*

	Cepheid Xpert MTB/RIF	HAIN MTBDRplus y MTBDRsl	Pirosecuenciación^a (Desarrollado en laboratorio, pruebas no comerciales)	Tecnologías de secuenciación de Sanger^a (Desarrollado en laboratorio, pruebas no comerciales)
Metodología	PCR en tiempo real Sondas moleculares beacon	PCR Sondas lineales	PCR Pirosecuenciación	PCR Tecnologías de secuenciación de Sanger
Tipos de muestras	<ul style="list-style-type: none"> Muestra clínica Muestra concentrada^b 	<ul style="list-style-type: none"> Muestra concentrada^b Cultivo 	<ul style="list-style-type: none"> Muestra concentrada^b Cultivo 	<ul style="list-style-type: none"> Muestra concentrada^b Cultivo
Tiempo de la prueba	2.5 h	6-7 h	5-6 h	1 a 2 días
Medicamentos probados	RIF	INH, RIF (MDRTB ^{plus}) EMB, FQ, AK, CM, KM (MTBDRs)	INH, RIF, EMB, FQ, AK, CM, KM Otros medicamentos posibles	INH, RIF, EMB, FQ, AK, CM, KM, PZA Otros medicamentos posibles
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> Mutación detectada o no detectada. No se suministraron secuencias. 	<ul style="list-style-type: none"> Mutación detectada o no detectada. Se suministraron secuencias de algunas mutaciones frecuentes. 	Se suministraron secuencias.	Se suministraron secuencias.
Limitaciones de la metodología	<ul style="list-style-type: none"> Es difícil detectar una población resistente y susceptible combinada. Las mutaciones silenciosas y las mutaciones que no confieren resistencia llevan a una falsa interpretación de resistencia. 	<ul style="list-style-type: none"> Es difícil detectar una población resistente y susceptible combinada. Las mutaciones silenciosas y las mutaciones que no confieren resistencia llevan a una falsa interpretación de resistencia. 	<ul style="list-style-type: none"> Puede detectarse una población mixta, pero la sensibilidad no se ha caracterizado bien. No es apropiado para la detección de mutaciones diseminadas por todo el gen (p. ej., <i>pncA</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> Puede detectarse una población mixta, pero la sensibilidad no se ha caracterizado bien.
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> Poco tiempo de manipulación Fácil de realizar Fácil de implementar Capacidad de atención en el sitio 	Bajo costo de equipos	<ul style="list-style-type: none"> Los usuarios podrían evaluar la asociación de una mutación con resistencia. Aplicabilidad bastante amplia. Es posible detectar población mixta. 	<ul style="list-style-type: none"> Los usuarios podrían evaluar la asociación de una mutación con resistencia. Amplia aplicabilidad. Es posible detectar población mixta.
Disponibilidad	Autorizado por la FDA; ampliamente disponible en laboratorios clínicos y de salud pública.	No está autorizado por la FDA para su uso en los EE. UU. Disponible internacionalmente y en laboratorios de referencia selectos en los EE. UU.	Prueba desarrollada en varios laboratorios de salud pública, incluido California (requiere aprobación: grace.lin@cdph.ca.gov o ed.desmond@cdph.ca.gov), estado de Nueva York (limitada a NY; tlab@wadsworth.org) y otros.	Disponible a través del servicio de detección molecular de farmacorresistencia (MDDR) de los CDC (también se utiliza pirosecuenciación). Requiere aprobación: TBLab@cdc.gov

a. Las pruebas que usan pirosecuenciación o tecnologías de secuenciación de Sanger son pruebas desarrolladas en laboratorio. Las características de desempeño pueden variar. Los laboratorios pueden validar sus propias pruebas para el análisis de muestras a partir de muestras no respiratorias. Consulte con su laboratorio.

b. Son aptas las muestras clínicas concentradas con NALC-NaOH. Pueden analizarse muestras con baciloscopías negativas, pero la sensibilidad es menor que para las muestras con baciloscopías positivas.

Tabla adaptada con modificación, de Lin SY, Desmond EP. Molecular diagnosis of tuberculosis and drug resistance. *Clin Lab Med.* 2014;34(2):297-314.

Pruebas basadas en sondas

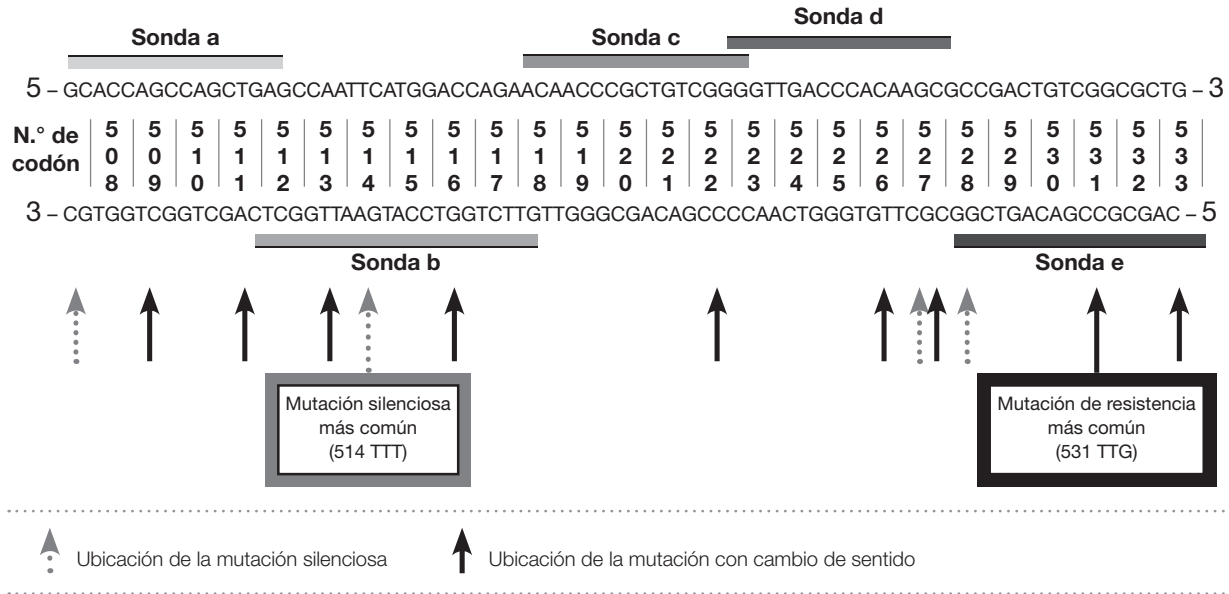
Prueba molecular beacon

- **Xpert MTB/RIF** (Cepheid, Sunnyvale, CA) detecta el complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a la RIF mediante PCR en tiempo real con cinco sondas moleculares beacon (A-E) que cubren la región que determina la resistencia a la RIF de *rpoB* (consulte la Figura 3).
 - Cuenta con la aprobación de la FDA para analizar muestras de esputo de baciloscopías positiva o negativa. El sistema es fácil de operar, y los resultados se obtienen en aproximadamente 2.5 horas.
 - La sensibilidad y la especificidad de detección de resistencia a la RIF son del 95% y 98%, respectivamente (según un metaanálisis de 2014 realizado por Steingart, et al., en el que la mayoría de los datos provenían de países de ingresos bajos y medios).
 - La prueba Xpert MTB/RIF detecta la presencia o ausencia de mutaciones en la región principal de 81 pares de bases de *rpoB*. Cuando se detectan mutaciones, la prueba emite informes que indican que “se detectó resistencia a la RIF”. Algunas mutaciones en el gen *rpoB* no confieren resistencia a la RIF *in vitro* (mutaciones silenciosas o neutras). Los CDC y APHL recomiendan confirmar las mutaciones de *rpoB* con un método de secuenciación.
 - Una mutación silenciosa frecuente, 514Phe(TTT), puede detectarse mediante la sonda B. Si bien la prevalencia de esta mutación silenciosa no se ha investigado exhaustivamente, datos del Departamento de Salud Pública de California muestran una frecuencia del 16.9% (26 de 154). [Del total de 1,538 muestras secuenciadas, de las 154 que presentaban mutaciones de *rpoB*, 26 tenían esta mutación silenciosa (datos no publicados)]. Estos datos sugieren un valor predictivo positivo menor de mutaciones de *rpoB* detectadas mediante Xpert y otras pruebas no de secuenciaciones para identificar la resistencia a la RIF en un área con baja prevalencia de resistencia a la RIF.
- Especialmente en pacientes en quienes no se sospecha TB o TB farmacorresistente, es posible que los médicos clínicos quieran discutir los resultados de Xpert MTB/RIF con el laboratorio que realizó el ensayo para obtener más información. Un resultado de resistencia obtenido mediante Sonda B puede indicar una mutación silenciosa (algunas mutaciones que confieren resistencia también pueden detectarse mediante Sonda B). Se deben interpretar con precaución los valores elevados de ciclo umbral (Ct) que corresponden a cantidades más pequeñas de ADN micobacteriano o mutaciones detectadas mediante múltiples sondas (que son poco frecuentes).

Para obtener más información, consulte la sección: **Dificultades en la interpretación de resultados de pruebas moleculares.**

FIGURA 4.

Ubicaciones de mutaciones comunes en la región que determina la resistencia del *rpoB* y la cobertura de las sondas de Xpert MTB/RIF. (Figura adaptada del inserto del empaque de GeneXpert MTB/RIF, Cepheid. 300-7904 Rev. A, junio de 2009)



Pruebas de sonda lineal

- La prueba de sonda lineal consta de 3 pasos:
 - Amplificación mediante PCR convencional.
 - Hibridación inversa de amplicones en sondas inmovilizadas en una tira reactiva.
 - Detección por colorimetría para la visualización de bandas.
- **Hain MTBDRplus** (Hain Lifescience, Nehren, Alemania) detecta e identifica las mutaciones más frecuentes asociadas con farmacoresistencia a la INH (*katG* e *inhA*) y a la RIF (*rpoB*).
- **Hain MTBDRsl** (Hain Lifescience, Nehren, Alemania) detecta e identifica las mutaciones más frecuentes asociadas con fluoroquinolonas (*gyrA*), medicamentos inyectables (*rrs*) y el EMB (*embB*).
- **INNO-LiPA** (Fujirebio, Gante, Bélgica) detecta e identifica las mutaciones de *rpoB* más frecuentes asociadas con resistencia a la RIF.
- Cuando la detección de las mutaciones se determina por la falta de bandas (H37Rv) tipo salvaje, lo que indica la presencia de una mutación no identificada, se recomienda utilizar un método de secuenciación para confirmar esas mutaciones.

TABLA 5.

Interpretación de la prueba de sonda lineal

Patrón de bandas de sonda lineal	Interpretación/comentarios
Presencia de todas las bandas de tipo salvaje con ausencia de todas las bandas mutantes.	<ul style="list-style-type: none"> No hay mutaciones en el segmento de ADN objetivo. Esto sugiere susceptibilidad al medicamento.
Ausencia de, al menos, una banda de tipo salvaje y presencia de una de las bandas mutantes.	<ul style="list-style-type: none"> Hay una mutación específica y se identifica su secuencia. Se predice farmacorresistencia.
Ausencia de, al menos, una banda de tipo salvaje, pero ninguna de las bandas mutantes está presente.	<ul style="list-style-type: none"> Hay una mutación, pero no corresponde a una de las mutaciones frecuentes. No se obtiene la identidad de la mutación. Es probable que esté asociado con farmacorresistencia, pero no pueden descartarse las mutaciones silenciosas u otras mutaciones que no confieren resistencia.
Presencia de todas las bandas de tipo salvaje y presencia de una de las bandas mutantes.	<ul style="list-style-type: none"> Es posible que se trate de una población mixta o una infección mixta con dos cepas diferentes, una cepa de tipo salvaje o una cepa farmacorresistente. La intensidad variable de la banda puede dificultar la interpretación de este escenario. Se recomienda repetir la prueba o confirmar mediante un método de secuenciación, o postergar la interpretación hasta obtener los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

(La tabla se adaptó con modificaciones a partir de Lin SY, Desmond EP. Molecular diagnosis of tuberculosis and drug resistance. *Clin Lab Med.* 2014;34(2):297-314.)

Pruebas de secuenciaciones

Una prueba de secuenciación no solo detecta la presencia o ausencia de mutaciones, sino que también suministra la identidad de una mutación. Esto permite al usuario identificar si una mutación confiere resistencia *in vitro*. Asimismo, mutaciones específicas pueden utilizarse para predecir un rango de MIC.

- Pirosecuenciación (PSQ)** es un método de secuenciación en tiempo real que determina la secuencia de un segmento de nucleótidos y es capaz de detectar cualquier mutación dentro de la longitud objetivo y suministrar la identidad de la mutación. No es adecuada para detectar mutaciones ampliamente diseminadas en todo el gen, como las mutaciones de *pncA* asociadas con resistencia a la PZA. Una prueba de PSQ bien diseñado presenta sensibilidad suficiente para detectar mutaciones en muestras concentradas.
- Secuenciación de Sanger** es el estándar de referencia de secuenciación que utiliza tecnología de terminador marcado por tinción. Es capaz de secuenciar cientos de nucleótidos. El servicio de MDDR de los CDC ofrece secuenciación que detecta mutaciones asociadas con resistencia a EMB, PZA, AK, CM, KM y fluoroquinolonas mediante secuenciación de Sanger, y a INH y RIF mediante PSQ. El servicio cuenta con un tiempo de retorno breve (1 a 2 días).

- **La secuenciación de nueva generación** puede utilizarse para realizar la **secuenciación del genoma completo** o una parte de un genoma y puede suministrar la misma información que la PSQ y la secuenciación de Sanger junto con datos sobre muchos otros genes. Sin embargo, aún no se encuentra ampliamente disponible en los laboratorios clínicos. Requiere un software sofisticado para manipular una enorme cantidad de datos y presenta un tiempo de retorno más largo. Actualmente, requiere concentraciones más altas del ADN extraído de los cultivos, por lo que no presenta la sensibilidad suficiente para el análisis de muestras directas.

Elección de pruebas moleculares

- Si hay un método de secuenciación disponible a nivel local, es el método de preferencia.
- Si Xpert MTB/RIF está disponible, puede utilizarse para la detección del complejo *M. tuberculosis* y de la resistencia a la RIF. Cuando se detecta una mutación, se recomienda utilizar un método de secuenciación para su confirmación.
- Si se sospecha resistencia a la INH, utilice un método que pueda detectar, al menos, las mutaciones más frecuentes asociadas con la INH, como *katG* y *inhA*.
- Si se detecta resistencia a la RIF, hay probabilidades de TB-MDR, y la muestra debe analizarse para detectar mutaciones asociadas con resistencia a otros medicamentos.

Dificultades en la interpretación de resultados de pruebas moleculares

Si bien las pruebas moleculares permiten un diagnóstico mucho más rápido de una posible farmacoresistencia, las nuevas tecnologías conllevan nuevas preguntas. A la hora de interpretar los resultados, pueden surgir dificultades por la manera en que se informan las pruebas, la falta de familiaridad con la terminología molecular por parte de los médicos clínicos y, más importante aún, los conocimientos en constante evolución sobre las implicancias clínicas de mutaciones específicas. La discordancia entre los resultados de las pruebas moleculares y las pruebas basadas en el crecimiento es una de las situaciones más difíciles para el médico clínico.

- **La discordancia entre los resultados de las pruebas moleculares y las pruebas basadas en el crecimiento** puede ocurrir y ser confusa. Ejemplos de esto son los aislados con ciertas mutaciones en el gen *rpoB* que pueden arrojar resultados de susceptibilidad a la rifampicina cuando se analizan mediante métodos basados en el crecimiento. Estas mutaciones se han denominado **“mutaciones controvertidas”**. La mayoría de los laboratorios que realizan pruebas de secuenciación deben poder identificar estas mutaciones en los informes de pruebas. Sin embargo, el lenguaje y los parámetros de los informes pueden variar según el laboratorio.

Se han publicado diversas series de casos clínicos que informaron **resultados desfavorables del tratamiento en pacientes con estas mutaciones controvertidas** cuando fueron tratados con una terapia estándar de primera línea. En un estudio de 2013 en el que se evaluaron muestras de dos países con carga elevada de TB farmacoresistente, las mutaciones controvertidas de *rpoB* fueron responsables de más del 10% de la resistencia a la rifampicina entre los casos de recaída y fracaso del tratamiento de primera línea.

Aún no se conoce el mejor enfoque clínico para manejar pacientes con cepas que presentan mutaciones controvertidas, y este puede depender de la presencia de otros factores, como farmacoresistencia adicional, el alcance de la enfermedad, las comorbilidades (diabetes, estado y tratamiento del VIH, etc.), las concentraciones séricas de medicamentos, la adherencia al tratamiento del paciente y el estado nutricional. Puede resultar útil la consulta con laboratorios y clínicos expertos para casos de pacientes con una mutación controvertida de *rpoB*.

Las mutaciones silenciosas y neutras (se definen en **Tipos de mutaciones**) son otras causas de discordancia entre los resultados de pruebas moleculares y pruebas basadas en el crecimiento y pueden identificarse mediante la secuenciación como fuentes de resultados de resistencia falso positivos.

Tipos de mutaciones

Mutaciones silenciosas: Alteración en la secuencia de ADN que no provoca cambios en la secuencia de aminoácidos y, por lo tanto, no se asocia con farmacorresistencia. También se las denomina mutaciones sinónimas.

- La mutación 514 TTT(Phe) en *rpoB* es la mutación silenciosa más frecuente. Se puede encontrar información sobre la contribución de esta mutación silenciosa a los resultados de resistencia a la rifampicina falso positivos en la sección: **Pruebas basadas en sondas**.

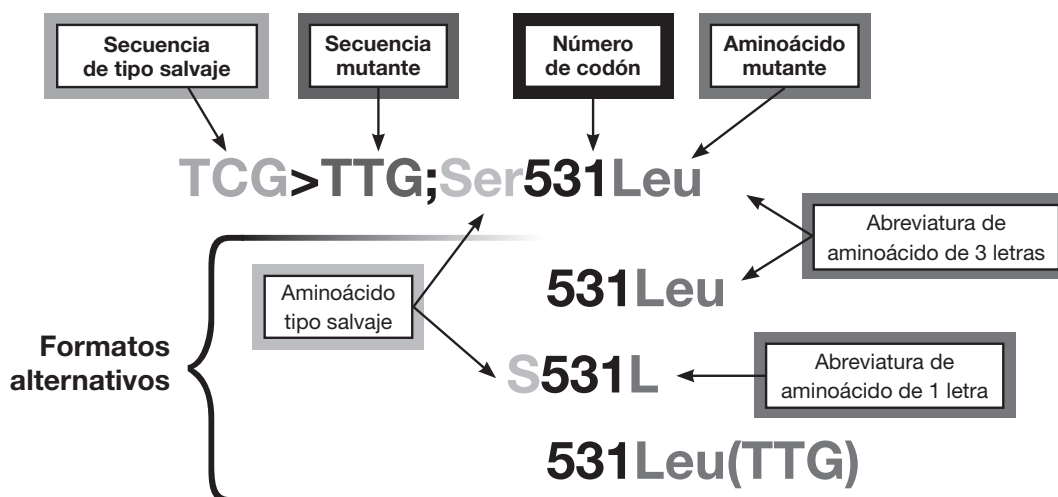
Mutaciones con cambio de sentido: Alteración en la secuencia de ADN que provoca cambios en la secuencia de aminoácidos. También se las denomina mutaciones no sinónimas.

- Pueden conferir distintos niveles de resistencia o ninguna resistencia.
- A una mutación con cambio de sentido que no tiene efecto alguno sobre los resultados de las pruebas basadas en el crecimiento también se la denomina **mutación neutra**. Las mutaciones neutras pueden estar presentes en cepas farmacosusceptibles y farmacorresistentes. Este término se utiliza en el informe del MDDR de los CDC.

- **Comprender los informes de las pruebas moleculares de secuenciaciones** puede resultar difícil. Los informes de resultados pueden elaborarse con distintos formatos, abreviaturas y sistemas de numeración. La Figura 5 muestra distintos formatos de informes basados en el ejemplo de una mutación de *rpoB* con el formato de resultados de MDDR de los CDC. Todos los informes deben indicar la ubicación (número de codón o de nucleótido) y la secuencia mutante o el aminoácido detectado. Esta información puede utilizarse para formular conclusiones adicionales sobre la probabilidad y el alcance de la resistencia (consulte la **Tabla 3: Genes y mutaciones asociados con la farmacorresistencia**).

FIGURA 5.

Guía para comprender informes de pruebas moleculares de secuenciación basados en el ejemplo de una mutación de *rpoB* con el formato de resultados del Servicio de MDDR de los CDC.



- **Tanto las pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento como las pruebas moleculares son importantes en la elaboración de los esquemas de tratamiento.** Las pruebas basadas en el crecimiento aún desempeñan una función esencial al proporcionar información adicional fundamental y analizar medicamentos para los que aún no hay pruebas moleculares disponibles.

Escenario clínico:

Una persona mayor nacida en México que reside desde hace mucho tiempo en los Estados Unidos se presenta con 3 meses de tos y una lesión cavitaria en una radiografía de tórax. No ha recibido tratamiento contra la TB anteriormente y no ha tenido contacto conocido con un caso de TB MDR. El informe de la prueba Xpert MTB/RIF realizada sobre esputo de baciloscopia positiva muestra “MTB detectada, resistencia a la RIF detectada”. Se solicita una confirmación mediante pruebas de secuenciación antes de comenzar un esquema contra la TB-MDR, dado que la probabilidad de TB-MDR es baja de acuerdo con el historial del paciente. **La prueba de secuenciación revela una mutación en 514TTT(Phe), una mutación silenciosa. Las pruebas de susceptibilidad basadas en el crecimiento confirman la susceptibilidad a la RIF.** El paciente mejora con un tratamiento estándar de primera línea.

Pruebas moleculares en muestras extrapulmonares

Las pruebas moleculares para detectar farmacorresistencia también pueden realizarse en muestras no respiratorias. Sin embargo, ninguna prueba molecular cuenta con la aprobación de la FDA para su uso en muestras no respiratorias, por lo que los distintos laboratorios deben validar las pruebas. Muchos laboratorios no cuentan con la capacidad de validar o realizar pruebas moleculares en muestras extrapulmonares. Se ha publicado el rendimiento de *Xpert MTB/RIF* para el análisis de muestras extrapulmonares (consulte la Tabla 7).

TABLA 6.

Metaanálisis de la sensibilidad y especificidad de Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de TB extrapulmonar y resistencia a la rifampicina en adultos y niños en comparación con cultivo como estándar de referencia, por tipo de muestra extrapulmonar

Tipo de muestra	N.º de estudios, n.º de muestras	Sensibilidad combinada promedio (%) (CrI* del 95% combinado)	Especificidad combinada promedio (%) (CrI* del 95% combinado)
Aspirado y tejido de nódulos linfáticos	14 estudios 849 muestras	84.9 (72–92)	92.5 (80–97)
Líquido cefalorraquídeo	16 estudios 709 muestras	79.5 (62–90)	98.6 (96–100)
Líquido pleural	17 estudios 1,385 muestras	43.7 (25–65)	98.1 (95–99)
Aspirado y lavado gástrico	12 estudios 1,258 muestras	83.8 (66–93)	98.1 (92–100)
Muestras de otros tejidos	12 estudios 699 muestras	81.2 (68–90)	98.1 (87–100)

* CrI: Intervalo de credibilidad; CrI es el equivalente bayesiano del intervalo de confianza

Adaptado de la OMS, 2013: Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Policy statement.

Los lineamientos de 2013 de la OMS recomiendan Xpert MTB/RIF como la prueba de diagnóstico inicial preferida para analizar LCR en pacientes de los que se sospecha que podrían tener meningitis tuberculosa, dada la urgencia de un diagnóstico rápido.

Pruebas moleculares en muestras fijadas en formalina

Rara vez, se obtienen solo muestras fijadas y no hay otras muestras disponibles para confirmar la TB cuando se observan BAAR u otros hallazgos patológicos consistentes con la TB. Cuando la confirmación del diagnóstico en el laboratorio es importante para los cuidados del paciente, existen laboratorios especializados que pueden extraer ADN de muestras fijadas para su análisis. El ADN extraído a veces puede usarse para realizar pruebas moleculares para farmacosuceptibilidad.

- La **Rama de Patología de Enfermedades Infecciosas de los CDC** ofrece este servicio en adición a un amplio rango de pruebas para identificar otros microbios. Las solicitudes deben venir principalmente a través de laboratorios de salud pública; se requiere aprobación de los CDC antes de enviar muestras. (<http://www.cdc.gov/ncezid/dhcpp/idpb/specimen-submission/index.html>); correo electrónico: pathology@cdc.gov

- El **Laboratorio de Micobacteriología del National Jewish Health** ofrece pruebas del complejo *M. tuberculosis*, la especiación en el complejo *M. tuberculosis* y de TB-MDR/TB-XDR en muestras fijadas en formalina, disponible los 7 días de la semana. (http://www.nationaljewish.org/getattachment/professionals/clinical-services/diagnostics/adx/ordering-tests/requisitions/myco_rec_web.pdf.aspx); correo electrónico: salfingerm@njhealth.org
- **La Sección de Diagnóstico Molecular del Centro Médico de la University of Washington** ofrece la identificación del complejo *M. tuberculosis* y NTM de muestras de tejidos, incluidas muestras fijadas. (<http://depts.washington.edu/molmicdx/mdx/tests/afbpqr.shtml>); correo electrónico: molmicdx@uw.edu

Monitoreo terapéutico de medicamentos (TDM)

Cuándo solicitar el TDM

El monitoreo terapéutico de los medicamentos se utiliza de rutina en diversas circunstancias:

- Concentraciones séricas de **aminoglucósidos/CM** especialmente en pacientes con **disfunción renal**.
- Concentraciones de **CS** a fin de minimizar el riesgo de **toxicidad en el sistema nervioso central (SNC)** y usar de manera segura la dosis óptima.
- **Mala absorción** conocida o por sospecha (p. ej., diabetes, trastornos gastrointestinales).
- **Falta de respuesta clínica esperada** o **recaída** durante la administración de medicamentos y dosis correctos, administrados mediante terapia observada directamente (DOT).
- Pacientes con **pocos medicamentos efectivos** en el esquema, a fin de optimizar el efecto de medicamentos disponibles.
- Pacientes con **interacciones con los medicamentos** posiblemente significativas, como rifamicina y antirretrovirales.
- Concentraciones de **EMB** en pacientes con **disfunción renal** significativa.

Muchos expertos en TB farmacorresistente realizan rutinariamente monitoreos de determinadas concentraciones de medicamentos antituberculosos en anticipación a la toxicidad y para realizar un aumento escalonado de la dosis del medicamento cuando sea posible.

Dónde enviar una muestra para TDM

La mayoría de los hospitales y laboratorios comerciales realizan concentraciones séricas de AK. Pocos laboratorios realizan concentraciones de medicamentos para otros medicamentos antituberculosos.

Medicamentos a los que les realizan las pruebas de monitoreo terapéutico de primera y segunda línea:

Capreomicina	Etionamida	Ácido paraaminosalicílico
Ciprofloxacina	Isoniacida	Pirazinamida
Claritromicina	Levofloxacina	Rifabutina
Clofazimina	Linezolida	Rifampicina
Cicloserina	Moxifloxacina	Rifapentina
Etambutol	Ofloxacina	Estreptomina

Laboratorios e información de contacto:

University of Florida
 idpl.pharmacy.ufl.edu/
 peloquinlab@cop.ufl.edu
 352-273-6710

National Jewish Health
 njlabs.org
 salfingerm@njhealth.org
 303-398-1422

Cómo enviar una muestra para TDM**Recolección y procesamiento de muestras para TDM**

- Se requiere un mililitro de suero (alrededor de 2 ml de sangre) por prueba. Se recomienda proporcionar cierta cantidad de suero en exceso en caso de presentarse problemas técnicos.
- Las muestras deben recolectarse después de que hayan pasado, al menos, 4-5 vidas medias desde el inicio del medicamento. En la práctica, aproximadamente una semana funciona bien en la mayoría de los casos. Puede utilizarse un tiempo menor para ajustes de dosis o programación.
- Las muestras aleatorias generalmente no son informativas.
- El paciente debe presentarse en la clínica con sus medicamentos y tener en cuenta que estará en la clínica durante 2 horas, como mínimo.

Consulte la Tabla 7 para obtener la duración de la toma de muestra. Únicamente el día que se extrae sangre puede administrarse rifabutin (RFB) una hora antes que los otros medicamentos antituberculosos, de manera que solo se requieran 2 punciones venosas.

- Observe la administración o inyección de los medicamentos y registre el horario y la fecha exactos.
- Extraiga la sangre mediante punción venosa (con la duración que se describe en la Tabla 7) y registre el tiempo exacto de la toma de sangre.
- En el caso de la SM, tenga en cuenta que el paciente también está recibiendo ampicilina.
- Etiquete las sondas con el nombre del paciente, la fecha y la hora de la toma, y el/ los medicamento/s que se analizará/n.
- La muestra debe almacenarse congelada hasta que esté listo el envío; -70°C es preferible, pero el mínimo es de -20°C .
- Para obtener instrucciones detalladas para el procesamiento y el envío de muestras para TDM, consulte:

University of Florida: idpl.pharmacy.ufl.edu

National Jewish Health: njlabs.org

Cómo interpretar los resultados del TDM

Para obtener información sobre cómo interpretar los resultados del TDM, consulte el **Capítulo 4, Tratamiento**.

TABLA 7.

Tiempo sugerido para la toma de sangre después de una dosis oral.

Nombre del medicamento	Horas necesarias para alcanzar los niveles máximos después de una dosis oral	Tiempo después de la dosis para concentraciones adicionales, si se desea*
Claritromicina	2-3 horas	
Clofazimina	2-3 horas	
Cicloserina	2 horas	6 horas
Etambutol	2-3 horas	6 horas
Etionamida	2 horas	6 horas
Isoniacida	1-2 horas	4-6 horas
Levofloxacin	2 horas	6 horas
Linezolid	2 horas	6 horas
Moxifloxacin	2 horas	6 horas
PAS	6 horas	
Pirazinamida	2 horas	6 horas
Rifabutina	3-4 horas	7 horas
Rifampicina	2 horas	6 horas
Nombre del medicamento	Horas necesarias después de finalizar la infusión/inyección para alcanzar los niveles máximos	Tiempo después de la dosis para concentraciones adicionales, si se desea*
Amikacina	1.5-2 horas (IV)	6 horas (IV o intramuscular)
Capreomicina	2 horas (intramuscular)	
Kanamicina		
Estreptomina		

*Puede obtenerse una concentración adicional para evaluar la absorción retardada o calcular la vida media para recetar en forma más precisa una dosis de medicamento y el intervalo.

Servicio nacional de genotipificación de TB

El Departamento de Salud de la Comunidad de Michigan está bajo contrato con los CDC para proporcionar servicios de genotipificación a los programas de TB en los Estados Unidos. **Los programas de TB, a través de sus laboratorios de salud pública del estado o del condado, deben enviar al laboratorio de genotipificación el aislado inicial de cada paciente con cultivo positivo de TB.**

El laboratorio de genotipificación usará tres métodos de genotipificación:

- **La espoligotipificación** (se lleva a cabo en los CDC).
- Análisis de **unidades repetitivas intercaladas de micobacterias (MIRU)** (realizado en Michigan).
- Análisis de **fragmentos de restricción de longitud polimórfica (RFLP)** basado en IS6110 (solicitud especial).
- **Secuenciación del genoma completo (WGS).**

Los análisis de espoligotipificación y MIRU son métodos de genotipificación basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los laboratorios de genotipificación analizarán todos los aislados recibidos con ambos métodos de genotipificación basados en la PCR. En ciertas circunstancias y por solicitud de los programas de TB, los aislados que tienen el mismo genotipo, tanto por el método de espoligotipificación como el de MIRU, pueden también ser analizados con RFLP. Al tener un mayor poder discriminatorio, la secuenciación del genoma completo se utiliza para determinar con mayor precisión los tipos de cepas que tienen los mismos genotipos mediante espoligotipificación y MIRU, pero que no tienen conexiones de epidemiología mediante la investigación de contacto convencional.

Los servicios de genotipificación apoyados por los CDC son gratuitos para los programas de TB.

Los **objetivos de la genotipificación universal de la TB** son:

1. Determinar la extensión y la dinámica de la transmisión en curso para enfocar intervenciones del programa en áreas y poblaciones específicas.
2. Determinar la transmisión de TB en brotes y ajustar las investigaciones de contacto.
3. Determinar la transmisión nosocomial no identificada por métodos convencionales.
4. Investigar posibles resultados de cultivos falso positivos y que los médicos clínicos puedan ser notificados rápidamente de los errores en el diagnóstico, lo que permite finalizar un tratamiento de la TB innecesario.

Estos objetivos son de particular importancia en el cuidado y la investigación de casos farmacorresistentes, y todos los programas deberían respaldar estos esfuerzos hacia la genotipificación universal.

Resumen

- La comunicación bidireccional entre el clínico y el laboratorio es crucial para garantizar la realización de las pruebas adecuadas y un tiempo de retorno óptimo.
- El manejo y la toma de muestras apropiados y adecuados garantizan los resultados de laboratorio más útiles desde el punto de vista clínico.
- Tanto las pruebas moleculares como las pruebas convencionales basadas en el crecimiento tienen funciones importantes en el diagnóstico de la tuberculosis y la farmacorresistencia.
- Una concentración crítica no es una concentración mínima inhibitoria (MIC). En algunas situaciones, puede resultar útil solicitar una determinación de MIC.
- Algunas mutaciones no ofrecen resistencia, pero podrían reflejar mutaciones silenciosas o con cambio de sentido. Para maximizar la información obtenida de las pruebas moleculares, los resultados de las pruebas moleculares basadas en sondas para farmacorresistencia que muestren resistencia deben confirmarse mediante pruebas de secuenciaciones.
- Puede observarse discordancia en los resultados de las pruebas de susceptibilidad entre laboratorios y tipos de pruebas. La discordancia puede tener múltiples causas posibles y puede ser clínicamente confusa.
- Pueden realizarse pruebas moleculares en muestras extrapulmonares y en muestras fijadas en determinados laboratorios.
- El monitoreo terapéutico de medicamentos (TDM) puede tener una función importante en el manejo de pacientes con farmacorresistencia, pero requiere atención en la toma de muestras, el manejo, la documentación y la interpretación.

Referencias

- Ando H, Miyoshi-Akiyama T, Watanabe S, Kirikae T. A silent mutation in *mabA* confers isoniazid resistance on *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol*. 2014; 91:538-547.
- Berrada ZL, Lin SY, Rodwell TC, et al. Rifabutin and rifampin resistance levels and associated *rpoB* mutations in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Forthcoming 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Availability of an assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis*, including rifampin resistant strains, and considerations for its use—United States, 2013. *MMWR*. 2013;62(41):821-824.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR*. 2009;58(01):7-10.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard—Second Edition*. CLSI document M24-A2 (ISBN 1-56238-746-4). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087
- Division of Microbiology Devices, Office of In Vitro Diagnostics and Radiological Health, Center for Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised device labeling for the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis*. *MMWR*. 2015;64(7):193.
- George PM, Mehta M, Dhariwal J, et al. Post-bronchoscopy sputum: improving the diagnostic yield in smear negative pulmonary TB. *Respir Med*. 2011;105(11):1726-1731.
- Heartland National Tuberculosis Center. A Clinician's Guide to the TB Laboratory. (Pending publication.) <http://www.heartlandntbc.org/products/>
- Lin SY, Desmond EP. Molecular diagnosis of tuberculosis and drug resistance. *Clin Lab Med*. 2014; 34(2):297-314.
- Lin SY, Desmond E, Bonato D, Gross W, Siddiqi S. Multicenter evaluation of Bactec MGIT 960 system for second-line drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol*. 2009;47:3630-3634.
- Lin SY, Rodwell TC, Victor TC, et al. Pyrosequencing for rapid detection of extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in clinical isolates and clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2014;52(2): 475-482.
- Ling D, Zwerling A, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1165-1174.
- Malekmohammad M, Marjani M, Tabarsi P, et al. Diagnostic yield of post-bronchoscopy sputum smear in pulmonary tuberculosis. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(5):369-373.
- Mase SR, Ramsay A, Ng V, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(5):485-495.
- Rodrigues C, Jani J, Shenai S, Thakkar P, Siddiqi S, Mehta A. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* against second-line drugs using the Bactec MGIT 960 system. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(12):1449-1455.
- Rusch-Gerdes S, Pfyffer GE, Casal M, Chadwick M, Siddiqi S. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J Clin Microbiol*. 2006;44:688-692.
- Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2014, Issue 1. Art. n.º: CD009593.
- TB CARE I. *International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3*. TB CARE I, The Hague, 2014.
- TREK Diagnostic Systems. Sensititre. Disponible en: http://www.trekds.com/products/sensititre/c_mycobacterium.asp. Consultado el 12 de octubre de 2015.
- Van Deun A, Aung KJ, Bola V, et al. Rifampin drug resistance tests for tuberculosis: challenging the gold standard. *J Clin Microbiol*. 2013;51(8):2633-2640.
- World Health Organization. 2013. 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.
- World Health Organization. *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. 2014.

Tratamiento

Colaborador de la 3.era edición: **CHARLES L. DALEY, MD**

Consulta con expertos	64	<i>M. tuberculosis</i> extremadamente farmacorresistente (TB-XDR)	79
Clasificación de medicamentos antituberculosos	65	Medicamentos específicos	81
Inicio de un esquema de tratamiento empírico expandido	66	Primera línea	
Esquemas de tratamiento individualizado	67	Segunda línea	
<i>Mycobacterium (M.) tuberculosis</i> monorresistente		Tercera línea	
<i>M. tuberculosis</i> polirresistente		Nuevos medicamentos: BDQ, DLM	
<i>M. tuberculosis</i> multifarmacorresistente (TB-MDR)		Administración del esquema de tratamiento	88
Duración de la terapia		Dosis escalonada (incremento gradual del medicamento)	
Selección y dosificación de medicamentos individuales: Consideraciones adicionales	75	Monitoreo terapéutico de medicamentos (TDM)	89
Resistencia cruzada		El papel de la cirugía	91
Evite los medicamentos usados anteriormente		Resultados del tratamiento	92
Considere los efectos secundarios		Referencias	93
Esquemas individuales para patrones específicos de tuberculosis MDR	77		

Con frecuencia, el manejo de la TB farmacorresistente es complicado. Incluso en las mejores circunstancias, los resultados exitosos del tratamiento son difíciles de obtener en comparación con la enfermedad farmacosusceptible.

Consulta con expertos

El tratamiento de la tuberculosis (TB) causada por organismos farmacorresistentes debe realizarlo un experto en el manejo de estos casos difíciles, o debe consultarse con dicho experto. Los esquemas de segunda línea con frecuencia presentan la mejor esperanza de cura para el paciente, y el manejo inapropiado de casos farmacorresistentes puede tener consecuencias fatales.

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

- Ayudar a diseñar el esquema de tratamiento empírico para pacientes que se presumen tienen la enfermedad farmacorresistente y, después, cooperar con el diseño del esquema de tratamiento definitivo, cuando se haya documentado farmacorresistencia.
- Ayudar a decidir si se realizará una prueba de farmacorresistencia rápida en un paciente con factores de riesgo.
- Cooperar con el manejo de las toxicidades y los ajustes de los esquemas de tratamiento cuando los medicamentos necesiten interrumpirse.
- Asistir en las decisiones acerca de cuándo el tratamiento debe o puede modificarse (Ej.: interrupción de medicamentos inyectables).
- Educar al proveedor de servicios médicos acerca de posibles reacciones adversas relacionadas con los medicamentos y sugerir estrategias de monitoreo.
- Dar orientación acerca del manejo de los contactos de casos farmacorresistentes.

Los proveedores que traten un caso confirmado o posible con TB farmacorresistente deben:

- Consultar con un experto local o regional en el tratamiento de TB farmacorresistente. La mejor manera es por medio de la comunicación escrita, ya que permite una mayor claridad en las recomendaciones después de la discusión.
- Tener fácil acceso a expertos, de tal manera que se puedan tomar decisiones de manera oportuna.
- Mantenerse en contacto con un experto y comunicarse regularmente.
- Consultar con un experto antes de hacer cambios en el esquema de tratamiento.
- Solicitar ayuda a un experto para abordar respuestas lentas y para manejar las reacciones adversas.

Consulte **Apéndice 1, Recursos expertos en TB farmacorresistente.**

Clasificación de medicamentos antituberculosos

Tradicionalmente, los medicamentos antituberculosos se clasifican en medicamentos de primera, segunda y tercera línea, que es el principal sistema que se usa en los lineamientos en los EE. UU. y en esta *Guía práctica*. Tradicionalmente, los medicamentos de primera línea son los que se utilizan como medicamentos centrales en el tratamiento de la TB farmacorosceptible. Los medicamentos de segunda línea incluyen las fluoroquinolonas,

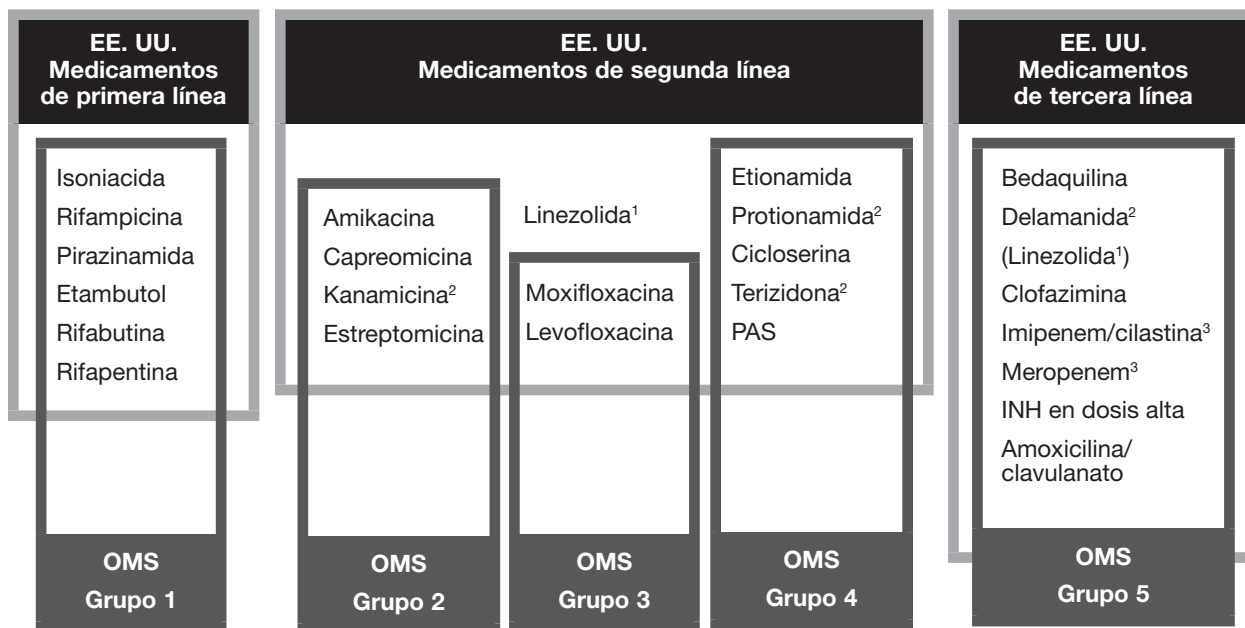
los aminoglucósidos/polipéptidos y otros medicamentos que se usan para tratar la TB multifarmacorresistente (TB-MDR). Los medicamentos de tercera línea también se usan para tratar la TB farmacorresistente, pero suelen tener menos actividad, más reacciones adversas y menos evidencia que respalde su uso en comparación con los medicamentos de primera y segunda línea.

El sistema de clasificación adoptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) divide los medicamentos en 5 grupos. El sistema de 5 grupos se basa en la eficacia, la experiencia de uso, la seguridad y la clase de medicamento. No se ha determinado el lugar que ocupan los nuevos medicamentos en este sistema. La relación entre estos dos sistemas de clasificación y los principales medicamentos antituberculosos que se utilizan actualmente a nivel mundial se muestra en la Figura 1.

El tratamiento adecuado con un esquema de segunda línea, con frecuencia, representa la mejor esperanza de cura para el paciente. Consulte a un experto cuando considere iniciar el tratamiento de la TB farmacorresistente.

FIGURA 1.

Comparación entre el sistema de clasificación estándar de los EE. UU. y el sistema de clasificación de la OMS para los medicamentos antituberculosos



1. Linezolid: Tradicionalmente, se clasifica como medicamento de tercera línea, pero en la actualidad suele usarse como agente de segunda línea en los Estados Unidos (pero se considera del Grupo 5 de la OMS).

2. Kanamicina, protionamida, terizidona y delamanida: En la actualidad, no están disponibles en los Estados Unidos.

3. Clavulanato (disponible como amoxicilina/clavulanato): Se recomienda como agente suplementario a imipenem/cilastatina y meropenem.

Inicio de un esquema de tratamiento empírico expandido

El diagnóstico molecular ha reducido en gran medida el tiempo que lleva obtener resultados de las pruebas de farmacosisceptibilidad (pruebas de susceptibilidad), lo que permite un inicio más temprano del esquema de tratamiento adecuado mientras se esperan resultados fenotípicos adicionales. No obstante, para muchos medicamentos no se encuentran disponibles pruebas moleculares precisas y debe anticiparse el riesgo de farmacoresistencia. **Es posible que deba iniciarse un tratamiento para la TB farmacoresistente incluso antes de tener los resultados de las pruebas de susceptibilidad (moleculares o basadas en el crecimiento).**

La decisión de iniciar un esquema de tratamiento empírico expandido (inclusión de medicamentos de segunda línea), antes de los resultados de las pruebas de susceptibilidad, se basará en el grado de sospecha de TB farmacoresistente y de la gravedad de la enfermedad. Si el grado de sospecha de la existencia de TB farmacoresistente es elevado (Ej.: preocupación por fracaso del tratamiento o por el tratamiento anterior, en especial si fue autoadministrado), entonces puede garantizarse la administración de un esquema de tratamiento empírico expandido. Un esquema expandido es especialmente importante en caso de TB con riesgo de vida.

A quiénes considerar para un esquema empírico expandido para la TB-MDR

- Pacientes para los cuales no está funcionando el tratamiento de la TB (Ej.: que siguen obteniendo cultivos positivos después de 4 meses de tratamiento).
- Personas que se han tratado previamente contra la TB.
- Contactos de casos con TB farmacoresistente.
- Las personas que nacieron en países o residen en instalaciones donde es frecuente la TB farmacoresistente.

Existen situaciones en las que 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 farmacosisceptibilidad.

- Esto es particularmente cierto si un esquema inapropiado podría ocasionar el aumento de riesgo de farmacoresistencia. Si quedan muy pocas opciones de tratamiento, el tratamiento definitivo podría ser la última opción de cura del paciente.
- Posponer el tratamiento hasta recibir los resultados de las pruebas de farmacosisceptibilidad es una opción apropiada solamente si el paciente no está muy enfermo y se lo puede aislar para prevenir la infección de contactos.
- Es posible que sea adecuado iniciar un esquema empírico con 4 medicamentos (de primera línea) si se completó un anterior tratamiento de primera línea para enfermedad pansensible con terapia observada directamente (DOT) bien documentada y si la sospecha principal es una recaída debido a la cepa original.

Dada la importancia de los resultados de farmacosisceptibilidad, debe hacerse todo lo posible para obtener muestras de alta calidad para los cultivos y las pruebas de susceptibilidad.

Esquema de tratamiento empírico expandido

Un esquema empírico expandido, por lo general, consiste en 4 medicamentos de primera línea (isoniacida [INH], rifampicina [RIF], etambutol [EMB], pirazinamida [PZA]) y 2 o más medicamentos adicionales. Los medicamentos adicionales que se pueden considerar incluyen:

- Una fluoroquinolona de última generación.
- Un agente inyectable que no sea estreptomina (SM); debido a la frecuencia de resistencia a la SM en el mundo, mejores alternativas pueden ser amikacina (AK) o capreomicina (CM).
- Se debe considerar el uso de linezolid (LZD), etionamida (ETA), cicloserina (CS) o paraaminosalicilato (PAS).

El uso de 4 medicamentos de primera línea estándar con el agregado de un único medicamento (una fluoroquinolona o un agente inyectable) no es un esquema empírico expandido suficiente para la TB-MDR. Cuando se sospecha de enfermedad extensa o amplia resistencia, no limite el esquema empírico solo a 6 medicamentos.

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

- antecedentes de tratamiento previo del paciente,
- el patrón de farmacorresistencia del caso fuente,
- posibles patrones de resistencia en la región de origen del paciente.

El esquema de tratamiento puede cambiarse cuando se obtienen los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

Esquemas de tratamiento individualizado

Una vez que se ha documentado la farmacorresistencia, se recomiendan los siguientes esquemas de tratamiento individualizado:

Mycobacterium (M.) tuberculosis monorresistente Resistencia aislada a la INH

La monorresistencia a la INH es una de las formas más comunes de farmacorresistencia. La OMS, la Sociedad Americana del Tórax (ATS) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomiendan **RIF, EMB y PZA ± una fluoroquinolona de última generación durante 6 a 9 meses**. Se desconoce el esquema óptimo para el tratamiento de la tuberculosis monorresistente a la INH; no obstante, se encuentran disponibles esquemas de tratamiento efectivos.

- La revisión sistemática/metaanálisis de 2009 llevada a cabo por Menzies, et al., determinó que en pacientes con TB monorresistente a la INH, mejoraron los resultados con un tratamiento de mayor duración con RIF y PZA, el uso de tratamiento diario (sin tratamiento intermitente) y con cifras más elevadas de medicamentos efectivos.
- Estudios en los Estados Unidos han informado tasas de recaída del 2 al 5% con el uso de esquemas de 3 o 4 medicamentos durante 6 meses o más. No obstante, a una gran proporción (26 a 59%) de los pacientes se les interrumpió el tratamiento o se les extendió su duración debido a reacciones adversas relacionadas con los medicamentos, por lo general, relacionadas con la PZA.
- Los resultados del tratamiento no cambiaron en función de si el aislado tenía baja o alta resistencia a la INH *in vitro*.

- El agregado de una fluoroquinolona estuvo asociado con mejores resultados en estudios de Taiwán y la República de Corea.
- En el ensayo RIFAQUIN, se informó que un esquema de 6 meses que incluyó RIF, EMB, PZA y moxifloxacin (MXF) (400 mg) todos los días durante 2 meses, seguido de dosis semanales de MXF y rifapentina (RPT) (1200 mg) en dosis altas durante 4 meses fue igual de efectivo que un esquema estándar de 6 meses en TB farmacorosceptible. Por lo tanto, el esquema de 6 meses debería ser efectivo para la TB monorresistente a la INH siempre que el aislado sea susceptible a las fluoroquinolonas.

Conclusión: En función de la evidencia actual, existen, al menos, 3 opciones de tratamiento para los pacientes con enfermedad resistente a la INH.

OPCIÓN 1: RIF, EMB y PZA (± fluoroquinolona) diariamente, administrados entre 6 y 9 meses según la respuesta microbiológica, clínica y radiográfica al tratamiento

- 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 cura con este esquema, no es necesario continuar con INH una vez que se documenta su resistencia en el aislado.
- Puede agregarse al esquema una fluoroquinolona, especialmente en pacientes con enfermedad extensa o cavitaria. (Confirme la susceptibilidad a la fluoroquinolona).

OPCIÓN 2: Si el paciente no tolera la PZA, puede usar un esquema formado por RIF, EMB y una fluoroquinolona de una generación posterior durante 9 a 12 meses

- Confirme la susceptibilidad a la fluoroquinolona.

OPCIÓN 3: RIF, EMB, PZA y MXF (400 mg) todos los días durante 2 meses seguido de dosis una vez por semana de MXF y RPT (1200 mg) en dosis altas durante 4 meses

- Confirme la susceptibilidad a la fluoroquinolona.

Resistencia aislada a la RIF

La monorresistencia a la RIF es poco común, pero está aumentando en algunas regiones del mundo. La falta de RIF en el esquema de tratamiento requiere de una terapia más extensa.

- En la mayoría de los casos, la resistencia a la RIF está relacionada con la **resistencia cruzada a la rifabutina (RFB) y la RPT**. En, aproximadamente, un 80% de las cepas en las que se documentó resistencia a la RIF, la cepa también es resistente a la RFB. Por lo tanto, la RFB solo debe usarse cuando se documente la susceptibilidad *in vitro* o molecular. Algunos expertos pueden usar RFB en estas condiciones, pero no se considera un medicamento totalmente confiable en el esquema.
- El uso de pruebas moleculares para identificar la mutación particular relacionada con la resistencia a la RIF puede ayudar a identificar rápidamente aislados que conservan la susceptibilidad a la RFB (consulte el **Capítulo 3, Laboratorio**). Este hecho también es importante, ya que diversos laboratorios usan diferentes puntos de corte para evaluar la susceptibilidad a la RFB y, probablemente, la prueba molecular sea un mejor indicador.

- La resistencia a la RPT es universal en aislados resistentes a la RIF.

La OMS recomienda que los pacientes con monorresistencia a la rifamicina reciban tratamiento con un esquema completo para la TB-MDR, lo que incluye INH hasta que los resultados de las pruebas de susceptibilidad a la INH estén disponibles y puedan hacerse los ajustes correspondientes. No obstante, en lugares como los Estados Unidos donde la TB-MDR es relativamente poco común y las pruebas de susceptibilidad confiables son rápidas, se prefieren otras opciones:

OPCIÓN 1 (preferida): INH, EMB y una fluoroquinolona todos los días durante 12 a 18 meses, complementada con PZA, por lo menos, 2 meses durante la fase intensiva

OPCIÓN 2: INH, EMB, PZA todos los días durante 18 meses

Para las opciones 1 y 2:

- En pacientes con enfermedad cavitaria extensa o para acortar la duración de la terapia (Ej.: 12 meses), se recomienda añadir un agente inyectable, como mínimo, durante los primeros 2 meses.
 - Muchos expertos considerarían la **Opción 1** como el esquema preferido.
-

OPCIÓN 3: INH, PZA, SM todos los días durante 9 meses

- Por lo general, no se prefiere esta opción, y debe documentarse la susceptibilidad a la SM.

Resistencia aislada a EMB, PZA o SM

La resistencia aislada a EMB, PZA o SM tendrá un leve impacto en la eficacia del esquema de tratamiento.

- La falta de EMB o SM en el esquema no reducirá la eficacia ni 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 por *M. bovis*.

***M. tuberculosis* polirresistente**

La TB causada por organismos que demuestran farmacorresistencia *in vitro* a más de un medicamento antituberculoso (pero no a INH y RIF) se conoce como TB polirresistente. Puede presentarse una amplia variedad de combinaciones de resistencia, pero los resultados del tratamiento son generalmente buenos.

- El tratamiento debe incluir el uso 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 farmacorresistente que no es MDR.

TABLA 1.

Esquemas de tratamiento para el manejo de TB monorresistente y polirresistente

Patrones de farmacorresistencia	Esquema de tratamiento sugerido	Duración mínima del tratamiento (meses)	Comentarios
INH (± SM)	RIF, PZA y EMB (± fluoroquinolona)	6–9 meses	Una fluoroquinolona puede fortalecer el esquema para pacientes con enfermedad extensa. Para ver opciones adicionales, consulte la sección: Resistencia aislada a la INH.
INH y EMB	RIF, PZA y fluoroquinolona	6–9 meses	En pacientes con enfermedad extensa debe realizarse un tratamiento de mayor duración.
INH y PZA	RIF, EMB y fluoroquinolona	9–12 meses	En pacientes con enfermedad extensa debe realizarse un tratamiento de mayor duración.
INH, EMB, PZA (± SM)	RIF, fluoroquinolona, además de un agente de segunda línea oral, más un agente inyectable durante los primeros 2–3 meses	9–12 meses	Para los pacientes con enfermedad extensa, un período más largo (6 meses) del inyectable puede fortalecer el esquema.
RIF	INH, EMB, fluoroquinolona, 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. Para ver opciones adicionales, consulte la sección: Resistencia aislada a la RIF.
RIF y EMB (± SM)	INH, PZA, fluoroquinolona más un agente inyectable durante, al menos, los primeros 2 a 3 meses	12–18 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, fluoroquinolona 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.
PZA	INH, RIF	9 meses	Visto con mayor frecuencia en infecciones por <i>M. bovis</i> .

***M. tuberculosis* multifarmacorresistente (TB MDR)**

El tratamiento de la TB-MDR, definida como resistente, al menos, a la INH y la RIF, requiere un esquema de múltiples fármacos. **No se han establecido la cantidad óptima de medicamentos, la combinación de medicamentos ni la duración de la terapia.**

Cantidad de medicamentos y enfoque escalonado de elección

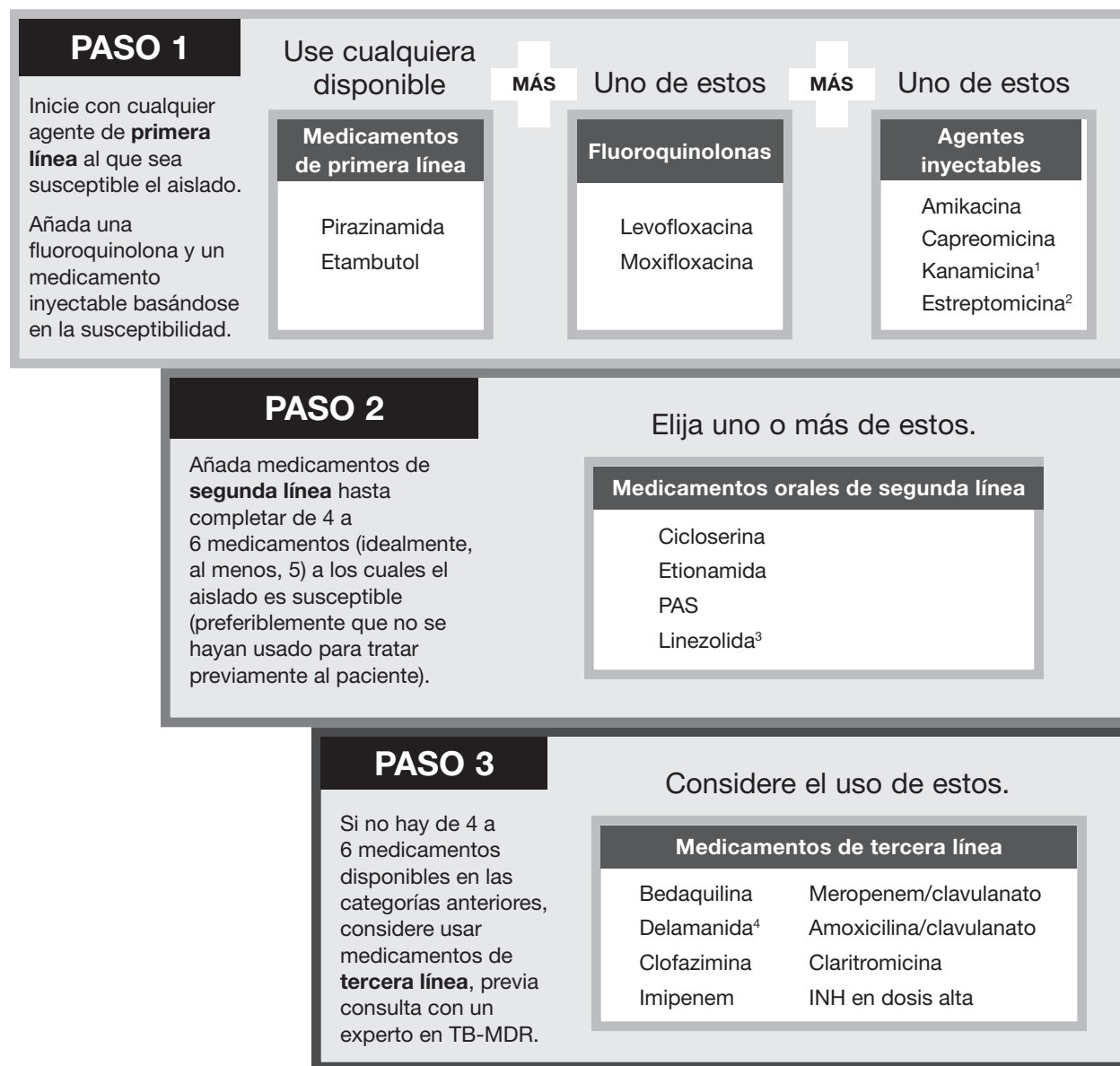
Informes recientes sobre los resultados del tratamiento de la TB-MDR describen mejores resultados en términos de tasas más bajas de mortalidad, fracaso del tratamiento y TB recurrente, y tasas más rápidas de conversión del esputo en aquellos que recibieron, al menos, 5 medicamentos probablemente efectivos en comparación con 4 medicamentos probablemente efectivos. Teniendo en cuenta la evidencia actual y la opinión de expertos en los EE. UU., esta *Guía práctica* **recomienda el uso de 4 a 6 medicamentos probablemente efectivos (e idealmente, al menos, 5) para el tratamiento de la TB MDR.** Es posible que cuatro medicamentos sean suficientes en algunos casos con enfermedad limitada o alcance limitado de la resistencia (Ej.: un paciente con enfermedad de los ganglios linfáticos y resistente solo a la INH y la RIF).

Los datos de otro metaanálisis de datos individuales indicaron que el éxito del tratamiento fue mayor si se usaban, al menos, 6 medicamentos en la fase intensiva y 4 en la fase de continuación para el tratamiento de la TB-XDR.

En la Figura 2, se describe un enfoque escalonado para desarrollar un esquema individualizado para la TB-MDR.

FIGURA 2.

Elaboración de un esquema de tratamiento para la TB-MDR



Duración de la terapia

Se desconoce la duración óptima de la terapia. En función de la opinión de expertos, los lineamientos de ATS/IDSA/CDC de 2003 recomiendan de 18 a 24 meses de terapia según la extensión de la enfermedad y el patrón de resistencia. En ediciones anteriores de esta *Guía práctica* se detallan de manera extensa estas recomendaciones y se sugiere una duración mínima del tratamiento de la TB-MDR de 18 a 24 meses después de la conversión del cultivo, nuevamente en función de la opinión de expertos. Se están desarrollando nuevos lineamientos en los EE. UU. que específicamente abordan el tratamiento de la TB farmacorresistente, lo mismo aplica a las recomendaciones de 2011 de la OMS.

- El único estudio en el que se intentó definir la duración óptima de la terapia fue el metaanálisis de pacientes individuales usado por la OMS para formular la recomendaciones de tratamiento de 2011.

Recomendaciones de tratamiento de 2011 de la OMS para la TB-MDR

Las recomendaciones de la OMS se basan en los resultados de una revisión sistemática y un metaanálisis de pacientes individuales que incluyeron 32 estudios y más de 9,000 pacientes (se excluyeron pacientes con TB-XDR) informado por Ahuja, et al., en 2012. Sobre la base de esta revisión:

- La OMS recomienda que los pacientes con TB-MDR reciban tratamiento con, al menos, 4 medicamentos probablemente efectivos así como PZA durante la fase intensiva, definida como el tiempo que se administra el inyectable.
- Los medicamentos que probablemente sean efectivos son aquellos que los pacientes no tomaron anteriormente o para los cuales se documentó farmacosusceptibilidad *in vitro*.
- Los esquemas deben incluir un inyectable (AK, CM, KM), una fluoroquinolona de generación más alta, ETA, y CS o PAS (si no puede usarse CS), y PZA.
- En pacientes con organismos altamente resistentes, es posible que sea necesario usar medicamentos del Grupo 5. Estos deben ser elegidos bajo la asesoría de alguien que tenga experiencia usando estos medicamentos en el tratamiento de TB-MDR.

Recomendaciones de la OMS para la duración de la terapia:

- La fase intensiva debe durar, al menos, 8 meses.
- La duración total de la terapia debe ser de, al menos, 20 meses en aquellos pacientes que nunca recibieron tratamiento para la TB-MDR y de, al menos, 24 meses en aquellos pacientes que recibieron tratamiento previo para la TB-MDR.

Existen inquietudes en relación con la aplicabilidad de los metaanálisis de pacientes individuales de la OMS para la atención en los EE. UU. de pacientes con TB farmacorresistente. Se necesita más evidencia para una guía práctica sobre la duración óptima del tratamiento utilizando un enfoque individualizado (basado en pruebas de susceptibilidad fenotípicas y genotípicas). Gracias a la capacidad de un diagnóstico más temprano utilizando métodos moleculares rápidos, la aplicación exitosa y segura de LZD, y las sólidas tasas generales de éxito del tratamiento, expertos de los EE. UU. siguen respaldando el uso de la conversión del cultivo como guía primaria para la duración mínima del tratamiento dentro de las condiciones prácticas de un entorno de recursos elevados. De manera individual, la extensión de la enfermedad, el patrón de resistencia y la respuesta clínica al tratamiento influirán en las opciones del esquema final y la duración del tratamiento.

Duración recomendada de la terapia basada en prácticas y opiniones actuales de expertos de los Estados Unidos

Al igual que con la TB farmacorosceptible, por lo general, el tratamiento se divide en dos períodos: **fase intensiva** y **fase de continuación**. La fase intensiva es el período inicial durante el cual se administra el agente inyectable. El período de tratamiento posterior a la discontinuación del agente inyectable se denomina fase de continuación. Es posible que los esquemas más nuevos que se están investigando no incluyan dos fases distintas.

- **Fase intensiva:** se recomienda, *al menos, 6 meses después de la conversión del cultivo* para el uso de un agente inyectable.
- **Duración total del tratamiento:** se recomienda, *al menos, 18 meses después de la conversión del cultivo*.

Es posible que haya pacientes para quienes una terapia más corta sea suficiente, ya que se han informado buenos resultados del tratamiento con 9 a 12 meses de terapia (consulte la sección: **Esquemas de corto plazo**). Algunos expertos usarían tratamientos más cortos en pacientes con **enfermedad radiográfica mínima, carga bacilar baja** y **niños**. Se ha demostrado en estudios, en pacientes con conversión del cultivo a negativo dentro de los 2 a 3 meses, que es altamente probable lograr el éxito del tratamiento.

A medida que surgen medicamentos más nuevos y efectivos, la fortaleza del esquema y la respuesta al tratamiento pueden ser los factores más importantes para determinar la duración del tratamiento.

Esquemas de corto plazo

Se han informado en estudios recientes excelentes resultados del tratamiento utilizando duraciones de terapia más cortas que las típicas para el tratamiento de la TB-MDR.

- Según informó en 2010 Van Duen, et al., un esquema de 9 meses compuesto por clofazimina (CFZ), gatifloxacina (GFX) de dosis alta, EMB y PZA durante todo el transcurso del tratamiento, con suplemento de protionamida, KM e INH de dosis alta durante un mínimo de 4 meses estuvo asociado con una cura sin recaídas del 88% entre 206 pacientes con TB-MDR en Bangladesh.
- En un informe de seguimiento de 2014 que incluyó a 515 pacientes consecutivos, se extendió la fase intensiva de 4 meses hasta la conversión del cultivo. De los 515 pacientes inscritos en el estudio de observación, el 84.4% tuvo un resultado satisfactorio desde el punto de vista bacteriológico. Debido a enfermedad extensa, solo la mitad de los pacientes completaron el tratamiento dentro de los 9 meses, pero el 95% lo hizo dentro de los 12 meses. La razón más importante para predecir un resultado bacteriológico desfavorable fue la resistencia a la fluoroquinolona de alto nivel, en particular, cuando va unida a la resistencia inicial a la PZA.
- En Níger, se realizó un seguimiento prospectivo de 75 pacientes con TB-MDR, quienes recibieron tratamiento con un esquema estandarizado de 12 meses similar a los estudios antes mencionados. Se logró la cura en 58 (89.2%) de los pacientes.
- Entre 150 pacientes con TB-MDR en Camerún, el 89% completó el tratamiento con éxito con un esquema estandarizado de 12 meses.

Conclusión: Existe creciente evidencia de que optimizar el uso de los medicamentos disponibles en la actualidad puede acortar la duración del tratamiento para la TB-MDR a 9-12 meses. Estos resultados deben confirmarse en un ensayo clínico aleatorio antes de convertirse en el estándar de cuidado.

Selección y dosificación de medicamentos individuales: Consideraciones adicionales al establecer un esquema para la TB-MDR

El diseño del esquema de tratamiento puede ser difícil y deben considerarse varios factores.

Al elaborar el esquema de tratamiento, tenga en cuenta lo siguiente:

- resultados de susceptibilidad *in vitro* de los medicamentos,
- resistencia cruzada,
- si el paciente ha tomado el medicamento antes,
- posibles problemas superpuestos de farmacotoxicidad o tolerabilidad.

Resistencia cruzada

Los proveedores deben estar atentos a la posibilidad de resistencia cruzada al usar los resultados de las pruebas de susceptibilidad como guía para elaborar un esquema individualizado. Si bien las mutaciones relacionadas con la resistencia de medicamentos específicos y aquellas que implican riesgo de resistencia cruzada se describen claramente para algunos medicamentos antituberculosos, es importante tener en cuenta que para muchos de los medicamentos que se utilizan en la actualidad se desconocen las mutaciones y los mecanismos de resistencia.

Tenga presente la posible resistencia cruzada que puede ocurrir entre ciertas clases de medicamentos (Tabla 2).

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

Datos del National Jewish Health sugieren que en los pacientes que han tomado en el pasado un medicamento por más de 1 mes dicho medicamento tiene menos efecto, aún cuando las pruebas de susceptibilidad *in vitro* demuestren que el aislado es susceptible. A pesar de lo anterior, la mayoría de los expertos recomiendan que se incluya en el esquema de tratamiento los medicamentos de primera línea con susceptibilidad documentada. Algunos expertos pueden elegir no contar los medicamentos usados anteriormente como uno de los 4-6 medicamentos objetivo probablemente efectivos.

Cuando elija medicamentos considere los efectos secundarios

Por ejemplo, en pacientes con depresión, es mejor evitar la **CS**. Cuando sea posible, intente evitar el uso de medicamentos que tengan perfiles de toxicidad similares. Por ejemplo, la combinación de **PAS** y **ETA** incrementa el riesgo de hipotiroidismo y toxicidad gastrointestinal. 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 reemplacen la hormona tiroidea hasta finalizar el tratamiento. Además, en las personas con enfermedad renal o hepática, ciertos medicamentos pueden ser más seguros. En conclusión, deben elegirse los medicamentos más efectivos y seguros para

TABLA 2.

Resistencia cruzada de medicamentos antituberculosos

Medicamento	Resistencia cruzada	Comentarios
Isoniacida	Etionamida	La resistencia cruzada a la etionamida es muy común (hasta un 70%) cuando hay un nivel bajo de resistencia a la isoniacida debido a una mutación en <i>inhA</i> o la región promotora.
Rifampicina	Rifamicinas	La resistencia cruzada entre medicamentos de la clase de la rifamicina es típica. Menos del 20% de las cepas que son resistentes a la rifampicina pueden conservar susceptibilidad <i>in vitro</i> a la rifabutina. Se desconoce la importancia clínica de esto.
Etambutol	Ninguna	
Pirazinamida	Ninguna	
Estreptomicina	Kanamicina	Casi nunca presenta resistencia cruzada a la kanamicina.
Amikacina	Kanamicina	Alta probabilidad de resistencia cruzada, ya que está asociada con las mismas mutaciones (<i>rrs</i>).
Kanamicina	Amikacina	Alta probabilidad de resistencia cruzada, ya que está asociada con las mismas mutaciones (<i>rrs</i>). No obstante, hay algunas mutaciones de la kanamicina (<i>eis</i>) que no causan resistencia a la amikacina.
Capreomicina	Amikacina/Kanamicina	Se ha informado 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. Para ver más detalles, consulte el Capítulo 3, Laboratorio , Tabla 3.
Cicloserina	Ninguna	
PAS	Ninguna	
Etionamida	Isoniacida	La resistencia cruzada de bajo nivel a la isoniacida puede ocurrir debido a una mutación en <i>inhA</i> o la región promotora.
Clofazimina	Bedaquilina	Se ha demostrado resistencia cruzada en ambos sentidos a través de la resistencia basada en la salida.
Linezolida	Ninguna	
Bedaquilina	Clofazimina	Se ha demostrado resistencia cruzada en ambos sentidos a través de la resistencia basada en la salida.
Delamanida	Ninguna	Evidencia de resistencia cruzada al medicamento en investigación PA-824.

completar el esquema de tratamiento. Es importante reconocer que algunos medicamentos, como los antibacterianos aminoglucósidos/polipéptidos, por lo general, se interrumpirán antes de finalizar la terapia. Por lo tanto, el paciente debe recibir una cantidad suficiente de medicamentos desde el inicio de la terapia, es decir, de 4 a 6 medicamentos probablemente efectivos (e idealmente, al menos, 5) para asegurarse de que hayan, al menos, de 3 a 5 medicamentos orales restantes una vez que se interrumpe el medicamento inyectable.

- Es importante destacar que la intolerancia a 1 agente no significa necesariamente que el paciente será intolerante a otro agente del mismo grupo de clasificación.
- Dada la cantidad limitada de opciones de medicamentos, se debe hacer todo lo posible para manejar los efectos secundarios, a fin de mantener un esquema adecuado y efectivo. Consulte el **Capítulo 9, Reacciones adversas**, para ver detalles sobre el manejo de los efectos secundarios.

En conclusión, deben elegirse los medicamentos más efectivos y seguros para completar el esquema de tratamiento.

Esquemas individuales para patrones específicos de resistencia de TB-MDR

Resistencia a INH y RIF

Se recomienda un esquema que conste de un agente inyectable durante la fase intensiva (durante, al menos, 6 meses después de la conversión del cultivo) y PZA, EMB y una fluoroquinolona de nueva generación (MFX o levofloxacina de dosis alta [LFX, 750-1000 mg]), y 1 agente oral adicional (LZD, ETA, CS o PAS) administrado durante, al menos, 18 meses después de la conversión del cultivo. En pacientes con enfermedad extensa o cavitaria, se puede considerar una mayor duración del agente inyectable, así como un medicamento oral adicional. Debe considerarse el uso de más de un medicamento oral adicional si se utilizó PZA o EMB anteriormente.

Resistencia a INH, RIF y EMB

Se recomienda un esquema que conste de un agente inyectable durante la fase intensiva (durante, al menos, 6 meses después de la conversión del cultivo) y PZA, una fluoroquinolona de nueva generación (MFX o LFX de dosis alta [750-1000 mg]) y 2 agentes orales adicionales (LZD, ETA, CS o PAS) administrados durante, al menos, 18 meses después de la conversión del cultivo. En pacientes con enfermedad extensa o cavitaria, se puede considerar una mayor duración del agente inyectable, así como un medicamento oral adicional.

Resistencia a INH, RIF y PZA

Se recomienda un esquema que conste de un agente inyectable durante la fase intensiva (durante, al menos, 6 meses después de la conversión del cultivo) y EMB, una fluoroquinolona de nueva generación (MFX o LFX de dosis alta [750-1000 mg]) y 2 agentes orales adicionales (LZD, ETA, CS o PAS) administrados durante, al menos, 18 meses después de la conversión del cultivo. En pacientes con enfermedad extensa o cavitaria, se puede considerar una mayor duración del agente inyectable, así como un medicamento oral adicional.

Resistencia a INH, RIF, PZA y EMB

Se recomienda un esquema que conste de un agente inyectable durante la fase intensiva (durante, al menos, 6 meses después de la conversión del cultivo) y una fluoroquinolona de nueva generación (MFX o LFX de dosis alta [750-1000 mg]) y de 3 a 4 agentes orales

(LZD, ETA, CS, PAS o agentes adicionales de tercera línea, si es necesario) administrados durante, al menos, 18 meses después de la conversión del cultivo. En pacientes con enfermedad extensa o cavitaria, se puede considerar una mayor duración del agente inyectable.

Resistencia a todos los medicamentos de primera línea y a las fluoroquinolonas (TB pre-XDR)

En este escenario, es crucial un esquema que contenga un agente inyectable como un aminoglucósido o polipéptido (Ej., CM). Considere el uso prolongado de un agente inyectable durante, al menos, 12 meses si se tolera. Además, deben usarse de 4 a 5 medicamentos orales de segunda y tercera línea (Grupos 4 y 5 de la OMS). Siempre que sea posible, deben usarse LZD, bedaquilina (BDQ) o delamanida (DLM) (si está disponible). No obstante, se debe tener precaución al administrar BDQ y DLM juntos, ya que, en la actualidad no hay datos de seguridad disponibles para la coadministración de esos medicamentos. Se puede considerar el uso de MFX de dosis alta a menos que se haya documentado resistencia *in vitro* a las concentraciones elevadas del medicamento (MIC ≥ 3). Consulte el **Capítulo 3, Laboratorio**. Trate al paciente durante, al menos, 24 meses. En esta situación, podría ser útil el monitoreo terapéutico de medicamentos (TDM). Si existe una enfermedad cavitaria focal, evalúe la posibilidad de una cirugía.

- Tenga en cuenta la posibilidad de extender el tratamiento, al menos, 24 meses después de la conversión del cultivo.

Resistencia a todos los medicamentos de primera línea e inyectables (TB pre-XDR)

Debe usarse MFX (o LFX de dosis alta [750-1000 mg]) además de, al menos, 4 a 5 medicamentos orales de segunda línea (Grupos 4 y 5 de la OMS). Siempre que sea posible, debe usarse LZD, BDQ o DLM (si está disponible). No obstante, se debe tener precaución al administrar BDQ y DLM juntos, ya que, en la actualidad no hay datos de seguridad disponibles para la coadministración de esos medicamentos. Trate al paciente durante, al menos, 24 meses. En esta situación, podría ser útil el TDM. Si existe una enfermedad cavitaria focal, evalúe la posibilidad de una cirugía.

- Tenga en cuenta la posibilidad de extender el tratamiento, al menos, 24 meses después de la conversión del cultivo.

El tratamiento debe ser más agresivo cuando el paciente ha tenido resistencia extensiva, enfermedad extensa o múltiples tratamientos previos que fracasaron. La duración de la terapia dependerá del medicamento antituberculoso utilizado, la extensión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

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

***M. tuberculosis* extremadamente farmacorresistente (TB-XDR)**

La TB-XDR se define como la resistencia a, al menos, la INH, la RIF, una fluoroquinolona y 1 de 3 agentes inyectables de segunda línea (AK, KM o CM).

El tratamiento de pacientes con TB-XDR constituye un gran reto debido a la falta de medicamentos antituberculosos potentes, la frecuencia de las reacciones adversas y los resultados desfavorables del tratamiento. Sin embargo, el proceso para establecer un esquema de tratamiento es igual que con la TB-MDR (Figura 2). La cirugía debe considerarse como una opción en pacientes con TB-XDR.

- En una revisión sistemática y metaanálisis de 2010 llevada a cabo por Jacobson, et al., donde se evaluaron 13 estudios observacionales que comprendieron 560 pacientes, la tasa combinada de éxito del tratamiento fue del 43.7% con una mortalidad del 20.8%.
 - Los pacientes que recibieron fluoroquinolona de una generación posterior informaron una mayor proporción de resultados favorables del tratamiento ($p=0.012$) a pesar de una resistencia documentada *in vitro* a las fluoroquinolonas de generación anterior.
- Los resultados del metaanálisis de datos individuales de 2013 llevado a cabo por Falzon, et al. indicaron que el éxito del tratamiento fue el mayor si se usaban, al menos, 6 medicamentos en la fase intensiva y 4 en la fase de continuación. No se incluyeron en este análisis nuevos medicamentos, como BDQ y DLM.
- El éxito del tratamiento varió con resultados peores a medida que se producía resistencia adicional. El éxito del tratamiento para MDR solamente, MDR + inyectable, MDR + fluoroquinolona, XDR fue del 64%, 56%, 48%, 40%, respectivamente.
- Entre los pacientes con TB-XDR, las probabilidades de éxito del tratamiento son menores en aquellos aislados resistentes a todos los inyectables de segunda línea.

Conclusión:

- Sobre la base de estos estudios, los pacientes con TB-XDR deben recibir tratamiento con, **al menos, 6 medicamentos probablemente efectivos**, de ser posible.
 - Se debe considerar seriamente una readaptación o el uso de medicamentos nuevos, como LZD, BDQ y DLM (si está disponible).
 - Se debe usar MFX de dosis alta (600-800 mg por día) a menos que se haya documentado una resistencia *in vitro* a las concentraciones elevadas del medicamento.
 - Considere un tratamiento con INH de dosis alta si se documenta resistencia solo al nivel bajo.
 - Use PZA o EMB si el organismo continúa susceptible.
 - Considere el uso de CFZ.
 - Meropenem (MPM) o imipenem (IMP) son opciones adicionales.
- Cuando se ha documentado resistencia a la AK o en el entorno de un esquema empírico para sospecha de TB-XDR, CM es el inyectable de elección. Si el agente inyectable es un componente clave necesario para un esquema efectivo, la duración debe ser de, al menos, 12 meses (o potencialmente más prolongada si se tolera).
- **La duración del tratamiento para la TB-XDR debe ser de, al menos, 24 meses después de la conversión del cultivo.**
- Se debe realizar una consulta con expertos para ayudar con el manejo durante todo el tratamiento.

La Tabla 3 presenta los esquemas de tratamiento recomendados para la TB-MDR/XDR.

TABLA 3.

Esquemas de tratamiento para el manejo de pacientes con TB-MDR/XDR

Patrones de farmacoresistencia	Esquema de tratamiento sugerido	Duración mínima del tratamiento	Comentarios
INH y RIF (± SM)	PZA, EMB, una fluoroquinolona de nueva generación (MFX o LFX de dosis alta) y un agente inyectable durante la fase intensiva (durante, al menos, 6 meses después de la conversión del cultivo), y un agente oral adicional (LZD, ETA, CS o PAS).	18 meses después de la conversión del cultivo	En pacientes con enfermedad extensa o cavitaria, se puede considerar una mayor duración del agente inyectable, así como un medicamento oral adicional. Considere el uso de más de un medicamento oral adicional si se utilizó PZA o EMB anteriormente.
INH, RIF (± SM) y EMB o PZA	EMB o PZA (si está disponible), una fluoroquinolona de nueva generación (MFX o LFX de dosis alta), agente inyectable durante la fase intensiva (durante, al menos, 6 meses después de la conversión del cultivo), y 2 agentes orales adicionales (LZD, ETA, CS o PAS).	18 meses después de la conversión del cultivo	En pacientes con enfermedad extensa o cavitaria, se puede considerar una mayor duración del agente inyectable, así como un medicamento oral adicional.
INH, RIF, EMB, PZA (± SM)	Agente inyectable durante la fase intensiva (durante, al menos, 6 meses después de la conversión del cultivo), y una fluoroquinolona de nueva generación (MFX o LFX de dosis alta) y de 3 a 4 agentes orales (LZD, ETA, CS, PAS o agentes adicionales de segunda o tercera línea de ser necesarios).	18 meses después de la conversión del cultivo	En pacientes con enfermedad extensa o cavitaria, se puede considerar una mayor duración del agente inyectable.
INH, RIF, EMB, PZA, fluoroquinolona (Pre-XDR)	De 4 a 5 medicamentos de segunda o tercera línea (incluidos LZD, BDQ o DLM) y un agente inyectable.	24 meses después de la conversión del cultivo	La duración de los inyectables debe ser de, al menos, 12 meses si se tolera. Considere el uso de MFX de dosis alta. Considere la cirugía. El TDM puede ser útil.
INH, RIF, EMB, PZA, inyectables (Pre-XDR)	MFX (o LFX de dosis alta) además de, al menos, 4 a 5 medicamentos orales de segunda o tercera línea. Incluya LZD, BDQ o DLM, si están disponibles. Incluya un medicamento inyectable si hay alguno al que el aislado es susceptible.	24 meses después de la conversión del cultivo	Considere la cirugía. El TDM puede ser útil.
INH, RIF, fluoroquinolona, inyectable (XDR)	De 5 a 6 agentes de segunda y tercera línea. Deben usarse LZD, BDQ o DLM; puede agregarse MFX de dosis alta (a menos que haya resistencia documentada). Use PZA o EMB si continúa susceptible. Incluya un medicamento inyectable si hay alguno al que el aislado es susceptible.	24 meses después de la conversión del cultivo	Considere un tratamiento con altas dosis de INH si se documenta un bajo nivel de resistencia. Considere la cirugía. El TDM puede ser útil. Para ver más recomendaciones, consulte la sección: TB-XDR

Medicamentos específicos

Primera línea (Grupo 1 de la OMS)

PZA

La PZA es un medicamento de primera línea esencial que permite acortar a 6 meses un esquema a base de INH y RIF. No ha sido clara su función en el tratamiento de la TB-MDR debido a la disponibilidad, fiabilidad y reproducibilidad limitadas de pruebas de susceptibilidad fenotípicas.

La OMS recomienda la inclusión de PZA en todos los esquemas de tratamiento para la TB-MDR/XDR. Esta recomendación se basa en una revisión sistemática y metaanálisis en la que se informó un pequeño beneficio en los resultados del tratamiento cuando se incluyó la PZA en los esquemas para la TB-MDR.

- En un análisis retrospectivo de 2012 sobre los resultados de la TB-MDR en Hong Kong llevado a cabo por Chang, et al. se estratificaron 194 pacientes en función de la farmacosuceptibilidad y el uso de PZA. Los pacientes que usaron PZA y tenían susceptibilidad documentada a la PZA tuvieron más probabilidades de demostrar una conversión temprana del cultivo y éxito del tratamiento que los pacientes que no usaron PZA y los que usaron PZA con organismos resistentes a la PZA.
- En un estudio retrospectivo de 2015 llevado a cabo por Franke, et al., de 668 pacientes con TB-MDR en Perú, la tasa de mortalidad para un esquema de 5 medicamentos probablemente efectivos, incluida PZA probablemente efectiva (generalmente, en función de los resultados de las pruebas de susceptibilidad), fue similar a la de los esquemas de 5 medicamentos probablemente efectivos sin PZA. No se demostraron beneficios de PZA cuando se consideró poco probable que el medicamento fuera efectivo.

Conclusión: En función de los estudios mencionados, debe incluirse PZA si se considera que será efectiva (susceptibilidad al medicamento o no se usó nunca). En situaciones en las cuales se documentó la resistencia a la PZA, se puede interrumpir el uso del medicamento.

Rifamicina

Las rifamicinas (RIF, RFB, RPT) son medicamentos de primera línea esenciales para el tratamiento de TB farmacosuceptible. La falta de RIF en el esquema de tratamiento requiere la prolongación de la terapia a 12-18 meses. Por definición, la TB-MDR y la TB-XDR son resistentes a la RIF *in vitro* o mediante pruebas moleculares que documentan mutaciones en la región *rpoB* del genoma.

- Las cepas resistentes a la RIF pueden ser susceptibles a la RFB en <20% de las cepas analizadas mediante diversos métodos de pruebas de susceptibilidad. La susceptibilidad a la RFB y la resistencia a la RIF están fuertemente relacionadas con una mutación específica, Asp-516-Val, que puede identificarse mediante pruebas de sonda en línea o secuenciación.
- No debe usarse RPT para el tratamiento de la TB-MDR o la TB-XDR porque la resistencia cruzada con la RIF es del 100%.

Conclusión: Debe considerarse agregar RFB al esquema de tratamiento de la TB-MDR cuando se haya documentado susceptibilidad *in vitro* en un laboratorio confiable y, especialmente, si hay pruebas moleculares que documenten la mutación Asp-516-Val. En estas condiciones, la mayoría de los expertos considerarían la RFB como un complemento de un esquema que incluye de 4 a 6 medicamentos probablemente efectivos.

Segunda línea: Agentes inyectables (Grupo 2 de la OMS)

Los aminoglucósidos (KM y AK) y el polipéptido (CM) son activos *in vitro* contra *M. tuberculosis* y representan un componente esencial en esquemas de tratamiento durante la fase inicial de la terapia. Pueden administrarse por vía intramuscular (IM) o intravenosa (IV). La SM se tolera relativamente bien, pero es común la resistencia a este medicamento. Muchos expertos evitan el uso de SM, incluso si las pruebas muestran susceptibilidad, si el medicamento se ha usado antes. No se han llevado a cabo ensayos clínicos para comparar la eficacia de los diferentes inyectables. Al elegir un agente aminoglucósido o polipéptido, se deben comparar perfiles de toxicidad, costo y probabilidad de resistencia cruzada de los diferentes medicamentos.

- En el metaanálisis patrocinado por la OMS, no se determinó que ningún agente parenteral de segunda línea fuera superior (excepto que la CM fue más efectiva si el caso era resistente a la kanamicina [KM]).
- Todos los agentes inyectables pueden causar toxicidad renal y desequilibrios electrolíticos.
- La **AK** tiene una excelente actividad *in vitro* contra *M. tuberculosis* y está ampliamente disponible en los Estados Unidos. Es más fácil obtener concentraciones séricas de AK que de CM. La ototoxicidad y la toxicidad vestibular son más comunes con AK que con CM. El volumen de inyección de AK intramuscular es mayor que para la dosis equivalente de CM.
- La **CM** tiene menos ototoxicidad y toxicidad vestibular que la AK y es más costosa, pero el medicamento fue bien tolerado cuando se administró por períodos prolongados.
- Debido a que con la **CM** pueden ocurrir desequilibrios electrolíticos significativos (así como con los aminoglucósidos), es necesario un monitoreo cuidadoso. Existen informes de casos de uso seguro de CM en el embarazo y durante la lactancia. Consulte en el **Capítulo 7, Comorbilidades y situaciones especiales**, la sección sobre embarazo.
- Se debe considerar el uso de **SM** en pacientes con TB-XDR en los cuales probablemente el medicamento sea efectivo (susceptible *in vitro* y sin antecedentes de uso anterior). Es posible que la administración intramuscular de SM sea menos dolorosa que la de AK.
- La **KM** ya no está disponible en los Estados Unidos.

Resistencia cruzada entre inyectables

La resistencia a aminoglucósidos y polipéptidos se confiere más comúnmente a través de una mutación en el gen *rrs*. Se han informado en estudios tasas variables de resistencia cruzada entre estos medicamentos, pero en general:

- Los aislados resistentes a la **AK** son resistentes a la KM y, ocasionalmente, a la CM.
- Los aislados resistentes a la **KM**, por lo general, son resistentes a la AK y, posiblemente, a la CM.
- Los aislados resistentes a la **CM** son variablemente resistentes a la KM y la AK.
- Los aislados resistentes a la **SM**, por lo general, son susceptibles a **otros inyectables**, a menos que los demás medicamentos se hayan usado anteriormente.

Conclusión: La **AK** suele ser la primera opción de inyectable, debido a que es fácil obtenerla, administrarla y alcanzar niveles séricos con ella. La **CM** debe reservarse para situaciones en las cuales hay resistencia demostrada a la **AK** y en pacientes con TB-XDR y, posiblemente, si hay pérdida de la audición preexistente. La **CM** también puede cumplir una función en pacientes embarazadas con TB-MDR.

Segunda línea: Fluoroquinolonas (Grupo 3 de la OMS)

Las fluoroquinolonas tienen una potente actividad *in vitro* e *in vivo* contra *M. tuberculosis* y la falta de una fluoroquinolona en un esquema de tratamiento de MDR está asociada con resultados desfavorables del tratamiento. Los datos de estudios *in vitro* en ratas y seres humanos demostraron que las fluoroquinolonas de última generación (LFX, MFX, GFX) son más activas que la ciprofloxacina o la ofloxacina (OFX); y, en un modelo murino, la MFX tuvo una eficacia superior en comparación con la LFX.

- La OMS recomienda que todos los pacientes con TB-MDR reciban una fluoroquinolona de última generación (y eviten específicamente el uso de ciprofloxacina). En el metaanálisis de pacientes individuales que se usó para formular las recomendaciones de la OMS, el uso de las fluoroquinolonas se asoció con la cura, y esta asociación fue más fuerte con las fluoroquinolonas de última generación.
- En dos estudios retrospectivos, la LFX (500-1000 mg/día) y la MFX (400 mg/día) mostraron un éxito del tratamiento similar en pacientes con TB-MDR.
- En un ensayo aleatorio, abierto de 2012 llevado a cabo por Koh, et al., se demostró que la LFX (750 mg/día) y la MFX (400 mg/día) tienen tasas similares de conversión del cultivo a los 3 meses.

Las mutaciones en la girasa A y B confieren la resistencia a las fluoroquinolonas. La resistencia cruzada entre las fluoroquinolonas es común, pero no universal. Estudios recientes indican que, aproximadamente, el 30% de las cepas resistentes a OFX siguen siendo susceptibles a MFX. Varios estudios recientes han evaluado la importancia de esta susceptibilidad conservada.

- Los datos *in vitro* y los modelos murinos demostraron mejores resultados del tratamiento con el uso de fluoroquinolonas de última generación en el entorno de resistencia a la OFX.
- Una revisión/metaanálisis sistemático de 2010 llevado a cabo por Jacobson, et al., informó que el uso de una fluoroquinolona de última generación en el entorno de la TB-XDR se asoció con mejores resultados del tratamiento.
- En un estudio retrospectivo de 2014 de la República de Corea llevado a cabo por Jo, et al., los pacientes con TB-MDR con enfermedad resistente a la OFX tuvieron resultados del tratamiento significativamente mejores cuando el aislado era susceptible a la MFX (éxito del tratamiento en el 73% frente al 42%).

Los perfiles de posibles efectos secundarios pueden influir en la elección de las fluoroquinolonas. Algunas consideraciones generales incluyen:

- La LFX tiene menos efecto en el intervalo QT en comparación con la MFX; por lo tanto, la LFX puede garantizarse en algunos casos en los que esto es una preocupación, por ejemplo, en casos en los que se usó CFZ y BDQ. La LFX requiere un ajuste de la dosis en caso de disfunción renal (si la eliminación de la creatinina es <50 ml/min), pero se presume que su uso es seguro en caso de enfermedad hepática.
- La MFX no requiere ajuste de la dosis en caso de falla renal, pero con poca frecuencia es asociada con hepatotoxicidad y, por lo tanto, debe usarse con precaución en casos de disfunción hepática.
- Para obtener más detalles, consulte el **Capítulo 5, Fichas técnicas de los medicamentos.**

Conclusión: La MFX o la LFX de dosis alta (750-1000 mg) deben usarse en el tratamiento de todos los casos de TB-MDR y XDR, excepto en el contexto de resistencia documentada *in vitro* a altas concentraciones de MFX. Estudios recientes sugieren que no hay ventaja clínica entre la MXF o la LFX para la TB-MDR. Cuando se descubre resistencia a la fluoroquinolona por concentración crítica o por pruebas moleculares, una MIC, por lo

general, para MFX, puede ayudar a determinar si un aumento de la dosis puede beneficiar al paciente. Si bien la evidencia publicada que apoya este enfoque es mínima, algunos expertos en TB-MDR usan MFX de “dosis alta” a 600 mg u 800 mg por día para pacientes con MIC de MFX de 1 o 2 mcg/ml. Los perfiles de posibles efectos secundarios pueden influir en la elección entre estos dos agentes. Para obtener más información sobre el uso de MIC o sobre mutaciones para resistencia a las fluoroquinolonas, consulte el **Capítulo 3, Laboratorio**.

Segunda línea: Otros agentes orales (Grupo 4 de la OMS)

LZD

Tradicionalmente, la LZD ha sido considerada un agente de tercera línea, pero, en la actualidad, muchos expertos usan este medicamento como medicamento de segunda línea y, en algunos casos, como agente preferido por encima de otros medicamentos de segunda y tercera línea a la hora de desarrollar un esquema. La LZD muestra una actividad variable *in vitro*, actividad modesta en modelos murinos y actividad bactericida temprana limitada a una dosis de 600 mg una o dos veces al día. A pesar de la actividad limitada en estas circunstancias, hay informes de casos, informes observacionales y dos estudios aleatorios que sugieren una excelente actividad en seres humanos, si bien el medicamento está relacionado con una frecuencia elevada de eventos adversos.

- En una revisión sistemática (11 estudios, 148 pacientes), la tasa de éxito combinada fue del 68% sin una diferencia significativa en el éxito con ≤ 600 mg frente a >600 mg por día. El estimado combinado de cualquier evento adverso fue del 62%, con un 36% de interrupción de LZD debido a eventos adversos.
- En dos estudios aleatorios, pacientes con TB-XDR tratados con LZD tuvieron una conversión del cultivo y un éxito del tratamiento superiores que en los grupos de control.
 - No obstante, en ambos estudios, el 82% de los pacientes tuvo eventos adversos significativos desde el punto de vista clínico; de estos pacientes, el 93% tuvo eventos que posiblemente o probablemente estuvieron relacionados con LZD. Se asoció una dosis de 300 mg con una tasa más baja de reacciones adversas, pero hubo una tendencia hacia la resistencia adquirida con la dosis más baja.
- La experiencia temprana con LZD documentó tasas altas de mielosupresión y toxicidad neurológica (con neuropatía periférica y óptica, con frecuencia, irreversible). La reducción de la dosis de 600 mg de dos veces al día a una vez al día se asoció con la reducción en la toxicidad hematológica, pero la neurotoxicidad permaneció alta con tasas de interrupción de hasta el 70%.
- La administración de LZD de manera concomitante con agentes serotoninérgicos, es decir, antidepresivos, como inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (SSRI), puede causar reacciones severas (en ocasiones, fatales), como síndrome serotoninérgico o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno.
- Con el uso de 300 mg por día, Koh, et al., en la República de Corea, informó buenos resultados del tratamiento en pacientes con TB-XDR pero, de todos modos, se informó la interrupción del uso de LZD en el 27% de los pacientes debido a neuropatía periférica y neuritis óptica.

Conclusión: La LZD es un medicamento activo y debe tenerse en cuenta para todos los esquemas de TB-MDR y XDR. A fin de evitar la toxicidad hematológica, la LZD debe administrarse una vez al día, 600 mg por día. Los pacientes deben monitorearse atentamente para detectar el desarrollo de toxicidad neurológica o hematológica, y la dosis se debe reducir a 300 mg por día en pacientes seleccionados que desarrollen toxicidad.

ETA, CS, PAS

Por lo general, los medicamentos ETA, CS y PAS son bacteriostáticos (la ETA puede ser levemente bactericida a dosis más altas). En términos de eficacia, hay pocos datos que respalden más a un medicamento que a otro. En un metaanálisis de datos individuales utilizado para formular las recomendaciones actuales de la OMS, la asociación con la cura fue mayor con ETA que con CS, que era mayor que con PAS. La decisión de qué medicamento(s) usar suele basarse en el perfil de efectos secundarios del medicamento, la presencia de resistencia cruzada de bajo nivel y la capacidad de medir las concentraciones séricas del medicamento (en el caso de la CS).

- Tanto el PAS como la ETA pueden tener efectos secundarios gastrointestinales, y es probable que su combinación cause hipotiroidismo.
- Las mutaciones en la región *inhA* de la *M. tuberculosis* pueden provocar resistencia a la ETA así como a la INH en concentraciones bajas. En esta situación, es posible que la ETA no sea la mejor opción como medicamento de segunda línea, a menos que el organismo haya demostrado ser susceptible mediante pruebas *in vitro* y no se hayan detectado mutaciones en *inhA*.
- La CS puede asociarse con reacciones adversas neuropsiquiátricas significativas, por este motivo deben medirse las concentraciones séricas del medicamento. Debe usarse con precaución en pacientes con depresión u otros problemas de salud mental preexistentes. Dado que el medicamento no presenta reacciones adversas gastrointestinales significativas, es un buen medicamento de acompañamiento para ETA o PAS.

Conclusión: Al elegir un medicamento oral de segunda línea, la **ETA** sería la primera opción, salvo en caso de resistencia a la INH de bajo nivel o la presencia de una mutación en *inhA*. La combinación de ETA y PAS está asociada con tasas elevadas de intolerancia gastrointestinal e hipotiroidismo.

Tercera línea (Grupo 5 de la OMS)

CFZ

La **CFZ** está aprobada para el tratamiento de *M. leprae* multibacilar, pero también se ha utilizado para el tratamiento de la TB farmacorresistente e infecciones micobacterianas no tuberculosas, para las cuales tiene una excelente actividad *in vitro* y en modelos murinos. Se ha demostrado sinergia entre la CFZ y el EMB o la MFX *in vitro*. En noviembre de 2004, el fabricante, Novartis, discontinuó la distribución del medicamento en los Estados Unidos. En la actualidad, la CFZ está disponible a través de una solicitud de medicamento nuevo en investigación (IND) a la Food and Drug Administration (FDA) de los EE. UU. Consulte el **Capítulo 5, Fichas técnicas de los medicamentos** para ver información de abastecimiento.

- Se han realizado tres evaluaciones sistemáticas en las que se examinó el uso de CFZ para el tratamiento de la TB-MDR. La CFZ parece ser bien tolerada (a pesar de la decoloración en la piel y la fotosensibilidad).
 - Las reacciones adversas severas combinadas a los medicamentos fueron del 0.1%, y requirieron el retiro de la CFZ.
 - El éxito del tratamiento osciló entre el 17% y el 88% con una proporción combinada del 62% al 65%.
- Los esquemas que contienen CFZ se asociaron con porcentajes más elevados de conversión del cultivo (40% frente al 29%) y un factor pronóstico independiente de conversión y supervivencia en pacientes con TB-XDR.
- En un ensayo aleatorio controlado pequeño, la conversión del cultivo de esputo y el cierre de la cavidad ocurrieron antes en pacientes cuyos esquemas incluían CFZ, y el éxito del tratamiento fue más elevado (74% frente al 54%).

Conclusión: La CFZ parece ser un medicamento bien tolerado y probablemente contribuye con actividad a un esquema de múltiples medicamentos.

Carbapenemas

Los antibióticos β -lactámicos son hidrolizados rápidamente por enzimas betalactámicas en *M. tuberculosis*, lo que los vuelve inactivos. No obstante, la combinación de amoxicilina con un inhibidor de las β -lactamasas demostró ser activa *in vitro* contra la *M. tuberculosis* y en un estudio bactericida temprano en seres humanos. Si bien los antibióticos carbapenemas son un sustrato débil para las enzimas β -lactámicas, tienen actividad variable *in vitro* e *in vivo* contra la *M. tuberculosis*. La combinación de carbapenemas con el inhibidor de las β -lactamasas, clavulanato, ha demostrado mejorar la MIC del MPM y es bactericida en tuberculosis murina. La experiencia clínica con carbapenemas para el tratamiento de la TB-MDR/XDR es limitada y, por lo general, la duración del tratamiento está restringida a la fase intensiva.

- En ocho de cada diez pacientes tratados con **IMP** intravenoso como parte de un esquema de múltiples medicamentos, se convirtieron los cultivos de esputo en negativos, y 7 permanecieron con cultivo negativo después del tratamiento.
- En cinco de seis pacientes con TB-XDR severa, se convirtieron los cultivos en negativos con un esquema compuesto por **MPM más amoxicilina/clavulanato** (incluido como una fuente de clavulanato que no se encuentra disponible como medicamento independiente).

Conclusión: Sobre la base de estos estudios, aparentemente se puede usar **carbapenema más clavulanato** como componente activo de un esquema para la TB-MDR/XDR.

INH en dosis alta

La resistencia a la INH generalmente ocurre a través de las mutaciones en *katG* o *inhA*. La resistencia a *katG* produce inhibición de la actividad catalasa y el desarrollo de resistencia de alto nivel (resistencia a 1.0 mg/ml en medio sólido) a la INH mientras que las mutaciones de *inhA* o la región promotora tienen niveles más bajos de resistencia (resistencia a 0.2 mg/ml). En teoría, **es posible superar la resistencia en el entorno de resistencia de bajo nivel mediante el aumento de la dosis de INH.**

- El uso de INH (dosis estándar) se asoció con mejores tasas de supervivencia en pacientes con la cepa de variedad W de *M. tuberculosis* multifarmacorresistente susceptible a concentraciones más altas de INH.
- En un ensayo controlado, aleatorio, con doble ciego, sobre INH de dosis alta (16-18 mg/kg) frente a placebo además de medicamentos de segunda línea, quienes recibieron INH de dosis alta tuvieron 2.38 veces más probabilidades de convertir los cultivos a negativos que quienes recibieron un placebo y tuvieron una tasa 2.37 veces más alta de permanecer con cultivos negativos a los 6 meses. Hubo una mayor frecuencia de neuropatía periférica en el grupo de INH de dosis alta (pero no se proporcionó piridoxina).

Conclusión: Debe considerarse el uso de INH de dosis alta en pacientes cuyo aislado tenga un nivel de resistencia bajo *in vitro* y evidencia de una mutación en *inhA* sin evidencia de mutación en *katG*.

Nuevos medicamentos

Bedaquilina (BDQ)

La BDQ es una diarilquinolina con actividad significativa *in vitro* e *in vivo* contra la *M. tuberculosis*. Tanto la OMS como los CDC han emitido lineamientos para el uso de BDQ en el tratamiento de la TB-MDR y XDR sobre la base de los siguientes estudios:

- Se evaluó la eficacia del medicamento en 3 estudios de fase IIb, 2 de los cuales fueron ensayos aleatorios, controlados con placebo y el otro fue un ensayo abierto, no comparativo de un solo grupo.

- La conversión del cultivo de esputo a las 8 semanas y a las 24 semanas fue mayor en el grupo de BDQ en comparación con el placebo.
- Se observó una mortalidad más alta en el grupo de BDQ (12.6%) en comparación con el grupo de control (4.9%) en los estudios de fase IIb de 2014 llevados a cabo por Diacon, et al. Murieron 7 pacientes durante el ensayo con una mediana de 386 días después de la última dosis. No se identificó una causa común para el exceso de mortalidad, pero los estudios observacionales de seguimiento no informaron una tasa de mortalidad elevada.
- Un total de 35 pacientes con TB-MDR, incluidos 19 con TB-XDR, recibieron tratamiento con BDQ en un protocolo de uso compasivo en Francia, lo que fue informado por Guglielmetti, et al. A los 6 meses de tratamiento, se logró una conversión del cultivo del 97%. Siete pacientes (20%) experimentaron un aumento de ≥ 60 milisegundos en el intervalo QT, lo que llevó a la interrupción en 2 (6%).
- Los CDC recomiendan que la BDQ se utilice durante las primeras 24 semanas de tratamiento en adultos con TB-MDR pulmonar confirmada mediante laboratorio cuando no pueda proporcionarse un esquema de tratamiento efectivo sin ella. Se puede usar la BDQ sobre la base de cada caso, en niños, personas VIH positivas, mujeres embarazadas, TB-MDR extrapulmonar y pacientes con condiciones comórbidas. Según el caso, puede usarse más de 24 semanas. Se recomienda un monitoreo con ECG inicial y a las 2, 12 y 24 semanas después de iniciar el tratamiento.
- La OMS recomienda que puede agregarse BDQ al esquema recomendado por la OMS en pacientes adultos con TB-MDR cuando no pueda diseñarse un esquema de tratamiento efectivo con 4 medicamentos de segunda línea además de la PZA, y cuando haya evidencia documentada de resistencia a cualquier fluoroquinolona además de multifarmacorresistencia.
- En la actualidad, se está investigando el uso de BDQ como reemplazo del agente inyectable en TB-MDR.
- Desafortunadamente, se ha informado resistencia adquirida a la BDQ.

Conclusión: Se recomienda el uso de BDQ para el tratamiento de TB-MDR y XDR como parte de una terapia combinada (terapia de 4 medicamentos como mínimo) administrada mediante DOT cuando no puede proporcionarse de otra manera un esquema de tratamiento efectivo. En la actualidad, no existen datos de seguridad sobre el uso concomitante de DLM y BDQ.

Delamanida (DLM)

La DLM es un derivado del nitro-dihidro-imidazoxazol que fue aprobado para el tratamiento de la TB-MDR por la European Medicines Agency (EMA), pero aún no ha sido aprobado por la FDA. Si bien los datos sobre el uso de DLM en el tratamiento de la TB-MDR son limitados, la OMS ha emitido recomendaciones para el uso de DLM.

- En un ensayo aleatorio controlado de 2012 publicado por Gler, et al., se aleatorizaron 481 pacientes para recibir DLM 100 mg dos veces al día, 200 mg dos veces al día, o placebo durante 2 meses en combinación con un esquema recomendado por la OMS. Se produjo la conversión del cultivo de esputo en caldo líquido en el 45.4% de los pacientes que recibieron DLM a los 2 meses en comparación con el 29.6% en el esquema de placebo. La prolongación del intervalo QT fue más común, pero no hubo eventos clínicos relacionados con la prolongación del intervalo QT.
- En un estudio abierto llevado a cabo por Skripconoka, et al., informado en 2013, se redujo la mortalidad al 1% entre quienes recibieron DLM durante 6 meses frente al 8.3% entre los que recibieron ≤ 2 meses en un análisis combinado de 3 estudios.

Conclusión: La DLM parece ser un agente activo en un esquema de múltiples medicamentos que debe tenerse en cuenta para el tratamiento de la TB-MDR/XDR una vez que el medicamento esté aprobado por la FDA (o si se obtiene a través de un programa de uso compasivo). En la actualidad, no existen datos de seguridad sobre el uso concomitante de DLM y BDQ.

Administración del esquema de tratamiento

El manejo de casos y la DOT adecuada son actividades clave que contribuyen con la atención de calidad y los resultados exitosos en el tratamiento de la TB farmacorresistente.

Para ver información detallada sobre las mejores prácticas de monitoreo y manejo de casos, consulte el **Capítulo 8, Monitoreo y manejo de casos.**

Los resultados del tratamiento de la TB-MDR son menos optimistas, comparados con la enfermedad susceptible, y las farmacotoxicidades son habituales. Si bien el índice de cura se mantiene alto en la TB causada por organismos monorresistentes, puede desarrollarse una resistencia adicional como resultado de errores en el tratamiento, la falta de adherencia al tratamiento o la amplificación de la monorresistencia. Por lo tanto, la DOT es ampliamente recomendada para todas las formas de TB farmacorresistente.

Trate todas las formas de TB farmacorresistente con un sólido manejo de casos, DOT y consulte con expertos en el tratamiento de la enfermedad resistente.

La TB-MDR puede tratarse principalmente de forma ambulatoria.

1. La DOT puede administrarse dentro o fuera de la clínica (o a través de una tecnología de video más reciente).
2. La dosificación de los medicamentos orales para la TB-MDR/XDR siempre debe ser diaria, no intermitente.
3. Si bien lo ideal sería una DOT de 7 días a la semana, quizá esto no sea posible desde la planificación. Si no es posible 7 días a la semana, entonces puede usarse una DOT de 5 días a la semana para pacientes que no están hospitalizados ni institucionalizados, con autoadministración de los medicamentos el fin de semana.
4. Por lo general, los agentes inyectables se administran 5 días a la semana durante, al menos, 2 a 3 meses (y hasta que se documente la conversión del cultivo); luego puede usarse una dosificación de 3 días a la semana para el uso del inyectable restante, generalmente, al menos, durante 6 meses después de la conversión del cultivo.
5. En pacientes gravemente enfermos, el tratamiento debe administrarse 7 días a la semana (lo que incluye los medicamentos inyectables).

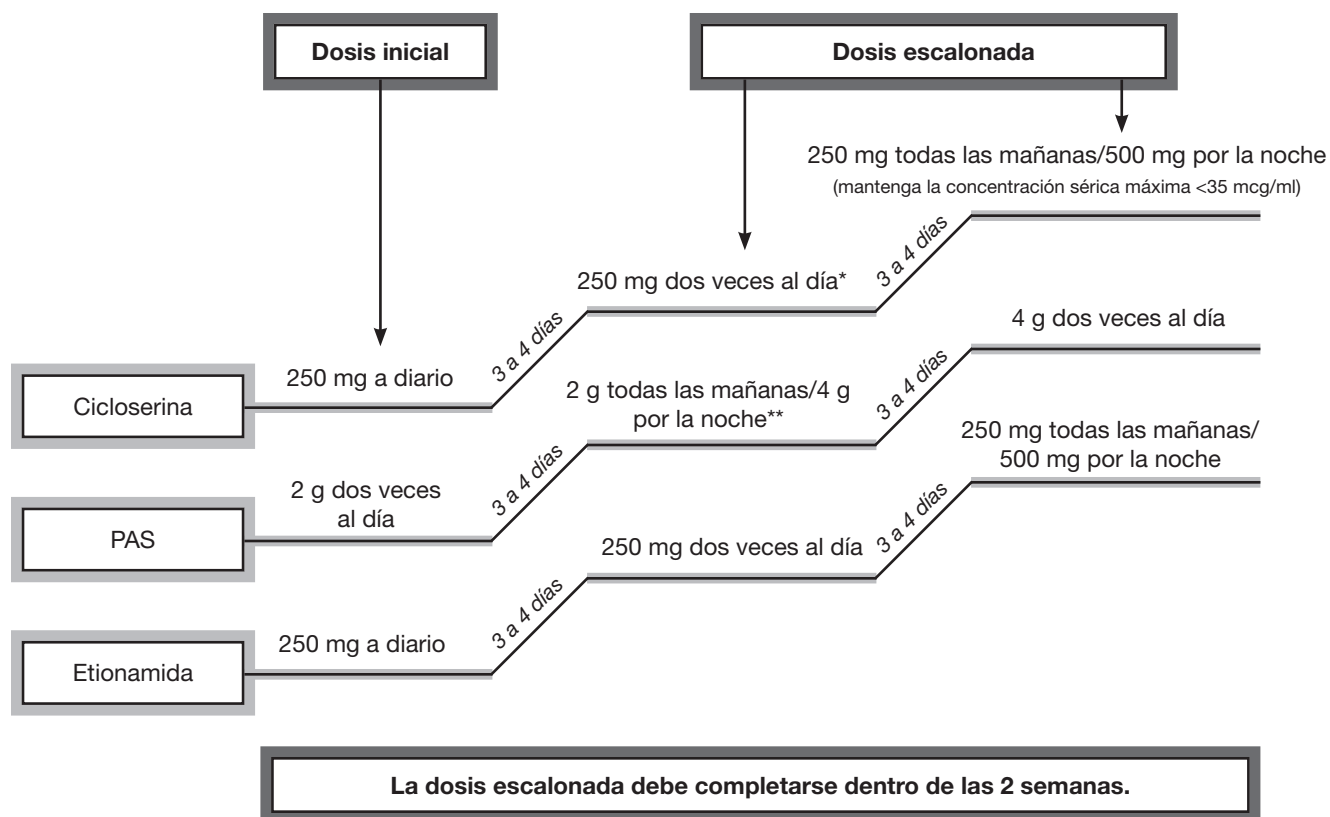
Trate todas las formas de TB farmacorresistente con un sólido manejo de casos, DOT y consulte con expertos en el tratamiento de la enfermedad resistente.

Dosis escalonada (incremento gradual del medicamento)

La mayoría de los medicamentos deben iniciarse con la dosis completa con excepción de la **CS**, la **ETA** y el **PAS**, en los que la dosis del medicamento puede incrementarse en un período de 1 a 2 semanas. Comenzar con una dosis baja para luego ir gradualmente aumentándola favorece la tolerabilidad y brinda al médico clínico el tiempo necesario para manejar los efectos adversos de los medicamentos. Este enfoque en el que se aumenta gradualmente las dosis de los medicamentos se conoce como “incremento gradual del medicamento”. Se deben obtener niveles séricos del medicamento (especialmente para CS) de 1 a 2 semanas después de alcanzar la dosis objetivo. Consulte ejemplos de incremento gradual del medicamento en la Figura 3.

FIGURA 3.

Dosis escalonada (incremento gradual del medicamento)



Al paciente se le administra una dosis de inicio baja y se aumenta la dosis con intervalos de unos pocos días hasta alcanzar la dosis objetivo. La dosis escalonada debe completarse dentro de las 2 semanas. Algunos pacientes tolerarán la consolidación de los tres medicamentos a una dosificación de una vez por día, lo que puede mejorar la adherencia.

* Para algunos pacientes, la dosis diaria de cicloserina 500 mg puede alcanzar la concentración sérica objetivo.

**El objetivo de PAS 6 g por día puede ser adecuado para pacientes más pequeños.

Monitoreo terapéutico de medicamentos (TDM)

Cuándo solicitar el TDM

El TDM se utiliza de rutina en diversas circunstancias:

- Concentraciones séricas de **aminoglucósidos/CM** especialmente en pacientes con disfunción renal.
- Concentraciones de **CS** a fin de minimizar el riesgo de **toxicidad** en el sistema nervioso central (**SNC**) y usar de manera segura la dosis óptima.
- **Mala absorción** conocida o por sospecha (p. ej., diabetes, trastornos gastrointestinales).
- **Falta de respuesta clínica esperada** o **recaída** durante la administración de medicamentos y dosis correctos, administrados mediante DOT.

- Pacientes con **menos medicamentos efectivos** en el esquema, a fin de optimizar el efecto de medicamentos disponibles.
- Pacientes con **interacciones con los medicamentos** posiblemente significativas, como rifamicina y antirretrovirales.
- Concentraciones de **EMB** en pacientes con **disfunción renal** significativa.

Muchos expertos en TB farmacorresistente realizan rutinariamente monitoreos de determinadas concentraciones de medicamentos antituberculosos en anticipación a la toxicidad y para realizar un aumento escalonado de la dosis del medicamento cuando sea posible.

Cómo interpretar los resultados del TDM

Se deben interpretar los niveles del medicamento en el contexto de diversos factores:

- Hora de la extracción de sangre en relación con la administración.
- Evidencia de respuesta deficiente al tratamiento o efectos secundarios.
- Factores conocidos que probablemente aumenten o disminuyan la eliminación del medicamento (Ej.: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, interacciones con los medicamentos).

Las concentraciones séricas responden a la pregunta: “¿Mi paciente tiene una exposición adecuada al medicamento?”.

- Los rangos normales publicados, en la mayoría de las circunstancias, representan exposiciones al medicamento seguras y efectivas.
- Al igual que con otras pruebas, las concentraciones séricas no pueden predecir por sí mismas fracasos o recaídas. Pueden indicar si el paciente tiene una exposición al medicamento inferior a la prevista para una dosis determinada de un medicamento determinado, y ese problema puede corregirse fácilmente con una dosis escalonada guiada por concentración.
- Si la concentración del medicamento informada no es coherente con el escenario clínico, considere repetir la prueba antes del ajuste de la dosis.

Concentración máxima ($C_{\text{máx.}}$) y vida media ($t_{1/2}$): Un fármaco puede usar dos concentraciones separadas por varias horas (generalmente 4 horas) para calcular una concentración máxima ($C_{\text{máx.}}$) y la vida media ($t_{1/2}$). Estas concentraciones también pueden detectar una absorción retardada y una mala absorción. En general, la muestra a las 2 horas es mayor que la muestra a las 6 horas. Cuando hay una absorción retardada, los valores a las 6 horas son mayores que los valores a las 2 horas, y el nivel a las 6 horas puede acercarse al rango terapéutico. En casos de mala absorción, ambos valores son bajos. El cálculo de la $C_{\text{máx.}}$ y la $t_{1/2}$ no es adecuado cuando los valores a las 6 horas son mayores que los valores a las 2 horas.

- **Si la concentración del medicamento es mayor que la prevista**, considere reducir la dosis del medicamento especialmente si hay signos de toxicidad (Ej.: agitación o depresión con un nivel alto de CS, o pérdida de la audición con AK).
- **Si la concentración del medicamento es menor que la prevista**, considere aumentar la dosis del medicamento para alcanzar una concentración en el rango previsto. Las dosis “máximas” típicas del medicamento pueden excederse cuando las concentraciones séricas son bajas, pero esto debe hacerse con precaución y monitoreo.

Para más información sobre dónde obtener pruebas de TDM, instrucciones sobre el momento de recolección de las muestras de sangre para medicamentos antituberculosos específicos y el procesamiento de las muestras, consulte el **Capítulo 3, Laboratorio**.

El papel de la cirugía en el tratamiento de la TB farmacorresistente

En algunas ocasiones, la cirugía es necesaria para curar pacientes con TB-MDR o XDR. La decisión de realizar la cirugía reseccional debe tomarse en forma conjunta con un experto en el tratamiento de la TB farmacorresistente, considerando el grado de farmacorresistencia subyacente, la existencia de enfermedad cavitaria focal y la capacidad del paciente de tolerar la cirugía.

Dos revisiones sistemáticas/metaanálisis y una revisión extensiva evaluaron el impacto de la cirugía y sus riesgos asociados:

- Tasa de éxito del tratamiento combinada estimada de la resección pulmonar para pacientes con TB-MDR del 84%, con un 92% que logró el éxito de forma temprana (30 días después de la cirugía) y un 87% de éxito a largo plazo. Los pacientes que fueron sometidos a una resección quirúrgica tuvieron dos veces más probabilidades de obtener resultados favorables que aquellos que recibieron solo quimioterapia y tuvieron menos probabilidades de morir.
 - Los factores pronósticos de resultados favorables en los estudios incluyeron resección quirúrgica, índice de masa corporal (IMC) ≥ 18.5 y uso de ≥ 4 medicamentos efectivos en el tratamiento de la TB-MDR/XDR.
 - La morbilidad y mortalidad perioperatorias estuvieron en el rango del 0 al 39% (mediana del 23%) y del 0 al 5% (mediana del 1.3%), respectivamente.
 - En un análisis de subgrupos de 5 estudios que informaron resultados de 422 pacientes con TB-XDR, hubo un efecto del tratamiento aun mayor en relación con la cirugía.

Se debe considerar una cirugía:

- cuando los cultivos continúan positivos después de 4 a 6 meses de tratamiento para la TB-MDR/XDR, o
- cuando existen patrones farmacorresistentes extensos que posiblemente no se puedan curar solo con quimioterapia, o
- cuando los pacientes desarrollan complicaciones, hemoptisis masiva o fístula broncopleurales persistentes.

Para maximizar el éxito potencial de la cirugía:

- El paciente debe presentar un riesgo quirúrgico aceptable y contar con reservas de la función pulmonar adecuadas que le permitan tolerar la cirugía reseccional.
- La cirugía debe ser realizada por 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 de la baciloscopía e idealmente después de la conversión del cultivo.
- Incluso después de una resección pulmonar exitosa, el paciente debe completar la totalidad del tratamiento. Si no hay cultivos positivos después de la cirugía, la fecha de la cirugía puede considerarse como la fecha de la conversión del cultivo.

Resultados del tratamiento

Los resultados del tratamiento de la TB-MDR varían en función de diversos factores, que incluyen el patrón de farmacorresistencia y los medicamentos usados en el esquema de tratamiento. Dos revisiones sistemáticas que incluyeron 36 estudios observacionales informaron tasas de éxito del tratamiento combinadas del 62% (rango: 36% al 79%). Ninguno de los estudios incluido en las revisiones sistemáticas incluyeron nuevos medicamentos, como BDQ y DLM.

Los factores asociados con el **éxito del tratamiento** incluyen:

- Duración del tratamiento de, al menos, 18 meses.
- DOT durante el tratamiento.
- Resección quirúrgica.
- Uso de fluoroquinolona.
- Ningún tratamiento previo.

Los factores relacionados con **resultados desfavorables** incluyen:

- Sexo masculino.
- Abuso del alcohol.
- IMC bajo (falta de aumento de peso).
- Baciloscopia positiva al momento del diagnóstico.
- Resistencia a la fluoroquinolona.
- Presencia de patrón de resistencia XDR.

Como se describió en un artículo de 2014 de Marks, et al., los resultados del tratamiento en los Estados Unidos son más favorables. Entre los 134 pacientes con TB-MDR/XDR que estaban con vida al momento del diagnóstico y realizaron el seguimiento para determinar los resultados del tratamiento en los Estados Unidos entre 2005 y 2007, el 78% completó la terapia, el 9% fue trasladado, el 2% no fue localizado para el seguimiento, el 1% interrumpió el tratamiento por reacciones adversas y el 9% murió. El 97% de los cultivos de esputo de los pacientes se volvieron negativos.

Resumen

- La consulta con un experto es recomendable para todos los casos de TB-MDR/XDR.

- El diseño de esquemas individualizados para la TB-MDR debe basarse en los resultados de las pruebas de susceptibilidad, los antecedentes de tratamiento de la TB, la posibilidad de resistencia cruzada, la posibilidad de toxicidades farmacológicas superpuestas y otros factores clínicos y epidemiológicos clave.

- Los esquemas para la TB-MDR deben incluir, al menos, 4 a 6 medicamentos probablemente efectivos (idealmente 5), y los esquemas para la TB-XDR deben incluir, al menos, 6 medicamentos probablemente efectivos.

- Para TB-MDR:
 - La fase intensiva del tratamiento debe continuar, al menos, 6 meses después de la conversión del cultivo.
 - La fase de continuación debe continuar, al menos, 18 meses después de la conversión del cultivo.

- Para TB-XDR:
 - La duración total del tratamiento debe ser de, al menos, 24 meses después de la conversión del cultivo.

- El manejo de casos es esencial para un tratamiento exitoso de la TB farmacorresistente.

- Debe usarse DOT para todos los pacientes con TB-MDR/XDR.

- Eventualmente, nuevos medicamentos pueden producir mejores resultados y acortar la duración de la terapia.

Referencias

- Ahmad Z, Tyagi S, Minkowski A, Peloquin CA, Grosset JH, Nuernberger EL. Contribution of moxifloxacin or levofloxacin in second-line regimens with or without continuation of pyrazinamide in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(1):97-102
- Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. 2012; 9(8):e1001300.
- Al Sultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs*. 2014;74(8):839-854.
- 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.
- Andries K, Villerias C, Coeck N, et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e102135.
- Anger HA, Dworkin F, Sharma S, et al. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000-6. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:775-783.
- Aung KJM, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, Rieder HL. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(10):1180-1187.

- Bang D, Andersen PH, Andersen AB, Thomsen VO. Isoniazid-resistant tuberculosis in Denmark: mutations, transmission and treatment outcome. *J Infect*. 2010;60:452-457.
- Bastos MY, Hussain H, Weyer K, et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first and second-line drugs: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):1364-1374.
- Cattamanchi A, Dantes RB, Metcalfe JZ, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of isoniazid mono-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(2):179-185.
- Cegielski JP, Kurbatova E, van der Walt M, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in relation to treatment, initial and acquired second-line drug resistance. *Clin Infect Dis*. 2015;doi: 10.1093/cid/civ910.
- Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR*. 2013;62:1-13.
- Chambers HF, Kocagoz T, Sipit T, Turner J, Hopewell PC. Activity of amoxicillin/clavulanate in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1998;26(4):874-877.
- 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.
- Chang KC, Leung CC, Yew WW, Leung ECC, Leung WM, Tam CM, Zhang Y. Pyrazinamide may improve fluoroquinolone-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:5465-5475.
- Chang KC, Yew WW, Tam CM, Leung CC. WHO Group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4097-4104.
- Chien JY, Chen YT, Wu SG, Lee JJ, Wang JY, Yu CJ. Treatment outcomes of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(1):59-68.
- Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(4):447-454.
- 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.
- Dauby N, Muylle I, Mouchet F, Sergysels R, Payen MC. Meropenem/clavulanate and linezolid treatment for extensively drug-resistant tuberculosis. *Ped Infect Dis*. 2011;30(9):812-813.
- Deepa D, Achanta S, Jaju J, et al. The impact of isoniazid resistance on the treatment outcomes of smear positive re-treatment tuberculosis patients in the state of Andhra Pradesh, India. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76189.
- De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1386-1392.
- Dey T, Brigden G, Cox H, Shubber Z, Cooke G, Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:284-293.
- Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014;371:723-732.
- Diacon AH, Donald PR, Pym A, et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:3271-3276.
- Du Q, Dai G, Long Q, et al. *Mycobacterium tuberculosis* rrs A1401G mutations correlates with high-level resistance to kanamycin, amikacin, and capreomycin in clinical isolates from mainland China. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;77:138-142.
- Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in Southeastern Texas. *Chest*. 2001;119:1730-1736.
- Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J*. 2013;42:156-168.
- Fortun J, Martin-Davila P, Navas E, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:180-185.

- Franke MF, Becerra MC, Tierney DB, et al. Counting pyrazinamide in regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(5):674-679.
- Gegia M, Cohen T, Kalandadze I, Vashakidze L, Furin J. Outcomes among tuberculosis patients with isoniazid resistance in Georgia, 2007-2009. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(6):812-816.
- Georghiou SB, Magana M, Garfein RS, Catanzaro DG, Catanzaro A, Rodwell TC. Evaluation of genetic mutations associated with *Mycobacterium tuberculosis* resistance to amikacin, kanamycin, and capreomycin: a systematic review. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e33275.
- Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2151-2160.
- Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, O'Donnell MR. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(8):1001-1007.
- Grosset JH, Tyagi S, Almeida DV, et al. Assessment of clofazimine activity in a second-line regimen for tuberculosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:608-612.
- Guglielmetti L, Le Du D, Jachym M, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of French cohort. *Clin Infect Dis*. 2015;60:188-214.
- Hartkoorn RC, Uplekar S, Cole ST. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2979-2981.
- 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-Bin X, Jiang R, Ling L. Pulmonary resection for patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(8):1687-1695.
- Horita Y, Maeda S, Kazumi Y, Doi N. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to an oral carbapenem alone or in combination with beta-lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):7010-4.
- Hugonnet JE, Tremblay LW, Boshoff HI, Barry CE, 3rd, Blanchard JS. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2009;323(5918):1215-1218.
- Huyen MNT, Cobelens FGJ, Buu TN, et al. Epidemiology of isoniazid resistance mutations and their effect on tuberculosis treatment outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:3620-3627.
- Jacobson KR, Theron D, Victor TC, Streicher M, Warren RM, Murray MB. Treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis patients, Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2011;53:369-372.
- Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, Mitnick CD, Murray MB. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:6-14.
- Jeong BH, Jeon K, Park HY, et al. Outcomes of pulmonary MDR-TB: impacts of fluoroquinolone resistance and linezolid treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(11):3127-3133.
- Jiang RH, Xu HB, Li L. Comparative roles of moxifloxacin and levofloxacin in the treatment of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(1):36-41.
- Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371:1599-1608.
- Jo K-W, Lee S-D, Kim WS, Kim DS, Shim TS. Treatment outcomes and moxifloxacin susceptibility in ofloxacin-resistant multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(1):39-43.
- 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.
- Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2009;4(9):e6914.
- Jugheli L, Bzekalava N, de Rijk P, Fissette K, Portaels F, Rigouts L. High level of cross-resistance between kanamycin, amikacin, and capreomycin among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Georgia and a close relation with mutations in the *rrs* gene. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:5064-5068.
- Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, Mamtani M, Kulkarni H. A randomized controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(2):139-145.

- Kempker RR, Vashakidze S, Solomonía N, Dzidzikashvili N, Blumberg HM. Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(2):157-166.
- Kim YH, Suh GY, Chung MP, et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2008;8:6.
- Koh WJ, Lee SH, Kang YA, et al. Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(7):858-864.
- Koh WJ, Kang YR, Jeon K, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1503-1507.
- Kruuner A, Jureen P, Levina K, Ghebremichael S, Hoffner S. Discordant resistance to kanamycin and amikacin in drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2971-2973.
- Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Foe JLA, Trebucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(5):517-524.
- Kurbatova EV, Gammino VM, Bayona J, et al. Predictors of sputum conversion among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(10):1335-1343.
- Lange C, Abubakar I, Alffenaar JWC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2014;44:23-63.
- Lee H, Jeong BH, Park HY, et al. Treatment outcomes of fluoroquinolone-containing regimens for isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2 de noviembre de 2015. [Publicación electrónica previa a su publicación en papel]
- Lee J, Lee CH, Kim DK, et al. Retrospective comparison of levofloxacin and moxifloxacin on multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes. *Korean J Int Med*. 2011;26(2):153-159.
- Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1508-1518.
- Marks SM, Flood J, Seaworth B, et al. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant tuberculosis, United States, 2005-2007. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:812-820.
- Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, Hill AC, Jereb, JA, Mase SR. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):6-16.
- Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Molecular analysis of cross-resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):192-197.
- Menzies D, Benedetti A, Paydar A, et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review. *PLoS Med*. 2009;6(9):e1000150.
- Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2009;34:387-393.
- Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:169-179.
- Nolan CM, Goldberg SV. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(11):952-958.
- Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:153-161.
- Padayatchi N, Gopal M, Naidoo R, et al. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:3103-3107.
- 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.
- Payen MC, De Wit S, Martin C, et al. Clinical use of the meropenem-clavulanate combination for extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(4):558-560.
- Pietersen E, Ignatius E, Streicher EM, et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*. 2014;383(9924):1230-1239.
- Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, et al. High cure rate with standardized short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(10):1188-1194.

- 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.
- Reeves AZ, Campbell PJ, Willby MJ, Posey JE. Disparities in capreomycin resistance levels associated with the *rrs* A140G mutation in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:444-449.
- Reves R, Heilig CM, Tapy JM, et al. Intermittent tuberculosis treatment for patients with isoniazid intolerance or drug resistance. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(5):571-580.
- Schechter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):49-55.
- Schon T, Jureen P, Chryssanthou E, et al. Rifampicin-resistant and rifabutin-susceptible *Mycobacterium tuberculosis* strains: a breakpoint artifact? *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(9):2074-7.
- Senol G, Erbay A, Ozsoz A. Incidence of cross resistance between rifampicin and rifabutin in *Mycobacterium tuberculosis* strains in Izmir, Turkey. *J Chemother*. 2005;17(4):380-384.
- Shean K, Streicher E, Pieterse E, et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63057.
- Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1393-1400.
- Somoskovi A, Bruderer V, Homke R, Blumberg GV, Bottger EC. A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross-resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment. *Eur Respir J*. 2015;45:554-557.
- Sotgiu G, Sentis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012;40:1430-1442.
- Tang S, Yao L, Hao X, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1361-1367.
- Tang S, Yao L, Hao X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J*. 2015;45:161-170.
- Tierney DB, Franke MF, Becerra MC, et al. Time to culture conversion and regimen composition in multidrug-resistant tuberculosis treatment. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e108035.
- Uzun M, Erturan Z, Ang O. Investigation of cross-resistance between rifampin and rifabutin in *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(2):164-165.
- Van Deun A, Maug AKJ, Salim AH, et al. Short, highly effective and inexpensive standardized treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:684-692.
- Velasquez GE, Becerra MC, Gelmanova IR, et al. Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death. *Clin Infect Dis*. 2014;59:9-15.
- Veziris N, Truffot C, Mainardi JL, Jarlier V. Activity of carbapenems combined with clavulanate against murine tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2597-2600.
- Wang TY, Lin SM, Shie SS, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with low- and high-concentration isoniazid-monoresistant tuberculosis. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e86316.
- Williams DL, Spring L, Collins L, et al. Contribution of *rpoB* mutations to development of rifamycin cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(7):1853-1857.
- World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. 2013.
- Xu HB, Jiang RH, Xiao HP. Clofazimine in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:1104-1110.
- 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.
- Yoshida S, Suzuki K, Iwamoto T, et al. Comparison of rifabutin susceptibility and *rpoB* mutations in multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains by DNA sequencing and the line probe assay. *J Infect Chemother*. 2010;16(5):360-363.

5

Fichas técnicas de los medicamentos

Colaboradores de la 3.era edición: **GISELA F. SCHECTER, MD, MPH** Y **CHARLES A. PELOQUIN, PharmD, FCCP**

Amikacina	100	Meropenem	130
Amoxicilina/clavulanato	102	Moxifloxacina	132
Bedaquilina	104	Paraaminosalicilato	134
Capreomicina	106	Pirazinamida	136
Claritromicina	108	Rifabutina	138
Clofazimina	110	Rifampicina	140
Cicloserina	112	Rifapentina	142
Delamanida	114	Estreptomina	144
Etambutol	116	Nuevos medicamentos antituberculosos en desarrollo	146
Etionamida	118	Referencias	147
Imipenem/cilastatina	120		
Isoniacida	122		
Kanamicina	124		
Levofloxacina	126		
Linezolid	128		

AMIKACINA (AK) [1 de 2]

Clase de medicamento	Aminoglucósido.
Marca registrada	Amikacina/Amikin.
Actividad contra la TB	Bactericida , con una fuerte actividad antituberculosa. Resistencia cruzada con la kanamicina y algunos datos sugieren la resistencia cruzada con la capreomicina.
Resistencia cruzada	Kanamicina, se ha informado resistencia cruzada de frecuencia variable con capreomicina.
Dosificación (dosis única diaria)	<p>Adultos: 15 mg/kg/día en una única dosis diaria, de 5 a 7 días por semana; 15 mg/kg/dosis, de 2 a 3 veces por semana puede usarse una vez que se haya documentado la conversión del cultivo después del período inicial de administración diaria (algunos expertos usan hasta 25 mg/kg/dosis para terapia intermitente; monitorear las concentraciones).</p> <p>>59 años de edad: Muchos médicos clínicos experimentados prefieren utilizar una dosis inicial inferior de 10 mg/kg/dosis (máx. 750 mg) de 5 a 7 veces por semana o de 2 a 3 veces por semana después del período inicial. En forma alternativa, una dosis de 15 mg/kg/dosis, 3 veces por semana.</p> <p>Niños: 15–30 mg/kg/día (máx. 1 g) de 5 a 7 días por semana. 15–30 mg/kg/día (máx. 1 g), 3 días por semana, después del período inicial, todos los días.</p> <p>Falla renal/diálisis: 12 a 15 mg/kg/dosis después de diálisis, de 2 a 3 veces por semana (no diaria).</p> <p>Obesidad pronunciada: Ajustar la dosis debido a la distribución disminuida de fluidos extracelulares en los tejidos adiposos. La dosificación basada en el peso real dará como resultado concentraciones supratrapéuticas.</p> <p>Para la dosificación, utilice el peso ajustado de la siguiente manera: Peso corporal ideal +40% de exceso de peso Peso corporal ideal (hombres): 50 kg más 2.3 kg/pulgada sobre los 5 pies. Peso corporal ideal (mujeres): 45 kg más 2.3 kg/pulgada sobre los 5 pies.</p> <p><i>La concentración debe supervisarse muy de cerca.</i></p>
Vía de administración	IV o intramuscular (se han informado las vías intraperitoneal e intratecal, la penetración en las meninges solo ocurre en presencia de inflamación). Existe información de que es más dolorosa que la estreptomycin intramuscular. No se absorbe por vía oral.
Preparación	Solución incolora, 250 mg/ml (ampollas de 2, 3 o 4 ml) y 50 mg/ml (ampolla de 2 ml). Para solución intravenosa, mezcle con D5W u otras soluciones (en, por lo menos, 100 ml de fluido para adultos o en 5 mg/ml para niños).
Almacenamiento	La solución es estable en la ampolla original, a temperatura ambiente; la solución diluida es estable a temperatura ambiente durante, al menos, 3 semanas o en el refrigerador, al menos, 60 días.
Farmacocinética	<p>Para administración intravenosa, administre una infusión de 30-60 minutos en adultos y de 1 a 2 horas en niños. La absorción intramuscular se completa a las 4 horas y la concentración máxima se alcanza entre la primera y la segunda hora. Obtenga la concentración del medicamento de 90 a 120 minutos después de la infusión intravenosa para permitir la distribución completa del medicamento. Una medición adicional de la concentración 4 horas más tarde permitirá calcular la vida media y realizar la extrapolación retrógrada de la concentración máxima.</p> <p>La concentración máxima para una dosis de 15 mg/kg es de 35 a 45 mcg/ml.</p> <p>La concentración máxima de 65 a 80 mcg/ml se obtiene después de una dosis de 25 mg/kg.</p> <p>Por lo general, las concentraciones mínimas son <5 mcg/ml en pacientes con función renal normal.</p>
Absorción oral	No existe una absorción oral significativa. La absorción intramuscular puede demorarse si se utiliza el mismo sitio en forma constante.

AMIKACINA (AK) [2 de 2]

Penetración en el LCR	Penetración variable. Parece penetrar mejor las meninges inflamadas.
Circunstancias especiales	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: Por lo general, se evita el uso durante el embarazo debido a que con la estreptomina y la kanamicina se ha observado sordera congénita. Puede usarse durante la lactancia.</p> <p>Uso en enfermedad renal: Use con precaución. Las concentraciones deben monitorearse en pacientes con la función renal afectada. Se recomienda un ajuste en intervalos para pacientes con disfunción renal o diálisis. Consulte “Dosificación – Falla renal/diálisis” (página anterior). El medicamento se elimina de manera variada por hemodiálisis.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: La concentración del medicamento no resulta afectada por la enfermedad hepática (con excepción de un mayor volumen de distribución en pacientes con cirrosis alcohólica con ascitis). Su uso se presume seguro en pacientes con enfermedad hepática severa; sin embargo, debe usarse con precaución. Algunos pacientes con enfermedad hepática severa pueden progresar rápidamente a un síndrome hepatorenal.</p> <p>Uso con diuréticos: La coadministración de diuréticos del asa y de antibióticos aminoglucósidos conlleva un mayor riesgo de ototoxicidad.</p>
Reacciones adversas	<p>Nefrotoxicidad: En el 9% de la población general (puede ser menor para dosis diarias y mayor en el uso prolongado).</p> <p>Ototoxicidad (pérdida de la audición): Se incrementa en pacientes de edad avanzada y con el uso prolongado.</p> <p>Toxicidad vestibular.</p> <p>Dolor local por inyecciones intramusculares.</p> <p>Anormalidades electrolíticas, que incluyen hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.</p>
Contraindicaciones	<p>Embarazo: Contraindicación relativa (se han visto casos de sordera congénita con el uso de la estreptomina y de la kanamicina durante el embarazo).</p> <p>Hipersensibilidad a los aminoglucósidos.</p> <p>Se recomienda precaución con insuficiencia renal, hepática, vestibular o auditiva.</p>
Monitoreo	<p>Monitoree la función renal documentando la creatinina, como mínimo una vez al mes (con más frecuencia en caso de insuficiencia renal o hepática). Documente la eliminación de la creatinina si existe una disfunción renal inicial o ante cualquier sospecha. Documente el examen de función auditiva inicial y mensual. Haga un seguimiento mensual de electrolitos, magnesio y calcio. Pregunte regularmente al paciente sobre molestias vestibulares y realice exámenes vestibulares seriados. Documente concentraciones máximas y mínimas iniciales si existe alguna duda sobre la función renal. Algunos expertos monitorean la concentración de aminoglucósidos rutinariamente, sin tener en cuenta la función renal. Monitoree concentraciones en serie en pacientes con la función renal afectada.</p>
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	<p>USD 176 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios)</p> <p>USD 324 (hospital comunitario)</p>
Instrucciones al paciente	<p>Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Problemas auditivos, mareo o falta de equilibrio. • Erupción cutánea o inflamación de la cara. • Problemas para respirar. • Disminución en el volumen de la orina. • Inflamación, dolor o enrojecimiento en el sitio de aplicación de la IV. • Espasmos o debilidad muscular.

AMOXICILINA/CLAVULANATO (AMX/CLV) [1 de 2]

Clase de medicamento	Penicilina/inhibidor de betalactamasas.
Marca registrada	Augmentin XR o Augmentin ES-600, suspensión.
Actividad contra la TB	Informes conflictivos y limitados, pero con posible actividad bactericida temprana.
Resistencia cruzada	No se informó.
Dosis	<p>Adultos: 2000 mg como amoxicilina/125 mg de clavulanato, dos veces al día.</p> <p>Niños: 80 mg/kg/día, divididos en 2 dosis diarias del componente amoxicilina.</p> <p>Falla renal/diálisis: Para una eliminación de la creatinina de 10 a 30 ml/min, administre una dosis de 1000 mg como la amoxicilina dos veces al día. Para una eliminación de la creatinina <10 ml/min, administre una dosis de 1000 mg como la amoxicilina una vez al día.</p> <p>Hemodiálisis: Dosis única cada 24 horas y después de cada sesión de diálisis.</p>
Vía de administración	Oral. Si desea usar una betalactamasa por vía parenteral debe utilizar imipenem/cilastatina.
Preparación	Para adultos: 1000 mg amoxicilina/62.5 mg clavulanato (Augmentin XR) en tabletas, dos veces al día. En uso pediátrico: producto de 600 mg/5 ml (Augmentin ES-600). Puede conseguirse un equivalente más barato prescribiendo el genérico amoxicilina/clavulanato y amoxicilina adicional para alcanzar la misma dosis total diaria de amoxicilina y clavulanato (adultos: 4000 mg de amoxicilina y 250 mg de clavulanato divididos en dos veces al día).
Almacenamiento	Las tabletas permanecen estables a temperatura ambiente. La suspensión preparada debe almacenarse en el refrigerador y desecharse después de 10 días.
Farmacocinética	El tiempo hasta obtener la concentración máxima oral es de 60 a 90 minutos. Se informaron concentraciones séricas de 17 mcg/ml de amoxicilina después de una dosis de 2000 mg (como amoxicilina).
Absorción oral	La absorción oral es buena, se tolera mejor y se absorbe apropiadamente cuando se ingiere al comienzo de una comida estándar.
Penetración en el LCR	Aproximadamente, el 5% de la concentración plasmática alcanza el LCR.
Circunstancias especiales	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: Probablemente segura durante el embarazo (no se han documentado riesgos); puede usarse durante la lactancia.</p> <p>Uso en enfermedad renal: La amoxicilina se excreta renalmente y la dosis debe ajustarse para falla renal. Es eliminada por diálisis, por ello debe administrarse después de realizada la diálisis (consulte más arriba).</p> <p>Uso en enfermedad hepática: El clavulanato es eliminado por el hígado, por lo que debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.</p>
Reacciones adversas	<p>La diarrea y las molestias abdominales son las más comunes.</p> <p>Hipersensibilidad.</p> <p>Náuseas, vómitos y exantema son también comunes.</p> <p>Se han informado efectos secundarios poco frecuentes en todos los demás sistemas de órganos.</p>

AMOXICILINA/CLAVULANATO (AMX/CLV) [2 de 2]

Contraindicaciones	Alergia a la penicilina, use con precaución en alergias a las cefalosporinas.
Monitoreo	No se requiere monitoreo específico.
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	USD 241 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) USD 294 (hospital comunitario)
Instrucciones al paciente	<p>Tome al inicio de una comida.</p> <p>Almacene las tabletas a temperatura ambiente, almacene la suspensión en el refrigerador, deseche después de 10 días y renueve la prescripción.</p> <p>Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Erupción cutánea o inflamación.• Problemas para respirar.• Diarrea severa.

BEDAQUILINA (BDQ) [1 de 2]

Clase de medicamento	Diarilquinolona.									
Marca registrada	Sirturo.									
Actividad contra la TB	Bactericida, con una fuerte actividad antituberculosa. Inhibe la adenosin 5'-trifosfato (ATP) sintasa con actividad <i>in vitro</i> contra los bacilos con replicación y sin replicación.									
Resistencia cruzada	Se ha demostrado resistencia cruzada con la clofazimina en ambos sentidos a través de la resistencia basada en la salida.									
Dosis	<p>Adultos: 400 mg por día durante 14 días, seguido de 200 mg, 3 veces por semana durante 22 semanas. No se ha estudiado después de 24 semanas de administración.</p> <p>Dosis olvidadas: Después de las primeras 2 semanas de tratamiento, la dosis cambia a 200 mg tres veces por semana, incluso si se olvidaron dosis durante las 2 primeras semanas. Los pacientes no deben compensar las dosis olvidadas durante las 2 primeras semanas de tratamiento.</p> <p>Medicamentos concomitantes: La bedaquilina es metabolizada por la CYP3A4 y la coadministración de rifamicinas (Ej.: rifampicina, rifapentina y rifabutina) u otros inductores fuertes de la CYP3A4 pueden requerir ajuste de la dosis. Consulte la Sección 7 en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf.</p> <p>Niños: No se ha estudiado en niños. Estrictamente en función del peso, mediante conversión de las dosis de adultos en un paciente de 70 kg, la dosis pediátrica estimada sería 6 mg/kg por día durante 14 días, seguida de 3 mg/kg, 3 veces por semana durante 22 semanas. No obstante, estas dosis no están respaldadas por la experiencia clínica.</p> <p>Falla renal/diálisis: No se necesita ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal leve a moderada, pero debe usarse con precaución en pacientes que necesitan diálisis renal.</p>									
Vía de administración	Oral.									
Preparación	Tabletas de 100 mg.									
Almacenamiento	Almacene a temperatura ambiente. Las tabletas retiradas de su empaque original deben almacenarse en un recipiente hermético y resistente a la luz y deben rotularse con una fecha de vencimiento que no supere los 3 meses.									
Farmacocinética	<p>La absorción oral máxima se produce aproximadamente 5 horas después de la dosis. La administración con una comida estándar aumenta la biodisponibilidad aproximadamente al doble, por lo tanto, el medicamento debe tomarse con alimentos. El medicamento se une fuertemente a proteínas. La bedaquilina tiene una vida media terminal promedio de 5.5 meses. Probablemente esto refleja una liberación lenta de los tejidos periféricos.</p> <p>Por lo general, las concentraciones máximas ocurren de 5 a 6 horas después de la administración de la dosis. Las concentraciones séricas no están disponibles clínicamente.</p> <p>Las concentraciones máximas dependen del tamaño y la cantidad de las dosis:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis (diaria)</th> <th>N dosis</th> <th>C_{máx.} (mcg/ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>200 mg</td> <td>14.º dosis</td> <td>2.7 (1.7-4.3)</td> </tr> <tr> <td>400 mg</td> <td>14.º dosis</td> <td>4.5 (2.4-13.6)</td> </tr> </tbody> </table>	Dosis (diaria)	N dosis	C _{máx.} (mcg/ml)	200 mg	14.º dosis	2.7 (1.7-4.3)	400 mg	14.º dosis	4.5 (2.4-13.6)
Dosis (diaria)	N dosis	C _{máx.} (mcg/ml)								
200 mg	14.º dosis	2.7 (1.7-4.3)								
400 mg	14.º dosis	4.5 (2.4-13.6)								
Absorción oral	Buena absorción oral. Debe administrarse con una comida para aumentar la biodisponibilidad.									
Penetración en el LCR	No hay datos disponibles. Además, tampoco hay datos sobre el tratamiento de la TB extrapulmonar (Ej.: sistema nervioso central) con bedaquilina.									

FICHAS TÉCNICAS DE LOS MEDICAMENTOS

BEDAQUILINA (BDQ) [2 de 2]

<p>Circunstancias especiales</p>	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: Categoría de embarazo B. No se detectaron daños fetales en estudios en animales. El medicamento se concentra en la leche materna y debe considerarse suspender la lactancia.</p> <p>Uso en enfermedad renal: No se necesita ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal leve a moderada, pero debe usarse con precaución en pacientes que necesitan diálisis peritoneal o hemodiálisis. El monitoreo del nivel de medicamento puede ser útil, cuando esté disponible.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: No se necesita ajuste de la dosis para la bedaquilina en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado la bedaquilina en pacientes con insuficiencia hepática severa y debe usarse con precaución en estos pacientes, y solo cuando los beneficios superen a los riesgos. Se recomienda el monitoreo clínico de las reacciones adversas relacionadas con la bedaquilina.</p>
<p>Reacciones adversas</p>	<p>Prolongación del QTc, hepatitis, náuseas, dolor articular, dolor de cabeza, nivel elevado de amilasa, tos con sangre, dolor torácico, pérdida del apetito o exantema.</p>
<p>Contraindicaciones</p>	<p>Ninguna, pero debe usarse con precaución si se están administrando otros agentes que pueden prolongar el intervalo QTc, como clofazimina o fluoroquinolonas.</p>
<p>Monitoreo</p>	<p>ECG inicial y 2, 12 y 24 semanas después de iniciar el tratamiento. Interrumpa la bedaquilina si el QTc >500 y monitoree los ECG con frecuencia hasta que el QTc vuelva a la normalidad. Potasio, calcio y magnesio inicial; repita si se produce prolongación del QTc, y de forma mensual si se administran medicamentos inyectables. LFT inicial y mensual.</p>
<p>Advertencia</p>	<p>En un ensayo controlado con placebo, se ha observado un mayor riesgo de muerte en el grupo de tratamiento de bedaquilina (9/79, 11.4%) en comparación con el grupo de placebo (2/81, 2.5%). No hubo un patrón de las causas de muerte, y no se pudo determinar una relación causa-efecto. Solo debe usarse bedaquilina cuando no pueda establecerse de otra manera un esquema de tratamiento.</p> <p>Puede producirse prolongación del QTc con bedaquilina. El uso con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc puede causar prolongación adicional del QTc.</p>
<p>Costo total al 2014. Suministro por 24 semanas para personas de 60 kg</p>	<p>USD 23,070 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) USD 30,000 (hospital comunitario)</p>
<p>Instrucciones al paciente</p>	<p>Evite ingerir bebidas alcohólicas. Tome el medicamento con alimentos.</p> <p>Comuníquese con su médico e interrumpa el medicamento inmediatamente si experimenta los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambios severos en el ritmo cardíaco (prolongación del QTc). Informe de inmediato al proveedor de servicios médicos si sufre un cambio en la frecuencia cardíaca (latido cardíaco rápido o irregular), o si se desmaya. • Problemas hepáticos (hepatotoxicidad). Comuníquese de inmediato con el proveedor de servicios médicos si experimenta síntomas inexplicables, como náuseas o vómitos, dolor estomacal, fiebre, debilidad, picazón, cansancio inusual, pérdida del apetito, heces de color claro, orina de color oscuro, coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos.

CAPREOMICINA (CM) [1 de 2]

Clase de medicamento	Polipéptido cíclico.
Marca registrada	Capastat.
Actividad contra la TB	Bactericida , de fuerte actividad antituberculosa; inhibe la síntesis de proteína. Algunos datos han sugerido resistencia cruzada con amikacina y kanamicina.
Resistencia cruzada	Amikacina y kanamicina. Se ha informado resistencia cruzada de frecuencia variada.
Dosificación (dosis única diaria)	<p>Adultos: 15 mg/kg/día en una única dosis diaria, de 5 a 7 días por semana 15 mg/kg/dosis, de 2 a 3 veces por semana después del período inicial de administración diaria (algunos expertos usan hasta 25 mg/kg/dosis para terapia intermitente; monitorear las concentraciones).</p> <p>>59 años de edad: Muchos médicos clínicos experimentados prefieren utilizar una dosis inicial inferior de 10 mg/kg/dosis (máx. 750 mg) de 5 a 7 veces por semana o de 2 a 3 veces por semana después del período inicial. En forma alternativa, 15 mg/kg/dosis, 3 veces por semana.</p> <p>Niños: De 15 a 30 mg/kg/día (máx. 1 g), de 5 a 7 días por semana. De 15 a 30 mg/kg/día (máx. 1 g), 2-3 días por semana después del período inicial diario.</p> <p>Falla renal/diálisis: Dosis de 12 a 15 mg/kg/dosis, 2 a 3 veces por semana (no diaria).</p> <p>Obesidad pronunciada: Ajustar la dosis debido a la distribución disminuida de fluidos extracelulares en los tejidos adiposos. La dosificación basada en el peso real dará como resultado concentraciones supraterapéuticas.</p> <p>Para la dosificación, utilice el peso ajustado de la siguiente manera: Peso corporal ideal +40% de exceso de peso Peso corporal ideal (hombres): 50 kg más 2.3 kg/pulgada sobre los 5 pies. Peso corporal ideal (mujeres): 45 kg más 2.3 kg/pulgada sobre los 5 pies.</p> <p><i>La concentración debe supervisarse muy de cerca.</i></p>
Vía de administración	IV o intramuscular.
Preparación	La capreomicina se encuentra disponible en ampollas de 1 g para administración intramuscular o IV. El contenido de la ampolla debe reconstituirse con 2 ml o más de solución salina normal o de solución estéril.
Almacenamiento	El inserto del empaque indica que la capreomicina reconstituida puede almacenarse en el refrigerador por un período máximo de 24 horas antes de su uso. Otros datos sugieren que puede conservarse por 14 días en el refrigerador o 2 días a temperatura ambiente.
Farmacocinética	<p>Los niveles máximos de las concentraciones intramusculares se obtienen a las 2 horas. Obtenga la concentración del medicamento de 90 a 120 minutos después de la infusión intravenosa para permitir la distribución completa del medicamento. Una medición adicional de la concentración 4 horas más tarde permitirá calcular la vida media y realizar la extrapolación retrógrada de la concentración máxima.</p> <p>La concentración máxima para una dosis de 15 mg/kg es de 35 a 45 mcg/ml.</p> <p>La concentración máxima de 65 a 80 mcg/ml se obtiene después de una dosis de 25 mg/kg. Las concentraciones mínimas deben ser <5 mcg/ml en pacientes con función renal normal.</p>
Absorción oral	No existe una absorción oral significativa. La absorción intramuscular puede demorarse si se utiliza el mismo sitio en forma constante.
Penetración en el LCR	Hay escasez de datos con relación a la penetración de la capreomicina en las meninges.

CAPREOMICINA (CM) [2 de 2]

<p>Circunstancias especiales</p>	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: Por lo general, se evita el uso durante el embarazo debido a que con la estreptomicina y la kanamicina se ha observado sordera congénita. Existen informes de casos que respaldan el uso seguro durante el embarazo (no ha afectado a los recién nacidos). Puede usarse durante la lactancia.</p> <p>Uso en enfermedad renal: Use con precaución. Las concentraciones deben monitorearse en pacientes con la función renal afectada. Se recomienda un ajuste en intervalos para pacientes con disfunción renal o diálisis. Consulte “Dosificación – Falla renal/diálisis” (página anterior) y el Capítulo 7, <i>Comorbilidades y situaciones especiales – Falla renal</i>.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: La concentración del medicamento no resulta afectada por la enfermedad hepática (con excepción de un mayor volumen de distribución en pacientes con cirrosis alcohólica con ascitis). Su uso se presume seguro en pacientes con enfermedad hepática severa; sin embargo, debe usarse con precaución. Algunos pacientes con enfermedad hepática severa pueden progresar rápidamente a un síndrome hepatorenal.</p>
<p>Reacciones adversas</p>	<p>Similares a las de los aminoglucósidos.</p> <p>Nefrotoxicidad: Del 20% al 25% incluidas la proteinuria, eliminación de la creatinina reducida y la depleción del potasio y el magnesio.</p> <p>Ototoxicidad (pérdida de la audición): Ocurre con más frecuencia en las personas mayores o en aquellas que tienen preexistencia de disfunción renal; toxicidad vestibular.</p> <p>Dolor local por inyecciones intramusculares.</p> <p>Anormalidades electrolíticas, que incluyen hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.</p> <p>Anormalidades en pruebas de la función hepática cuando se usa con otros medicamentos para la TB.</p>
<p>Contraindicaciones</p>	<p>Hipersensibilidad a la capreomicina. Algunos expertos no usan capreomicina si se producen efectos secundarios vestibulares por el uso de aminoglucósidos.</p> <p>Por lo general, se evita el uso durante el embarazo debido a que con los aminoglucósidos se ha observado sordera congénita y el mecanismo de ototoxicidad puede ser similar con la capreomicina. Existen informes de casos que respaldan el uso seguro durante el embarazo (no ha afectado a los recién nacidos).</p>
<p>Monitoreo</p>	<p>Monitoree la función renal documentando la creatinina, como mínimo una vez al mes (con más frecuencia en caso de insuficiencia renal o hepática). Documente la eliminación de la creatinina si existe una disfunción renal inicial o ante cualquier sospecha. Documente el examen de función auditiva inicial y mensual. Haga un seguimiento mensual de electrolitos, magnesio y calcio. Pregunte regularmente al paciente sobre molestias vestibulares y realice exámenes vestibulares seriados. Documente concentraciones máximas y mínimas iniciales si existe alguna duda sobre la función renal. Algunos expertos monitorean la concentración de capreomicina en forma rutinaria, independientemente de la función renal. Monitoree concentraciones en serie en pacientes con la función renal afectada.</p>
<p>Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg</p>	<p>USD 349 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) USD 3,598 (hospital comunitario)</p>
<p>Instrucciones al paciente</p>	<p>Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupción cutánea. • Fiebre o escalofríos. • Hemorragia o hematomas. • Problemas auditivos, mareo o falta de equilibrio. • Hemorragia o abultamiento en el sitio de inyección. • Disminución en el volumen de la orina. • Problemas para respirar. • Debilidad muscular.

FICHAS TÉCNICAS DE LOS MEDICAMENTOS

CLARITROMICINA (CLR) [1 de 2]

Clase de medicamento	Macrólido.
Marca registrada	Biaxin.
Actividad contra la TB	Mucho más activo contra micobacterias no tuberculosas, especialmente MAC, pero algunos aislados de TB son susceptibles <i>in vitro</i> . No se ha demostrado su eficacia para el tratamiento de la TB en seres humanos y los datos <i>in vitro</i> no son especialmente alentadores. Inhibe la síntesis de la proteína uniéndose a la subunidad ribosomal 50S.
Resistencia cruzada	No se informó.
Dosis	Adultos: 500 mg dos veces al día o 1 gramo por día en formulaciones de liberación prolongada. Niños: 7.5 mg/kg cada 12 horas hasta 500 mg. Falla renal/diálisis: Este medicamento es de eliminación tanto hepática como renal. En pacientes con disfunción renal severa, se deben incrementar los intervalos entre las dosis, por ejemplo, 500 mg diarios.
Vía de administración	Oral.
Preparación	Tabletas orales de 250 y 500 mg. También están disponibles en tabletas de liberación prolongada para uso único diario. Suspensión oral 125 mg/5 ml y 250 mg/5 ml.
Almacenamiento	Almacene las tabletas y los gránulos de suspensión sin mezclar a temperatura ambiente en un recipiente bien cerrado y proteja de la luz. La suspensión ya mezclada no debe refrigerarse y puede almacenarse durante 14 días.
Farmacocinética	La absorción oral máxima sucede a las 2-3 horas después de administrada la dosis del medicamento. Para un adulto sin ayuno, se esperan concentraciones máximas de 2-7 mcg/ml después de una dosis oral de 500 mg. Debido a las altas concentraciones intracelulares, las concentraciones en los tejidos son mayores que en suero.
Absorción oral	El medicamento se absorbe rápidamente después de la administración oral y su biodisponibilidad es de alrededor del 50%. Puede administrarse independientemente si el paciente ha ingerido o no alimento. Los alimentos retrasan ligeramente la concentración sérica máxima, pero también aumentan ligeramente la concentración máxima alcanzada.
Penetración en el LCR	No hay información disponible en relación a la penetración en el SNC.
Circunstancias especiales	Uso durante embarazo/lactancia: Embarazo de categoría C y, en general, no debe utilizarse en el embarazo a menos que no exista ninguna otra alternativa disponible. No se sabe si el medicamento se excreta a través de la leche materna. Uso en enfermedad renal: Se deben incrementar los intervalos entre las dosis en presencia de enfermedad renal severa. Consulte el Capítulo 7, <i>Comorbilidades y situaciones especiales: Falla renal.</i> Uso en enfermedad hepática: No se necesita ningún ajuste.
Reacciones adversas	Diarrea, náusea, sabor anormal, dispepsia, dolor/molestia abdominal, dolor de cabeza. Rara vez se observan reacciones alérgicas cutáneas, toxicidad hepática, prolongación QT, colitis por <i>C. diff</i> , pérdida de la audición.

FICHAS TÉCNICAS DE LOS MEDICAMENTOS

CLARITROMICINA (CLR) [2 de 2]

Contraindicaciones	Pacientes con hipersensibilidad conocida a antibióticos macrólidos. No se debe administrar con ninguno de los siguientes medicamentos: Cisaprida, pimozida, astemizol, terfenadina, y ergotamina o dihidroergotamina.
Monitoreo	No requiere monitoreo de rutina en laboratorio.
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	USD 16 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) USD 271 (hospital comunitario)
Instrucciones al paciente	<p>Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos. Asegúrese de informarle a su médico si está tomando algún otro medicamento. Cuando comience su tratamiento con claritromicina, no debe tomar las siguientes medicinas: cisaprida, pimozida, astemizol, terfenadina, ergotamina y dihidroergotamina.</p> <p>Si desarrolla diarrea suspenda el medicamento y comuníquese inmediatamente con su médico.</p>

CLOFAZIMINA (CFZ) [1 de 2]

Clase de medicamento	Iminofenazina.
Marca registrada	Lamprene.
Actividad contra la TB	<i>Actividad in vitro contra la M. tuberculosis.</i> No se tienen muchos <i>datos de su actividad in vivo.</i> Por lo general, se reserva para casos con muy pocas opciones.
Resistencia cruzada	Bedaquilina. Se ha informado resistencia cruzada en ambos sentidos a través de la resistencia basada en la salida.
Dosificación (dosis única diaria)	Adultos: Se han utilizado de 100 a 200 mg diarios (oral). También se ha usado en un esquema de 200 mg diarios por 2 meses, seguido de 100 mg diarios. Niños: Información limitada, pero se han administrado dosis de 1 mg/kg/día. Falla renal/diálisis: No se requieren ajustes.
Vía de administración	Oral, no está disponible parenteralmente.
Preparación	Cápsulas de 50 y 100 mg.
Almacenamiento	A temperatura ambiente.
Farmacocinética	La vida media estimada en el tejido es de, aproximadamente, 70 días. Se espera que las concentraciones máximas de 2 a 3 horas después de una dosis sean de 0.5 a 2.0 mcg/ml. Cuando se administra con alimentos, las concentraciones máximas se dan de 4 a 8 horas después.
Absorción oral	70% de absorción después de una dosis oral.
Penetración en el LCR	La información disponible sobre la penetración en el SNC es muy limitada.
Circunstancias especiales	Uso durante el embarazo/lactancia: No se recomienda debido a que existe información muy limitada (algunos informes de resultados normales, otros de muertes neonatales). Evite el uso durante la lactancia debido a la pigmentación en el infante. Uso en enfermedad renal: No se requiere ajuste de la dosis. Uso en enfermedad hepática: Parcialmente metabolizada por el hígado; use con precaución o ajuste la dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa.
Reacciones adversas	Coloración rosa o roja en la piel, conjuntiva, córnea y fluidos corporales. Intolerancia gastrointestinal. Fotosensibilidad. Otros efectos secundarios incluyen retinopatía, resequedad de la piel, prurito, exantema, ictiosis, xerosis y síntomas abdominales severos, sangrado y obstrucción intestinal.
Contraindicaciones	Alergia a la clofazimina.
Monitoreo	Monitoreo sintomático.

FICHAS TÉCNICAS DE LOS MEDICAMENTOS

CLOFAZIMINA (CFZ) [2 de 2]

Costo total al 2012

La clofazimina no está comercialmente disponible en los Estados Unidos. Los médicos clínicos deben contactarse con la Oficina de operaciones de emergencia de la FDA (866-300-4374 o 301-796-8240) para solicitar un medicamento nuevo en investigación (IND) para un solo paciente en forma individual. El medicamento se entrega en función de cada caso sin costo.

Instrucciones al paciente

Tomar con las comidas para evitar molestias estomacales y mejorar la absorción.

Este medicamento puede decolorar su piel y tornar las secreciones de su cuerpo de un color rosado, rojo o marrón negruzco. Esto debería desaparecer después de suspender el medicamento, pero puede tomar un largo tiempo. Evite la exposición solar y use bloqueadores solares de un factor solar alto.

Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta los siguientes síntomas:

- Deposiciones o diarrea con sangre o de color negro.
- Coloración amarillenta en la piel o en los ojos.
- Náuseas fuertes, vómitos, dolor abdominal, cólicos o sensación de quemazón.
- Depresión o pensamientos suicidas.

CICLOSERINA (CS) [1 de 2]

Clase de medicamento	Análoga de la D-alanina.
Marca registrada	Seromycin.
Actividad contra la TB	Bacteriostático , inhibe la síntesis de la pared celular.
Resistencia cruzada	No se informó.
Dosis	<p>Adultos: Usualmente, de 10 a 15 mg/kg/día; 250 mg, vía oral, dos veces al día o 500 mg, vía oral, en una dosis única. Se puede aumentar a 250 mg, vía oral, 3 veces al día o 250 mg todas las mañanas y 500 mg, vía oral, por la noche, si las concentraciones máximas se mantienen por debajo de los 35 mcg/ml. Algunos pacientes pueden requerir solo alternar un día 250 mg y otro 500 mg para lograr los niveles deseados en sangre.</p> <p>Niños: De 10 a 20 mg/kg/día divididos cada 12 horas (cantidad máxima diaria: 1 g).</p> <p>Vitamina B6: Si bien no hay muchos datos que respalden esta opinión, los expertos en TB-MDR recomiendan que todos los pacientes reciban vitamina B6 durante el tratamiento con cicloserina. Los adultos requieren de 100 mg o más (o de 50 mg por 250 mg de cicloserina), y los niños deben recibir una dosis proporcional a su peso.</p> <p>Falla renal/diálisis: 250 mg una vez al día o 500 mg, 3 veces por semana. Monitoree las concentraciones del medicamento con el fin de mantener los niveles máximos <35 mcg/ml. Consulte el Capítulo 7, <i>Comorbilidades y situaciones especiales: Falla renal.</i></p>
Vía de administración	Oral, no está disponible parenteralmente.
Preparación	Cápsulas de 250 mg.
Almacenamiento	A temperatura ambiente en recipientes herméticos.
Farmacocinética	<p>La absorción oral máxima usualmente ocurre a las 2 horas (puede demorarse hasta 4 horas).</p> <p>Se debe calcular la concentración máxima a las 2 horas; si se sospecha absorción retardada, será útil calcular la concentración a las 6 horas. Un cálculo de la concentración a las 10 horas permitirá calcular la vida media. Espere entre 3 y 4 días después de la administración del medicamento para determinar las concentraciones debido a que tiene una vida media prolongada.</p> <p>Se espera que las concentraciones máximas sean entre 20 y 35 mcg/ml. La toxicidad del SNC está asociada con concentraciones por encima de 35 mcg/ml, pero puede ocurrir incluso a concentraciones más bajas. Algunos clínicos especialistas en TB-MDR prefieren mantener la concentración por debajo de 30 mcg/ml.</p>
Absorción oral	Disminuye moderadamente con la comida (mejor si se toma con el estómago vacío). No se afecta significativamente por antiácidos o por el jugo de naranja.
Penetración en el LCR	La concentración es similar a las alcanzadas en las concentraciones séricas.
Circunstancias especiales	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: No se ha estudiado debidamente, pero no se ha documentado teratogénesis. Úsela si no tiene mejores opciones. Puede usarse durante la lactancia (administre al infante vitamina B6 durante la lactancia).</p> <p>Uso en enfermedad renal: La cicloserina es eliminada por el riñón y, en caso de falla renal, requiere ajustes en la dosis (consulte más arriba). Use con precaución.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: No relacionada con hepatotoxicidad.</p>

CICLOSERINA (CS) [2 de 2]

Reacciones adversas	Toxicidad del SNC, lo que incluye incapacidad para concentrarse y letargo. <i>Por lo general</i> , ocurren efectos secundarios del SNC más severos, que incluyen convulsiones, depresión, psicosis y pensamientos suicidas cuando las concentraciones máximas son >35 mcg/ml, pero pueden observarse en rangos terapéuticos normales. Otros efectos secundarios incluyen neuropatía periférica y cambios en la piel. Los problemas en la piel incluyen erupciones liquenoides y el síndrome de Stevens-Johnson.
Contraindicaciones	Enfermedades graves del SNC , que incluyen convulsiones, enfermedad psicótica o abuso de alcohol.
Monitoreo	Las concentraciones máximas deben obtenerse dentro de la primera o segunda semana de la terapia y deben monitorearse serialmente. La concentración máxima debe mantenerse por debajo de los 35 mcg/ml. Debe realizarse un monitoreo inicial y mensual para detectar depresión utilizando una herramienta como el Inventario de Depresión de Beck.
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	USD 435 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) USD 810 (hospital comunitario)
Instrucciones al paciente	<p>Es mejor si se toma con el estómago vacío, con jugo o con antiácidos. Si se ingiere alimentos, evite una comida muy abundante y grasosa. Evite ingerir bebidas alcohólicas.</p> <p>Mientras esté tomando este medicamento, también debe tomar dosis altas de vitamina B6.</p> <p>Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Convulsiones.• Temblores o dificultad al hablar.• Depresión o pensamientos suicidas.• Ansiedad, confusión o pérdida de memoria.• Cambios en su personalidad, como comportamiento agresivo.• Erupción cutánea o urticaria.• Dolor de cabeza.

DELAMANIDA (DLM) [1 de 2]

Clase de medicamento	Derivado del nitroimidazo-oxazol.
Marca registrada	Deltyba (en Europa).
Actividad contra la TB	Bactericida, con una fuerte actividad antituberculosa. Inhibe la biosíntesis del ácido micólico.
Resistencia cruzada	Resistencia cruzada con el medicamento en investigación PA-824, también un nitroimidazol.
Dosis	<p>Adultos: 100 mg, dos veces al día, con alimentos, durante 24 semanas. No se ha estudiado la administración por más de 6 meses consecutivos.</p> <p>Niños: No se han publicado datos sobre la seguridad y la eficacia de la delamanida en niños de menos de 18 años. Estrictamente en función del peso, mediante conversión de las dosis de adultos en un paciente de 70 kg, la dosis pediátrica estimada sería 1.5 mg/kg, dos veces al día, durante 24 semanas. No obstante, estas dosis no están respaldadas por la experiencia clínica. Se están llevando a cabo estudios para evaluar la delamanida a 50 mg, dos veces al día, para pacientes de 6 a 11 años, y 100 mg, dos veces al día, para pacientes de 12 a 17 años.</p> <p>Falla renal/diálisis: No se necesita ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal leve a moderada, pero no hay datos disponibles sobre el uso en pacientes con disfunción renal severa. Por lo tanto, no se recomienda la delamanida para pacientes con disfunción renal severa.</p>
Vía de administración	Oral.
Preparación	Tabletas de 50 mg recubiertas con película.
Almacenamiento	Almacene a temperatura ambiente y en el empaque original para proteger el producto de la humedad.
Farmacocinética	<p>El tiempo hasta la absorción oral máxima ($T_{máx.}$) es de aproximadamente 4 horas después de la dosis. La administración con una comida estándar aumenta la biodisponibilidad aproximadamente al triple, por lo tanto, el medicamento debe tomarse con alimentos. El medicamento se une fuertemente a las proteínas y muestra un gran volumen de distribución.</p> <p>Las concentraciones máximas ($C_{máx.}$) en estado estacionario (aproximadamente 14 días de la administración) fueron de 369 y 361 ng/ml después de la primera y la segunda dosis, respectivamente (0.37 y 0.36 mcg/ml).</p>
Absorción oral	Entre el 25 y el 47% de la dosis de delamanida se absorbe después de la administración oral con alimentos.
Metabolismo	El medicamento es metabolizado principalmente en plasma por la albúmina. El metabolismo mínimo de la delamanida también ocurre en los microsomas hepáticos humanos por el citocromo P450 (CYP) 3A4.
Penetración en el LCR	No hay datos disponibles. Además, tampoco hay datos sobre el tratamiento de la TB extrapulmonar (Ej.: sistema nervioso central, huesos) con delamanida.

DELAMANIDA (DLM) [2 de 2]

Circunstancias especiales	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: La delamanida puede causar daños en el feto. Por lo general, no se recomienda su uso durante el embarazo. No se sabe si la delamanida se excreta a través de la leche materna en seres humanos. No se recomienda continuar con la lactancia durante el tratamiento con delamanida.</p> <p>Uso en enfermedad renal: No se necesita ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal leve a moderada, pero no se recomienda el uso de delamanida en pacientes con disfunción renal severa.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: No se necesita ajuste de la dosis para la delamanida en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa. La delamanida está contraindicada en pacientes con niveles de albúmina sérica <2.8 g/ml.</p> <p>Uso en enfermedad cardíaca: Los pacientes con diversos factores de riesgo cardíacos, incluida la prolongación del intervalo QTc, no deben recibir delamanida a menos que se prevea que los potenciales beneficios del tratamiento superarán los posibles riesgos. Para todos los pacientes, se recomienda realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con delamanida y, luego, en forma mensual durante todo el tratamiento. Deben realizarse monitoreos de ECG más frecuentes a los pacientes con niveles de albúmina sérica <3.4 g/ml (pero, al menos, 2.8 g/ml) o que tengan factores de riesgo cardíacos. Deben controlarse los electrolitos séricos y corregirse según sea necesario.</p>
Reacciones adversas	Las reacciones adversas a los medicamentos más frecuentes observadas en ensayos controlados en los que se usó delamanida con esquemas de base fueron náuseas, vómitos, mareos, insomnio y dolor abdominal superior. Se produjo la prolongación del QTc en alrededor del 10% de los pacientes que recibieron 100 mg dos veces al día. No obstante, no hubo episodios acompañados por síntomas clínicos, como arritmias o síncope.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a la delamanida. Albúmina sérica <2.8 g/ml debido a un aumento en el riesgo de prolongación del QTc. El uso de otros medicamentos que son fuertes inductores de la CYP3A (Ej.: carbamazepina, rifamicinas).
Monitoreo	ECG inicial y mensual durante el tratamiento. Electrolitos iniciales; repetir si hay prolongación del QTc.
Costo total al 2012. Suministro por 24 semanas para personas de 60 kg	No disponible (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) No disponible (hospital comunitario)
Instrucciones al paciente	Tome el medicamento con alimentos. Informe a su médico si tiene alguna de las siguientes afecciones: <ul style="list-style-type: none">• Niveles bajos de albúmina, potasio, magnesio o calcio en sangre.• Le han informado que tiene problemas cardíacos o tiene antecedentes de ataque cardíaco.• Si tiene una afección denominada síndrome del QT largo congénito o problemas con el ritmo cardíaco.• Tiene enfermedad hepática o renal.• Tiene VIH. Informe a su médico si está embarazada o planea un embarazo.

ETAMBUTOL (EMB) [1 de 2]

Clase de medicamento	No especificado.
Marca registrada	Myambutol.
Actividad contra la TB	Bacteriostático , inhibidor de la síntesis de la pared celular; bactericida únicamente en las dosis más altas dentro del rango terapéutico. En dosis usadas por largos períodos de tiempo, el etambutol protege contra el futuro desarrollo de farmacoresistencia.
Resistencia cruzada	No se informó.
Dosificación (dosis única diaria)	<p>Adultos: 15 a 25 mg/kg/día. Las dosis más altas deben usarse solamente durante los meses iniciales de la terapia. Para terapias prolongadas, la dosis debe ser cercana a 15 mg/kg/día para evitar la farmacotoxicidad. Puede usarse una dosificación intermitente de 50 mg/kg tres veces o dos veces a la semana.</p> <p>Niños: 15 a 25 mg/kg/día. Si el medicamento se utilizara por más de 2 meses, debe mantenerse una dosis cercana a 15 mg/kg/día.</p> <p>Falla renal/diálisis: 15–25 mg/kg/dosis, 3 veces a la semana (no diariamente).</p> <p>Obesidad: Los lineamientos de ATS/CDC recomiendan la dosificación según el peso corporal magro estimado. Peso corporal magro (hombres) = $(1.10 \times \text{Peso [kg]}) - 128 \times (\text{Peso}^2 / (100 \times \text{Estatura [m]}^2))$ Peso corporal magro (mujeres) = $(1.07 \times \text{Peso [kg]}) - 148 \times (\text{Peso}^2 / (100 \times \text{Estatura [m]}^2))$</p> <p><i>Pueden monitorearse los niveles séricos.</i></p>
Vía de administración	Oral, no disponible en presentación parenteral en los EE. UU.
Preparación	Tabletas de 100 mg, tabletas ranuradas de 400 mg, tabletas recubiertas de 100 mg, tabletas recubiertas y ranuradas de 400 mg.
Almacenamiento	A temperatura ambiente.
Farmacocinética	<p>La absorción oral máxima sucede a las 2–4 horas después de administrada la dosis. Registre la concentración sérica máxima 2 a 3 horas después de la dosis. Con el fin de calcular la vida media de la concentración sérica o si existe sospecha de absorción retardada, puede tomarse una segunda muestra 6 horas después de la dosis.</p> <p>Se espera una concentración máxima entre 2 y 6 mcg/ml con la dosificación diaria. Puede preverse que las dosis intermitentes de 50 mg/kg produzcan valores máximos de 4 a 12 mcg/ml.</p>
Absorción oral	80% de biodisponibilidad independientemente de los alimentos.
Penetración en el LCR	El etambutol tiene una penetración meníngea deficiente.
Circunstancias especiales	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: Seguro durante el embarazo; puede usarse durante la lactancia.</p> <p>Uso en enfermedad renal: Use con precaución (se elimina a través de los riñones). Se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con falla renal. Mayor riesgo de toxicidad con falla renal. Si necesita usarse en el esquema, considere el monitoreo terapéutico de medicamentos. Consulte el Capítulo 7, <i>Comorbilidades y situaciones especiales: Falla renal.</i></p> <p>Uso en enfermedad hepática: Seguro en pacientes con enfermedad hepática.</p>
Reacciones adversas	Neuritis retrobulbar (relacionada con la dosis, se exacerba durante falla renal).

FICHAS TÉCNICAS DE LOS MEDICAMENTOS

ETAMBUTOL (EMB) [2 de 2]

Contraindicaciones	Neuritis óptica preexistente, cambios en su capacidad visual con el etambutol.
Monitoreo	Se debe aconsejar al paciente que informe cualquier cambio en la capacidad visual. La agudeza visual y la discriminación al color deben monitorearse para obtener el valor de referencia inicial y después mensualmente (particularmente en individuos que reciben dosis altas o con disfunción renal).
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	USD 20 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) USD 140 (hospital comunitario)
Instrucciones al paciente	<p>Puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío.</p> <p>Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cualquier problema con sus ojos: cambios en la capacidad visual, visión borrosa, ceguera al color, dificultad para enfocar o dolor en los ojos.• Inflamación en el rostro.• Erupción cutánea, urticaria o dificultad al respirar.• Adormecimiento, dolor u hormigueo en las manos o pies.• Dolor en las articulaciones.• Fiebre o escalofríos.• Náuseas, vómitos, falta de apetito o dolor abdominal.• Dolor de cabeza o mareo.

ETIONAMIDA (ETA) [1 de 2]

Clase de medicamento	Derivado del ácido isonicotínico.
Marca registrada	Trecator-SC.
Actividad contra la TB	Bactericida débil, bloquea la síntesis del ácido micólico.
Resistencia cruzada	La resistencia cruzada a la isoniacida puede ocurrir cuando hay una resistencia de bajo nivel a la etionamida debido a una mutación en inhA o la región promotora.
Dosis	<p>Adultos: 15 a 20 mg/kg/día con frecuencia divididos (dosis máxima de 1 g diario), usualmente, de 500 a 750 mg diarios divididos en 2 dosis o en una dosis única diaria. La mayoría de los pacientes experimentan intolerancia gastrointestinal con dosis de ETA de más de 1 gramo por día.</p> <p>Niños: 15–20 mg/kg/día generalmente divididos en 2-3 dosis. En ocasiones, puede usarse una única dosis diaria antes de acostarse o con la comida principal. Muchas personas requieren un incremento gradual de la dosis y tratamiento para molestias gastrointestinales.</p> <p>Vitamina B6: Si bien hay pocos datos que respalden esta opinión, la mayoría de los expertos en TB-MDR recomiendan que todos los pacientes reciban vitamina B6 durante el tratamiento con etionamida. Los adultos requieren 100 mg y los niños deben recibir una dosis proporcional a su peso.</p> <p>Falla renal/diálisis: Sin cambios.</p>
Vía de administración	Oral, no está disponible parenteralmente.
Preparación	Tabletas recubiertas de 250 mg.
Almacenamiento	Almacene a temperatura ambiente.
Farmacocinética	<p>La absorción oral máxima, por lo general, se obtiene entre las 2 a 3 horas, pero la absorción retardada es común. Las concentraciones máximas deben obtenerse a las 2 horas.</p> <p>La concentraciones máximas generalmente son de 1 a 5 mcg/ml.</p>
Absorción oral	La absorción irregular posiblemente se deba a las alteraciones gastrointestinales asociadas con el medicamento.
Penetración en el LCR	La concentración en el LCR es similar a la sérica. Un estudio pediátrico que evaluó las concentraciones del medicamento en LCR, sugiere que en pacientes con meningitis la etionamida debe administrarse en la dosis más alta dentro del rango terapéutico.
Circunstancias especiales	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: Por lo general, se evita usar este medicamento durante el embarazo debido a informes de teratogénesis. Existen muy pocos datos sobre su uso durante la lactancia. Se estima que un 20% de la dosis terapéutica usual se transmite al infante (administre vitamina B6 al infante si está siendo amamantado).</p> <p>Uso en enfermedad renal: No es necesario tomar precauciones en caso de disfunción renal.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: Puede ocasionar hepatotoxicidad similar a la de la INH. Use con precaución en pacientes con enfermedad hepática.</p>

ETIONAMIDA (ETA) [2 de 2]

Reacciones adversas	<p>Molestia gastrointestinal y anorexia: Algunas veces, intolerable (puede aplacar los síntomas comiendo si administra el medicamento con las comidas o antes de ir a dormir). Con frecuencia, puede ayudar la ingesta previa de un antiemético, como ondansetron. También se ha utilizado de manera exitosa Ativan 0.5 mg de dosis bajas.</p> <p>Sabor metálico.</p> <p>Hepatotoxicidad.</p> <p>Efectos endocrinos: Ginecomastia, pérdida del cabello, acné, impotencia, irregularidad del ciclo menstrual e hipotiroidismo reversible (tratar con hormona tiroidea).</p> <p>Neurotoxicidad (los pacientes que toman etionamida deben tomar dosis altas de vitamina B6). Los efectos secundarios pueden incrementarse en pacientes que también toman cicloserina.</p>
Contraindicaciones	Sensibilidad a la etionamida.
Monitoreo	Monitoree la TSH para administrar reemplazo hormonal en el evento de presentar hipotiroidismo. Si se sospecha mala absorción realice un monitoreo terapéutico de medicamentos. Monitoree la función hepática.
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	USD 177 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) USD 378 (hospital comunitario)
Instrucciones al paciente	<p>Tome este medicamento con alimentos.</p> <p>Mientras esté tomando este medicamento, también debe tomar dosis altas de vitamina B6.</p> <p>Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cualquier problema con los ojos: dolor, visión borrosa, ceguera al color o problemas visuales.• Adormecimiento, hormigueo o dolor en las manos o pies.• Hematomas o hemorragia inexplicable.• Cambios en la personalidad tales como depresión, confusión o agresión.• Coloración amarillenta en la piel o en los ojos.• Orina de color oscura.• Náuseas y vómitos.• Mareos.• Inflamación de las mamas (en los hombres).

IMIPENEM/CILASTATINA (IMP/CLN) [1 de 2]

Clase de medicamento	Betalactámico - carbapenema.
Marca registrada	Primaxin.
Actividad contra la TB	<i>Actividad in vitro</i> , experiencia clínica muy limitada.
Resistencia cruzada	Imipenem y meropenem son carbapenemas y tienen una probabilidad moderada de resistencia cruzada.
Dosis	<p>Adultos: 1000 mg IV cada 12 horas.</p> <p>Niños: Se prefiere meropenem. Consulte <i>Meropenem</i>.</p> <p>Falla renal/diálisis: Ajustes en la dosis basados en la gravedad de la falla renal; Ej., 750 mg cada 12 horas en caso de eliminación de la creatinina de 20 a 40 ml/min, 500 mg cada 12 horas para una eliminación de la creatinina <20 ml/min.</p>
Vía de administración	IV o intramuscular (para la totalidad de la dosis intramuscular no se recomienda más de 1.5 g/día y, por lo tanto, no resulta muy práctico para el tratamiento de la TB farmacorresistente). No existe preparación oral.
Preparación	Polvo liofilizado de imipenem y cilastatina en proporción de 1:1. Está disponible en ampollas de 250, 500, 750 mg o de 1 g.
Almacenamiento	El polvo debe almacenarse a temperatura ambiente. La dilución no debe mantenerse por más de 4 horas a temperatura ambiente o refrigerada por más de 24 horas.
Farmacocinética	<p>La concentración máxima ocurre inmediatamente después de la infusión IV y 1 hora después de la infusión intramuscular.</p> <p>La concentración máxima de 35 a 60 mcg/ml ocurre después de la infusión de 1 g.</p>
Absorción oral	No se absorbe vía oral.
Penetración en el LCR	Buena penetración en el LCR, pero los niños con meningitis tratados con imipenem presentan altas tasas de convulsiones (es preferible usar el meropenem para los casos de meningitis y para los niños).
Circunstancias especiales	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: Existe poca información conocida sobre su uso durante el embarazo y no se conoce la seguridad de uso durante la lactancia.</p> <p>Uso en enfermedad renal: Se requiere ajuste de la dosis (consulte más arriba); debe administrarse después de la diálisis.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: Se han observado pruebas de función hepática con resultados elevados en hasta el 6% de los pacientes, pero no se han documentado daños definitivos al hígado.</p>
Reacciones adversas	Diarrea, náuseas o vómitos. Convulsiones (se observan con la infección del SNC).
Contraindicaciones	Intolerancia a los carbapenema, meningitis (es preferible usar meropenem, en vez de imipenem).
Monitoreo	Monitoreo sintomático.
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	USD 702 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) USD 2,107 (hospital comunitario)

Instrucciones al paciente

Asegúrese de informar al médico si también está tomando ganciclovir o es alérgico a las penicilinas o a las cefalosporinas.

Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta los siguientes síntomas:

- Latidos rápidos o irregulares.
- Convulsiones.
- Diarrea severa (acuosa o con sangre).
- Erupción cutánea, urticaria o picazón.
- Inflamación en el rostro, la garganta o los labios.
- Sibilancia o dificultad al respirar.

ISONIACIDA (INH) [1 de 2]

Clase de medicamento	Hidracida del ácido isonicotínico.
Marca registrada	INH/Isoniacida/Laniazid/Nydrazid.
Actividad contra la TB	Bactericida , especialmente en células de división rápida. Afecta la síntesis del ácido micólico (pared celular). La inclusión de la INH en el esquema de pacientes con la cepa W de TB-MDR y otras cepas con nivel bajo de resistencia a la INH también se ha relacionado con mejores resultados.
Resistencia cruzada	La resistencia cruzada a la etionamida puede ocurrir cuando hay una resistencia de bajo nivel a la isoniacida debido a una mutación en <i>inhA</i> o la región promotora.
Dosificación (dosis única diaria)	<p>Adultos: Dosis habitual de adultos de 5 mg/kg/día (vía oral o IV) hasta 300 mg diarios. Algunas veces se usan dosis altas de INH (900 a 1500 mg, dos o tres veces a la semana), en especial en pacientes con resistencia a la INH de bajo nivel.</p> <p>Niños: 10 a 15 mg/kg/día hasta 300 mg (vía oral o IV); de 20 a 30 mg/kg/dosis, dos o tres veces por semana.</p> <p>Falla renal/diálisis: 300 mg una vez al día o 900 mg tres veces a la semana.</p> <p>Se debe usar vitamina B6 cuando se administran dosis altas de INH y en los pacientes con diabetes, uremia, infección por VIH, abuso de alcohol, desnutrición o neuropatía periférica. Además, las mujeres embarazadas y en período de posparto y los infantes alimentados exclusivamente con leche materna deben recibir vitamina B6 mientras reciben INH.</p>
Vía de administración	Oral, intravenosa o intramuscular.
Preparación	Tabletas ranuradas y regulares de 50 mg, 100 mg o 300 mg; suspensión oral en sorbitol de 50 mg/5 ml; solución inyectable de 100 mg/ml. Cuando se administra en forma IV, diluya en 25 ml de solución salina normal e infusione en bolo lento durante 5 minutos. Dado que no hay información disponible sobre compatibilidad, no infusione a través de una conexión secundaria con otros medicamentos con una vía IV compartida.
Almacenamiento	La suspensión debe mantenerse a temperatura ambiente.
Farmacocinética	<p>La concentración sérica máxima se alcanza en un período de 1 a 2 horas después de haber tomado la dosis oral.</p> <p>Concentración máxima Tome una muestra de sangre para determinar las concentraciones séricas 2 horas después de una dosis (y si lo desea, 6 horas después de una dosis con el fin de calcular la vida media).</p> <p>La concentración máxima esperada es de 3 a 5 mcg/ml después de la dosis diaria y de 9 a 15 mcg/ml después de la dosis dos veces por semana.</p>
Absorción oral	Se absorbe bien por vía oral o intramuscular, se absorbe mejor con el estómago vacío, hasta un 50% de reducción en la concentración máxima si se ingiere con una comida grasosa.
Penetración en el LCR	Concentración equivalente a la plasmática en presencia de inflamación meníngea. Un 20% de concentración de los niveles en plasma cuando no están inflamadas las meninges.

ISONIACIDA (INH) [2 de 2]

Circunstancias especiales	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: Es seguro durante el embarazo y durante la lactancia (la madre y el bebé deberán tomar un suplemento de piridoxina). Hasta un 20% de la dosis terapéutica del infante se pasará al bebé por la leche materna.</p> <p>Uso en enfermedad renal: No se requiere ajuste de la dosis por falla renal, pero sí debe usarse un suplemento de piridoxina.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: Puede exacerbar la falla hepática. Use con precaución.</p> <p>Interacciones con los medicamentos: La isoniacida es un inhibidor de la CYP3A4. La INH puede aumentar las concentraciones de determinados sustratos de enzimas del citocromo P450, lo que incluye fenitoína y carbamazepina.</p>
Reacciones adversas	<p>Hepatitis (relacionada con la edad).</p> <p>Neuropatía periférica.</p> <p>Reacciones de hipersensibilidad.</p> <p>Otras reacciones, que incluyen neuritis óptica, artralgias, cambios en el SNC, lupus inducido por medicamentos, diarrea y cólicos con el producto líquido.</p>
Contraindicaciones	<p>Los pacientes con alto nivel de resistencia a la INH, en los que el esquema de tratamiento con INH ha fracasado, no deben recibir este medicamento.</p>
Monitoreo	<p>Es esencial el monitoreo clínico de todos los pacientes que están recibiendo INH. No se recomienda el monitoreo de rutina por medio de pruebas de laboratorio en pacientes que están recibiendo la monoterapia de INH. Se recomienda realizar pruebas de la función hepática al inicio en pacientes que están recibiendo múltiples medicamentos antituberculosos u otros medicamentos hepatotóxicos o en aquellos que tienen alguna enfermedad hepática (incluida hepatitis viral). Las pruebas de seguimiento de la función hepática dependen de los resultados iniciales y de los síntomas de hepatotoxicidad. El monitoreo terapéutico de medicamentos se recomienda solamente en pacientes en los que se sospecha una mala absorción o un fracaso del tratamiento. Monitoree la concentración de fenitoína o carbamazepina en pacientes que reciben estos medicamentos (incrementa la concentración de fenitoína y el riesgo de hepatotoxicidad con la carbamazepina), especialmente cuando están en una monoterapia con INH. La rifampicina tiende a bajar la concentración de esos medicamentos y a equilibrar el efecto de la INH.</p>
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	<p>USD 1 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios)</p> <p>USD 3 (hospital comunitario)</p>
Instrucciones al paciente	<p>No tome este medicamento con una comida abundante y grasosa. Si sufre de molestias estomacales, tome la medicina con un refrigerio. Si usted (o su hijo) están tomando la suspensión líquida, no la guarde dentro del refrigerador. Evite el consumo de bebidas alcohólicas mientras toma esta medicina. Si necesita un antiácido, evítelo una hora antes o una hora después de haber tomado este medicamento. Asegúrese de informar a su médico si está tomando medicamentos anticonvulsivos. Informe a su médico en caso de experimentar rubor, sudoración excesiva o dolor de cabeza cuando ingiere ciertos quesos o pescado. Pregunte a su médico si debe consumir vitamina B6 (suplemento de piridoxina).</p> <p>Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pérdida de apetito persistente por varios días.• Cansancio, debilidad.• Dolor de estómago moderado, náuseas o vómitos.• Adormecimiento u hormigueo en los dedos de las manos o los pies.• Visión borrosa, dolor en los ojos.• Coloración amarillenta en la piel o en los ojos, u orina de coloración oscura.

KANAMICINA (KM) [1 de 2]

Clase de medicamento	Aminoglucósido.
Marca registrada	Kantrex.
Actividad contra la TB	Bactericida , con una fuerte actividad antituberculosa. Resistencia cruzada con la amikacina, y algunos datos sugieren también resistencia cruzada con la capreomicina. Inhibe la síntesis de las proteínas.
Resistencia cruzada	Amikacina: Alta probabilidad de resistencia cruzada ya que está asociada con la misma mutación (<i>rrs</i>). No obstante, hay algunas mutaciones de la kanamicina (<i>eis</i>) que no causan resistencia a la amikacina. Algunos datos sugieren la resistencia cruzada de amikacina con la capreomicina.
Dosificación (dosis única diaria)	<p>Adultos: 15 mg/kg/día en una única dosis diaria, de 5 a 7 días por semana.</p> <p>Dosis de 15 mg/kg, 2 a 3 veces por semana después del período inicial de la administración diaria (algunos expertos usan hasta 25 mg/kg/dosis para la terapia intermitente; monitoree las concentraciones).</p> <p>>59 años de edad: Muchos médicos clínicos experimentados prefieren utilizar una dosis inicial inferior de 10 mg/kg, de 5 a 7 veces por semana o de 2 a 3 veces por semana después del período inicial. En forma alternativa, 15 mg/kg/dosis, 3 veces por semana.</p> <p>Niños: 15–30 mg/kg/día (máx. 1 g) de 5 a 7 días por semana. 15–30 mg/kg/día (máx. 1 g), 3 días por semana, después del período inicial, todos los días.</p> <p>Falla renal/diálisis: 12–15 mg/kg/dosis, 2 a 3 veces por semana (no diaria).</p> <p>Obesidad pronunciada: Ajustar la dosis debido a la distribución disminuida de fluidos extracelulares en los tejidos adiposos. La dosificación basada en el peso real dará como resultado concentraciones supratrapéuticas.</p> <p>Para la dosificación, utilice el peso ajustado de la siguiente manera: Peso corporal ideal +40% de exceso de peso Peso corporal ideal (hombres): 50 kg más 2.3 kg/pulgada sobre los 5 pies. Peso corporal ideal (mujeres): 45 kg más 2.3 kg/pulgada sobre los 5 pies.</p> <p><i>La concentración debe supervisarse muy de cerca.</i></p>
Vía de administración	Intravenosa o intramuscular; no se absorbe por vía oral.
Preparación	Solución incolora, estable a temperatura ambiente; 250 mg/ml en ampollas de 500 mg o de 1 gramo; 1 gramo en ampollas de 3 ml o 75 mg/ampolla para infantes. Puede mezclarse con D5W o solución salina normal para infusión intravenosa. Las dosis de adultos deben mezclarse en, al menos, 100 ml de fluido, y las pediátricas en una concentración mínima de 5 mg/ml.
Almacenamiento	Guárdela en el refrigerador.
Farmacocinética	<p>Para administración intravenosa, realice una infusión de más de 60 minutos en adultos y de 1 a 2 horas en niños. La absorción intramuscular se completa a las 4 horas y la concentración máxima se alcanza entre la primera y segunda hora. Obtenga la concentración del medicamento de 90 a 120 minutos después de la infusión intravenosa para permitir la distribución completa del medicamento. Una medición adicional de la concentración 4 horas más tarde permitirá calcular la vida media y realizar la extrapolación retrógrada de la concentración máxima.</p> <p>La concentración máxima para una dosis de 15 mg/kg es de 35 a 45 mcg/ml.</p> <p>La concentración máxima de 65 a 80 mcg/ml se obtiene después de una dosis de 25 mg/kg. La concentración mínima debe ser indetectable después de 24 horas de la dosis.</p>

KANAMICINA (KM) [2 de 2]

Absorción oral	No se absorbe oralmente. Entre un 40% y un 80% de la dosis se absorbe intramuscularmente.
Penetración en el LCR	La penetración en el LCR es mínima y variada, un poco mejor cuando las meninges están inflamadas.
Circunstancias especiales	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: Por lo general, se evita su uso durante el embarazo debido a la documentación de sordera congénita. Puede usarse durante la lactancia.</p> <p>Uso en enfermedad renal: Use con precaución. Las concentraciones deben monitorearse en pacientes con la función renal afectada. Se recomienda un ajuste en intervalos para pacientes con disfunción renal o diálisis. Consulte "Dosificación – Falla renal/diálisis" (página anterior). El medicamento es eliminado de manera variada por hemodiálisis. Consulte el Capítulo 7, <i>Comorbilidades y situaciones especiales: Falla renal</i>.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: La concentración del medicamento no resulta afectada por la enfermedad hepática (con excepción de un mayor volumen de distribución en pacientes con cirrosis alcohólica con ascitis). Su uso se presume seguro en pacientes con enfermedad hepática severa; sin embargo, debe usarse con precaución. Algunos pacientes con enfermedad hepática severa pueden progresar rápidamente a un síndrome hepatorenal.</p> <p>Uso con diuréticos: La coadministración de diuréticos del asa y de antibióticos aminoglucósidos conlleva un mayor riesgo de ototoxicidad.</p>
Reacciones adversas	<p>Nefrotoxicidad: Parece ser más nefrotóxico que la estreptomina.</p> <p>Ototoxicidad (pérdida de la audición) y toxicidad vestibular: Se incrementa en personas de edad avanzada y con el uso prolongado del medicamento. Es un poco más común que ocurra con la kanamicina que con la estreptomina y en la misma frecuencia con la amikacina. La kanamicina parece tener una toxicidad vestibular menor.</p>
Contraindicaciones	Embarazo (se ha observado sordera congénita con el uso de la estreptomina y de la kanamicina durante el embarazo). Hipersensibilidad a los aminoglucósidos: Adminístrese con precaución en pacientes con deterioro renal, vestibular o auditivo y en pacientes con obstrucción intestinal.
Monitoreo	Monitoree la función renal mediante la documentación de la creatinina, al menos, una vez al mes (hágalo más frecuentemente si hay disfunción renal o hepática). Documente la eliminación de la creatinina si hay disfunción renal inicial o alguna inquietud. Haga un examen de audición y documente los valores iniciales y los valores mensuales. Pregunte regularmente al paciente sobre molestias vestibulares y realice exámenes vestibulares seriados. Documente concentraciones máximas y mínimas iniciales si existe alguna duda sobre la función renal. Algunos expertos monitorean la concentración de aminoglucósidos rutinariamente, sin tener en cuenta la función renal. Monitoree concentraciones en serie en pacientes con la función renal afectada.
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	<p>USD 153 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios)</p> <p>USD 362 (hospital comunitario)</p> <p>En la actualidad, no están disponibles en los EE. UU.</p>
Instrucciones al paciente	<p>Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Problemas auditivos, mareo o falta de equilibrio. • Erupción cutánea o inflamación de la cara. • Problemas para respirar. • Disminución en el volumen de la orina. • Diarrea aguada o con sangre. • Inflamación, dolor o enrojecimiento en el sitio de aplicación de la IV. • Espasmos o debilidad muscular.

LEVOFLOXACINA (LFX) [1 de 2]

Clase de medicamento	Fluoroquinolona (FQN).
Marca registrada	Levaquin.
Actividad contra la TB	Bactericida , con una fuerte actividad antituberculosa. Presenta resistencia cruzada con otras fluoroquinolonas, pero hay datos que sugieren una mayor actividad que la ciprofloxacina o la ofloxacina. Inhibe la ADN girasa.
Resistencia cruzada	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.
Dosificación (dosis única diaria)	<p>Adultos: Para el tratamiento de la TB activa: De 500 a 1000 mg/día (vía oral o IV). Usualmente se usa como mínimo una dosis de 750 mg/día y puede incrementarse a 1000 mg si se tolera. Para contactos de un caso de TB-MDR: 500 mg/día si pesa ≤45.5 kg (100 lb); 750 mg/día si pesa >45.5 kg (100 lb).</p> <p>Niños: 15-20 mg/kg/día una vez por día o dividido dos veces al día para niños más pequeños (vía oral o IV).</p> <p>Falla renal/diálisis: 750-1000 mg/dosis, 3 veces por semana (no diariamente) para eliminación de la creatinina <30 ml/min.</p>
Vía de administración	Oral o intravenosa.
Preparación	Tabletas recubiertas (250 mg, 500 mg, 750 mg); solución para inyección de 25 mg/ml; 250 mg en frasco de 50 ml; 500 mg en frasco de 100 ml; 750 mg en frasco de 150 ml. Suspensión oral de 25 mg/ml.
Almacenamiento	Las formas orales, la solución sin diluir y las soluciones premezcladas se almacenan a temperatura ambiente. Una vez diluidas, la solución puede mantenerse a temperatura ambiente por 3 días, en el refrigerador por 2 semanas o congelada por 6 meses.
Farmacocinética	<p>La absorción oral máxima ocurre a entre la primera y segunda hora.</p> <p>La concentración máxima debe obtenerse 2 horas después de la dosis. Un segundo nivel obtenido a las 6 horas después de la dosis puede diferenciar entre absorción retardada y mala absorción.</p> <p>Se espera una concentración máxima entre 8 y 12 mcg/ml.</p>
Absorción oral	Excelente absorción oral. No debe administrarse dentro de las 2 horas de la ingestión de alimentos lácteos, antiácidos u otros medicamentos que contengan cationes divalentes (hierro, magnesio, calcio, zinc, vitaminas, didanosina, sucralfato).
Penetración en el LCR	Las concentraciones son del 65% de las concentraciones séricas.
Circunstancias especiales	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: Por lo general, las fluoroquinolonas se evitan durante el embarazo y la lactancia debido a que se han observado artropatías en cachorros. Sin embargo, hay algunos informes de caso que respaldan el uso seguro de fluoroquinolonas en el embarazo.</p> <p>Uso en enfermedad renal: Se recomienda ajustar la dosis cuando la eliminación de la creatinina es <50 ml/min. El medicamento no se elimina por hemodiálisis. No son necesarias las dosis suplementarias después de la diálisis.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: La concentración del medicamento no se ve afectada por la enfermedad hepática. Se presume que es segura en pacientes con enfermedad hepática severa.</p>

LEVOFLOXACINA (LFX) [2 de 2]

Reacciones adversas	<p>Náuseas y distensión.</p> <p>Dolor de cabeza, mareos, insomnio o temblores.</p> <p>Rara vez ocurre ruptura del tendón, artralgias (generalmente se puede tratar sintomáticamente).</p> <p>Prolongación del QTc, hipoglucemia.</p>
Contraindicaciones	<p>Intolerancia a las fluoroquinolonas, prolongación del intervalo QTc, embarazo (contraindicación relativa).</p>
Monitoreo	<p>Monitoree los efectos secundarios, aunque no se requieren exámenes de laboratorio específicos.</p>
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	<p>USD 6 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios)</p> <p>USD 592 (hospital comunitario)</p>
Instrucciones al paciente	<p>Mientras tome este medicamento, evite alimentos y bebidas que contengan cafeína. Puede tomar la levofloxacina con las comidas. Tome suficiente líquido. No consuma productos lácteos, antiácidos (en especial aquellos que contienen aluminio), suplementos minerales, como hierro o magnesio, o multivitamínicos dentro de las 2 horas de haber tomado este medicamento. Este medicamento puede causar hipersensibilidad al sol, por lo cual se recomienda el uso de protectores solares. No se involucre en actividades que le exijan un esfuerzo físico intenso.</p> <p>Comuníquese con su médico e interrumpa el medicamento inmediatamente si experimenta los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dolor, inflamación o desgarramiento de tendones (como los de la parte posterior del tobillo, codo, etc.) o dolor muscular o en las articulaciones.• Erupción cutánea, urticarias, hematomas o ampollas, dificultad al respirar o presión en el pecho.• Diarrea.• Coloración amarillenta en la piel o en los ojos.• Ansiedad, confusión o mareo.

LINEZOLIDA (LZD) [1 de 2]

Clase de medicamento	Oxazolidinonas.
Marca registrada	Zyvox.
Actividad contra la TB	Posee actividad bactericida <i>in vitro</i> , lo que aumenta la experiencia clínica; inhibe la síntesis de la proteína.
Resistencia cruzada	No se informó.
Dosis	Adultos: 600 mg una vez al día. Niños: 10 mg/kg/dosis cada 12 horas. Vitamina B6: Todos los pacientes deben recibir vitamina B6 mientras están tomando linezolidina. Falla renal/diálisis: No se requiere ajuste de la dosis.
Vía de administración	Oral o intravenosa.
Preparación	Tabletas recubiertas: 400 y 600 mg; solución intravenosa: 2 mg/ml; bolsas de 100, 200 o 300 mg. Suspensión oral en polvo: 100 mg/5 ml en botella de 240 ml.
Almacenamiento	Almacene las tabletas a temperatura ambiente. La suspensión oral reconstituida debe almacenarse a temperatura ambiente por un máximo de 21 días. La preparación parenteral debe almacenarse a temperatura ambiente (protéjala de la luz y no la refrigere).
Farmacocinética	Las dosis intravenosas se administran durante 30 a 120 minutos. Las concentraciones máximas se alcanzan de 1 a 1.5 horas después de la dosis oral y media hora después de la dosis IV. Las concentraciones máximas deben obtenerse 2 horas después de la dosis oral o al finalizar la aplicación IV. Puede usarse la concentración a las 6 horas después de la dosis para calcular la vida media. Se espera que las concentraciones máximas sean de 12 a 24 mcg/ml.
Absorción oral	La absorción oral es casi completa.
Penetración en el LCR	La concentración en LCR es cercana a 1/3 de las que se alcanzan en las concentraciones séricas en modelos animales, y se ha usado linezolidina para tratar meningitis en seres humanos.
Circunstancias especiales	Uso durante el embarazo/lactancia: No se recomienda su uso durante el embarazo o lactancia debido a que no existe suficiente información. Uso en enfermedad renal: No se recomiendan ajustes en la dosis, pero se advierte que pueden acumularse metabolitos. Uso en enfermedad hepática: Raramente se asocia con transaminasas elevadas.
Reacciones adversas	Mielosupresión. Diarrea y náuseas. Neuropatía óptica y periférica, puede ser irreversible.

LINEZOLIDA (LZD) [2 de 2]

Contraindicaciones	<p>Hipersensibilidad a las oxazolidinonas.</p> <p>Síntomas de neuropatía (dolor, adormecimiento, cosquilleo o debilidad en las extremidades).</p> <p>Interacciones con los medicamentos: Por lo general, la linezolidina no debe administrarse a pacientes que estén recibiendo agentes serotoninérgicos, como inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI) debido a la posibilidad de reacciones severas en el SNC, como síndrome serotoninérgico. Dado que las MAO tipo A desaminan la serotonina, y los SSRI potencian la acción de la serotonina mediante la inhibición de su reabsorción neuronal, la administración de linezolidina de forma concomitante con un SSRI puede provocar reacciones severas, como síndrome serotoninérgico o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno.</p>
Monitoreo	<p>Monitoree para detectar neuropatía periférica y neuritis óptica. Monitoree semanalmente la biometría hemática completa (BHC) durante el periodo inicial, después mensualmente y, por último, según los síntomas. Existe muy poca experiencia clínica con el uso prolongado de este medicamento.</p>
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	<p>USD 1,064 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) USD 3,724 (hospital comunitario)</p>
Instrucciones al paciente	<p>Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos. Si le provoca molestia estomacal, pruebe tomándola con alimentos. Evite comidas y bebidas que contengan tiramina: quesos maduros, carnes secas, sauerkraut, salsa de soya, cervezas de barril (sifón) y vinos tintos. Asegúrese de informar al médico si está tomando medicamentos antigripales, descongestionantes o antidepresivos.</p> <p>Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dolor, entumecimiento, cosquilleo o debilidad en las extremidades.• Melena o diarrea severa.• Sangrado inusual o hematomas.• Cansancio o debilidad inusual.• Dolor de cabeza, náuseas o vómitos.• Cambios en la vista.

MEROPENEM (MPM) [1 de 2]

Clase de medicamento	Betalactámico - carbapenema.
Marca registrada	Merrem IV.
Actividad contra la TB	Actividad <i>in vitro</i> , experiencia clínica muy limitada.
Resistencia cruzada	Meropenem e imipenem son carbapenemas y tienen una probabilidad moderada de resistencia cruzada.
Dosis	<p>Adultos: No establecida. En el único estudio publicado se usaron 2000 mg IV cada 8 a 12 horas. En función de los datos farmacocinéticos, 1000 mg cada 12 horas puede ser suficiente. Debe administrarse con clavulanato (disponible como amoxicilina/clavulanato) 125 mg cada 8 a 12 horas.</p> <p>Niños: No establecida para TB.</p> <p>Para otras infecciones bacterianas: 20 mg/kg/dosis y 40 mg/kg/dosis para meningitis o en infecciones particularmente severas se usa IV cada 8 horas hasta 2 gramos por dosis.</p> <p>Falla renal/diálisis: Ajustes en la dosis e intervalos basados en la gravedad de la falla renal y en el peso corporal. Por ejemplo: 750 mg cada 12 horas en caso de eliminación de la creatinina de 20 a 40 ml/min, 500 mg cada 12 horas para eliminación de la creatinina <20 ml/min.</p>
Vía de administración	Solo IV; no existe preparación oral.
Preparación	Polvo cristalino. Producto disponible en ampollas de 500 mg o 1 gramo.
Almacenamiento	El polvo debe almacenarse a temperatura ambiente. La dilución no debe mantenerse por más de 4 horas a temperatura ambiente o refrigerada por más de 24 horas.
Farmacocinética	Al final de una infusión de 30 minutos, la concentración máxima después de una dosis de 1 gramo debería ser de 39 a 58 mcg/ml. La vida media de eliminación es de aproximadamente 1 hora en pacientes con función renal normal.
Absorción oral	No se absorbe vía oral.
Penetración en el LCR	Penetración adecuada en el LCR.
Circunstancias especiales	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: Existe poca información conocida sobre su uso durante el embarazo y no se conoce la seguridad de uso durante la lactancia.</p> <p>Uso en enfermedad renal: Se requiere ajuste de la dosis (consulte más arriba) y debe administrarse después de la diálisis.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: La enfermedad hepática no altera la farmacodinámica del meropenem.</p>
Reacciones adversas	<p>Diarrea, náuseas o vómitos.</p> <p>Convulsiones (se observan con la infección del SNC), pero son poco frecuentes en comparación con el imipenem. Con poca frecuencia, LFT elevadas, toxicidad hematológica, hipersensibilidad.</p>
Contraindicaciones	Intolerancia a carbapenema.
Monitoreo	Monitoreo sintomático.

FICHAS TÉCNICAS DE LOS MEDICAMENTOS

MEROPENEM (MPM) [2 de 2]

Costo total al 2012
Suministro por 30 días para
personas de 60 kg

USD 674 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios)
USD 1,109 (hospital comunitario)

Instrucciones al paciente

Asegúrese de que su médico esté informado si usted también está tomando ácido valproico o es alérgico a las penicilinas o a las cefalosporinas.

Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta los siguientes síntomas:

- Diarrea severa (acuosa o con sangre).
- Erupción cutánea, urticaria o picazón.
- Inflamación en rostro, garganta o labios.
- Sibilancia o dificultad al respirar.

MOXIFLOXACINA (MFX) [1 de 2]

Clase de medicamento	Fluoroquinolona (FQN).
Marca registrada	Avelox.
Actividad contra la TB	Bactericida , inhibe el ADN girasa, presenta resistencia cruzada con otras fluoroquinolonas, pero puede ser más activa según datos de la actividad <i>in vitro</i> .
Resistencia cruzada	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.
Dosificación (dosis única diaria)	Adultos: 400 mg diarios (vía oral o IV). Niños: No hay dosis establecida. Falla renal/diálisis: No se requiere ajuste de la dosis.
Vía de administración	Oral o IV.
Preparación	Tabletas (400 mg) y solución acuosa (400 mg/250 ml) para inyección IV.
Almacenamiento	Almacene los productos orales e IV a temperatura ambiente (no refrigere).
Farmacocinética	La absorción máxima después de la dosis oral se da entre 1 y 3 horas. La concentración máxima debe obtenerse a las 2 horas. Se puede obtener la concentración a las 6 horas para calcular la vida media. Se esperan concentraciones máximas de 3 a 5 mcg/ml. La recolección de muestras a las 2 y 6 horas después de una dosis oral puede diferenciar entre absorción retardada y mala absorción.
Absorción oral	Buena absorción oral (90% biodisponible). No debe administrarse dentro de las 2 horas de la ingestión de alimentos lácteos, antiácidos u otros medicamentos que contengan cationes divalentes (hierro, magnesio, calcio, zinc, vitaminas, didanosina, sucralfato).
Penetración en el LCR	Buena penetración en estudios con modelos animales.
Circunstancias especiales	Uso durante el embarazo/lactancia: Las fluoroquinolonas generalmente se evitan durante el embarazo y la lactancia debido a que se han observado artropatías en modelos cachorros. Sin embargo, hay algunos informes de caso que respaldan el uso seguro de fluoroquinolonas en el embarazo. Uso en enfermedad renal: No se modifica la excreción en casos de falla renal. No existen datos sobre el efecto de la diálisis. Uso en enfermedad hepática: Raramente se asocia con hepatotoxicidad; usar con precaución. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad hepática leve o moderada.
Reacciones adversas	Náuseas y diarrea. Dolor de cabeza y mareo. Ruptura ocasional de tendones, artralgias. Hepatotoxicidad ocasional. Prolongación del QTc, hipo/hiperglucemia.

MOXIFLOXACINA (MFX) [2 de 2]

Contraindicaciones	Intolerancia a las fluoroquinolonas, intervalo QTc prolongado, embarazo (contraindicación relativa).
Monitoreo	Monitoreo sintomático.
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	USD 80 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) USD 684 (hospital comunitario)
Instrucciones al paciente	<p>Mantenga la moxifloxacin a temperatura ambiente. La moxifloxacin puede tomarse con las comidas, pero no con productos lácteos, antiácidos (en especial que contengan aluminio), suplementos vitamínicos o sucralfato dentro de las 2 horas que fue administrado el medicamento. No se involucre en actividades que le exijan un esfuerzo físico intenso.</p> <p>Comuníquese con su médico e interrumpa el medicamento inmediatamente si experimenta los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dolor, inflamación o desgarramiento de tendones (como los de la parte posterior del tobillo, codo, etc.) o dolor muscular o en las articulaciones.• Erupción cutánea, urticarias, hematomas o ampollas, dificultad al respirar o presión en el pecho.• Diarrea.• Coloración amarillenta en la piel o en los ojos.• Ansiedad, confusión o mareo.

PARAAMINOSALICILATO (PAS) [1 de 2]

Clase de medicamento	Ácido salicílico antifolático.
Marca registrada	PASER.
Actividad contra la TB	Bacteriostático.
Resistencia cruzada	No se informó.
Dosis	Adultos: 8 a 12 g diarios divididos en 2 a 3 veces al día. Algunos expertos usan 6 gramos al día. Niños: 200–300 mg/kg/día divididos en 2 a 4 veces al día. Falla renal/diálisis: Sin cambios.
Vía de administración	Oral; debe administrarse esparcido o mezclado en yogur o un alimento similar. No mastique los gránulos, deben tragarse enteros. No disponible en presentación parenteral en los EE. UU.
Preparación	4 gramos por paquete.
Almacenamiento	Los paquetes deben mantenerse en el refrigerador o congelador.
Farmacocinética	Concentración máxima retardada con la formulación de PASER (el único producto disponible en los Estados Unidos) debido a su recubrimiento entérico y su liberación continua (1 a 6 horas). La concentración máxima debe medirse a las 6 horas. Se esperan concentraciones máximas de 20 a 60 mcg/ml.
Absorción oral	Absorción incompleta. Algunas veces es necesario incrementar la dosis para alcanzar las concentraciones terapéuticas.
Penetración en el LCR	Penetración limitada en las meninges (de alguna manera mejora en presencia de inflamación).
Circunstancias especiales	Uso durante el embarazo/lactancia: No se ha estudiado, pero no se conoce teratogénesis. Existe muy poca información acerca de la administración durante la lactancia. En un paciente, la concentración en la leche fue de 1 mcg/ml en comparación con la concentración sérica de 70 mcg/ml. Uso en enfermedad renal: El metabolito inactivo se elimina por los riñones. El inserto del empaque advierte que debe evitarse su uso cuando existe falla renal grave. Otras autoridades creen que puede usarse con precaución (no se conoce toxicidad del metabolito). Uso en enfermedad hepática: Use con precaución; incidencia del 0.5% de hepatotoxicidad.
Reacciones adversas	Molestia gastrointestinal (menor con la formulación de PASER que con las preparaciones anteriores). Hepatotoxicidad y coagulopatía ocasional. Hipotiroidismo reversible (riesgos más altos con el uso concomitante de etionamida). Trátelo con hormonas tiroideas.
Contraindicaciones	Embarazo (relativa).
Monitoreo	Monitoree TSH, electrolitos, biometría y pruebas de la función hepática.

PARAAMINOSALICILATO (PAS) [2 de 2]

Costo total al 2012
Suministro por 30 días para
personas de 60 kg

USD 173 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios)

Instrucciones al paciente

Mantenga el producto en el refrigerador o congelador. Esparza los gránulos sobre puré de manzana o yogur, o revuelva en jugos ácidos (tomate, uva, toronja, arándano, manzana o naranja). No mastique los gránulos. Tómelos con alimentos si lo desea. No use el paquete si está inflado o si los gránulos han perdido su color. La molestia gastrointestinal y la diarrea, por lo general, mejoran con el tiempo. La cubierta de los gránulos puede aparecer en las deposiciones, pero esto es normal.

Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios:

- Erupción cutánea, picazón severa o urticaria.
- Dolor abdominal fuerte, náuseas o vómitos.
- Cansancio inusual o pérdida del apetito.
- Deposición de color negra o con sangre.

PIRAZINAMIDA (PZA) [1 de 2]

Clase de medicamento	Derivado sintético de la nicotinamida.
Marca registrada	Pirazinamida.
Actividad contra la TB	Bactericida para <i>M. tuberculosis</i> latente. Su mecanismo no es claro.
Resistencia cruzada	No se informó.
Dosificación (dosis única diaria)	<p>Adultos: 25 mg/kg/día. Pueden administrarse dosis intermitentes de dos o tres veces a la semana, hasta 50 mg/kg.</p> <p>Niños: 30–40 mg/kg/dosis.</p> <p>Falla renal/diálisis: 25 mg/kg/dosis, 3 veces por semana (no diariamente).</p> <p>Obesidad: Los lineamientos de ATS/CDC recomiendan dosis basadas en el peso corporal magro estimado.</p> <p>Peso corporal magro (hombres) = $(1.10 \times \text{Peso [kg]}) - 128 \times (\text{Peso}^2 / (100 \times \text{Estatura [m]}^2))$ Peso corporal magro (mujeres) = $(1.07 \times \text{Peso [kg]}) - 148 \times (\text{Peso}^2 / (100 \times \text{Estatura [m]}^2))$</p>
Vía de administración	Oral, no está disponible parenteralmente.
Preparación	Tabletas ranuradas y no ranuradas de 500 mg.
Almacenamiento	Almacene las tabletas a temperatura ambiente.
Farmacocinética	<p>La concentración máxima se presenta de 1 a 4 horas después de la dosis oral.</p> <p>La concentración máxima debe obtenerse a las 2 y 6 horas para el monitoreo terapéutico de medicamentos.</p> <p>La concentración máxima de 20 a 40 mcg/ml se espera después de una dosis diaria. Cuando se administran 50 mg/kg de manera intermitente, pueden esperarse 60-80 mcg/ml. Puede esperarse un nivel elevado de ácido úrico en cada paciente que recibe pirazinamida. La ausencia puede indicar que el paciente no está tomando el medicamento o que hay mala absorción.</p>
Absorción oral	Buena absorción en el tracto gastrointestinal.
Penetración en el LCR	Concentraciones equivalentes a las concentraciones séricas.
Circunstancias especiales	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: En los Estados Unidos, se evita el uso de la pirazinamida durante el embarazo en pacientes con enfermedad farmacosusceptible, debido a la falta de información sobre teratogénesis, pero debe usarse para TB farmacorresistente cuando el aislado es susceptible a la pirazinamida (no se conoce teratogénesis). Puede usarse durante la lactancia.</p> <p>Uso en enfermedad renal: Excretada por los riñones; dosificación 3 veces por semana y después de la diálisis.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: Úsela con precaución. La pirazinamida se asocia con hepatotoxicidad en alrededor del 1% de los pacientes. La hepatotoxicidad puede ser muy grave y puede empeorar el tratamiento.</p>

PIRAZINAMIDA (PZA) [2 de 2]

Reacciones adversas	Gota (hiperuricemia) y artralgias. Hepatotoxicidad. Exantema. Fotosensibilidad. Molestia gastrointestinal.
Contraindicaciones	Alergia a la pirazinamida; enfermedad gotosa grave.
Monitoreo	Monitoree las transaminasas y el ácido úrico.
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	\$ 35 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) \$ 106 (hospital comunitario)
Instrucciones al paciente	<p>Puede tomarse con el estómago vacío o con las comidas. Este medicamento puede causar erupción cutánea con el sol. Limite su exposición al sol.</p> <p>Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none">• Erupción cutánea, picazón severa o urticaria.• Dolor o inflamación de las articulaciones.• Coloración amarillenta en la piel o en los ojos u oscurecimiento de la orina.• Náuseas o vómitos.• Cansancio inusual o pérdida del apetito.

RIFABUTINA (RFB) [1 de 2]

Clase de medicamento	Rifamicina.
Marca registrada	Mycobutin.
Actividad contra la TB	Bactericida , posee el mismo mecanismo de acción de la rifampicina (inhibe la ARN polimerasa). Menos del 20% de las cepas que son resistentes a la rifampicina son susceptibles a la rifabutina.
Resistencia cruzada	La resistencia cruzada entre medicamentos de la clase de la rifamicina es típica. Menos del 20% de las cepas que son resistentes a la rifampicina pueden conservar susceptibilidad <i>in vitro</i> a la rifabutina. Se desconoce la importancia clínica de esto.
Dosificación (dosis única diaria)	<p>Adultos: Dosis de 5 mg/kg/dosis (dosis máxima de 300 mg, aunque algunas veces se usan dosis de hasta 450 mg). El ajuste en la dosificación sólo es necesario ocasionalmente cuando se utilizan medicamentos que ocasionan interacción con otros medicamentos.</p> <p>Niños: No se ha definido la dosis pediátrica, pero se han usado dosis de 5 a 10 mg/kg/día (se han recomendado dosis más altas para niños de menos de 1 año). Administre con precaución en niños muy pequeños en quienes los cambios en la visión pueden no ser tan obvios.</p> <p>Falla renal/diálisis: No ajuste la dosificación en insuficiencia renal leve. En presencia de eliminación de la creatinina menor a 30 ml/minuto, podría utilizarse la dosis habitual, pero debe monitorear la concentración del medicamento para evitar toxicidad.</p> <p>Medicamentos concomitantes: Es posible que se requieran ajustes en la dosis, particularmente si se está usando terapia antirretroviral. Consulte http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/27/hiv-tb. Si se administra ritonavir o cobicistat, comience con una dosis de 150 mg diaria. Si se administra con efavirenz, comience con una dosis de 600 mg diaria.</p>
Vía de administración	Oral, no está disponible parenteralmente.
Preparación	Cápsulas de 150 mg.
Almacenamiento	Las cápsulas deben almacenarse a temperatura ambiente.
Farmacocinética	<p>La concentración máxima se obtiene a las 3 o 4 horas después de la dosis.</p> <p>La concentración máxima sérica debe obtenerse 3 horas después de administrada la dosis; una segunda muestra debe tomarse 7 horas después de la dosis con el fin de distinguir entre absorción retardada y mala absorción.</p> <p>La concentración máxima debe ser entre 0.3 y 0.9 mcg/ml. Se debe considerar el ajuste en la dosificación para pacientes con niveles <0.30 o >1.0 mcg/ml (bajas concentraciones predicen el riesgo de emergencia por farmacoresistencia). La rifabutina se concentra en los tejidos. En el tejido pulmonar, las concentraciones alcanzadas son 10 a 20 veces mayores que las séricas.</p>
Absorción oral	Buena absorción en el tracto gastrointestinal.
Penetración en el LCR	Penetra las meninges inflamadas.

RIFABUTINA (RFB) [2 de 2]

<p>Circunstancias especiales</p>	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: No existen suficientes datos sobre su efecto durante el embarazo. No se conoce su efecto en la lactancia.</p> <p>Uso en enfermedad renal: Úsela sin ajustar la dosificación en insuficiencia renal leve. En presencia de eliminación de la creatinina menor a 30 ml/minuto, podría utilizarse la dosis habitual, pero debe monitorear la concentración del medicamento para evitar toxicidad.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: Úsela con precaución y con monitoreo adicional en presencia de enfermedad hepática.</p> <p>El ajuste en la dosificación es necesario debido a las interacciones con los medicamentos, especialmente con los del VIH. Consulte http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/27/hiv-tb.</p>
<p>Reacciones adversas</p>	<p>Leucopenia (dosis dependiente), trombocitopenia.</p> <p>Exantema o decoloración en la piel (bronceado o pseudoictericia).</p> <p>Uveítis anterior y otras toxicidades ópticas.</p> <p>Hepatotoxicidad similar a la de la rifampicina.</p> <p>Interacción con muchos otros medicamentos, pero solo es el 40% de lo que se observa con la rifampicina. Otros medicamentos pueden afectar la concentración de la rifabutina.</p> <p>Artralgias.</p>
<p>Contraindicaciones</p>	<p>Hipersensibilidad a la rifamicina. Hacen falta datos sobre la susceptibilidad cruzada con rifabutina en pacientes con hipersensibilidad. Si se usa, hágalo con precaución y monitorea cuidadosamente al paciente por si desarrolla hipersensibilidad. No debe usarse en pacientes con tuberculosis MDR a menos que se haya documentado su susceptibilidad a la rifabutina.</p>
<p>Monitoreo</p>	<p>Monitoree con mayor frecuencia la función hepática. Monitoree la concentración de medicamentos con interacción. Realice biometría y examen de la vista.</p>
<p>Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg</p>	<p>\$ 75 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) \$ 970 (hospital comunitario)</p>
<p>Instrucciones al paciente</p>	<p>Puede tomarse con o sin alimentos. Si le provoca molestia estomacal, pruebe tomándola con alimentos. Es normal que la orina, las lágrimas y otras secreciones se tornen color café-anaranjado cuando está tomando este medicamento. En algunas ocasiones, la piel también cambia de color. Los lentes de contacto blandos pueden decolorarse mientras tome este medicamento. Asegúrese de informarle a su médico sobre todos los medicamentos que usted esté tomando debido a que muchos de ellos pueden interferir. Evite el uso de anticonceptivos hormonales orales ya que la rifabutina puede disminuir su efectividad.</p> <p>Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier dolor ocular, cambio en la visión o sensibilidad a la luz. • Fiebre, escalofríos o dolor de garganta. • Dolor o inflamación de las articulaciones. • Coloración amarillenta en la piel o en los ojos u oscurecimiento de la orina. • Náuseas o vómitos. • Cansancio inusual o pérdida del apetito.

RIFAMPICINA (RIF) [1 de 2]

Clase de medicamento	Rifamicina.
Marca registrada	Rifadin (también conocida como rifampicina).
Actividad contra la TB	Bactericida , inhibe la síntesis de la proteína, produce resistencia cruzada con otras rifamicinas.
Resistencia cruzada	La resistencia cruzada entre medicamentos de la clase de la rifamicina es típica. Menos del 20% de las cepas que son resistentes a la rifampicina pueden conservar susceptibilidad <i>in vitro</i> a la rifabutina. Se desconoce la importancia clínica de esto.
Dosificación (dosis única diaria)	<p>Adultos: 10 mg/kg/dosis (vía oral o IV). Dosificación habitual de 600 mg.</p> <p>Niños: 10-20 mg/kg/dosis (vía oral o IV).</p> <p>Falla renal/diálisis: No se requieren ajustes.</p> <p>Medicamentos concomitantes: Es posible que se requieran ajustes en la dosis para medicamentos concomitantes, incluida la warfarina. Después de interrumpir la rifampicina, podría requerirse una disminución de la dosis de warfarina para evitar toxicidad. No se recomienda el tratamiento concomitante con la mayoría de los medicamentos antirretrovirales, ya que las concentraciones de medicamentos antirretrovirales se reducen considerablemente. Por otro lado, las concentraciones plasmáticas de rifampicina no resultan afectadas por la mayoría de otros medicamentos, basándose en datos actuales. Consulte http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/27/hiv-tb.</p>
Vía de administración	Oral o intravenosa.
Preparación	Cápsulas de 150 y 300 mg. Polvo liofilizado para inyección: Ampolla de 600 mg. El contenido de las cápsulas puede mezclarse con vehículos líquidos o semilíquidos. La preparación extemporánea de las soluciones orales no ha demostrado homogeneidad y conservación. Es ideal la administración de la dosis inmediatamente después de realizada la mezcla del contenido de la cápsula en el vehículo.
Almacenamiento	Las cápsulas y el polvo deben almacenarse a temperatura ambiente. El polvo suspendido en solución salina es estable por 24 horas. El polvo suspendido en soluciones dextrosas es estable por 4 horas.
Farmacocinética	<p>El tiempo de la concentración máxima después de una dosis oral es de 1 a 4 horas.</p> <p>La concentración máxima debe obtenerse 2 horas después de la dosis y, si se considera la absorción retardada, también debe obtenerse a las 6 horas.</p> <p>La concentración máxima esperable es de 8 a 24 mcg/ml. El incremento de la dosis debe considerarse seriamente para concentraciones bajas (pero no para la absorción retardada), debido a que la rifampicina muestra una respuesta a la dosis en el tratamiento de la TB.</p>
Absorción oral	Su absorción es generalmente rápida, puede demorarse o disminuirse con alimentos ricos en grasa.
Penetración en el LCR	La penetración de la rifampicina en el LCR es variada y generalmente alcanza solamente entre el 10% y 20% de la concentración sérica en el LCR (puede actuar mejor con las meninges inflamadas), pero aun así sigue siendo una importante contribución al esquema de tratamiento. Algunos autores recomiendan dosis superiores de rifampicina en pacientes con meningitis tuberculosa.
Circunstancias especiales	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: Se recomienda su uso durante el embarazo y puede usarse durante la lactancia.</p> <p>Uso en enfermedad renal: Puede usarse sin necesidad de ajustar la dosificación.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: Úsela con precaución, puede asociarse con hepatotoxicidad.</p>

RIFAMPICINA (RIF) [2 de 2]

Reacciones adversas	Interacción con varios medicamentos. Los fluidos del cuerpo se tornan color naranja. Exantema y prurito. Molestia gastrointestinal, síntomas de gripe, usualmente sólo con la administración intermitente. Hepatotoxicidad. Anormalidades hematológicas (trombocitopenia, anemia hemolítica).
Contraindicaciones	Alergia a la rifamicina , debido a interacciones con los medicamentos ; puede contraindicarse cuando se utiliza junto con determinados medicamentos.
Monitoreo	Monitoree la función hepática si lo considera conveniente (si se administra con otros medicamentos hepatotóxicos o si existen síntomas de hepatotoxicidad). Monitoree la concentración de los medicamentos con interacciones.
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	\$ 26 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) \$ 82 (hospital comunitario)
Instrucciones al paciente	<p>Es mejor si se toma sin comida. Si le ocasiona molestias estomacales, intente tomarla con una pequeña cantidad de comida. Es normal que la orina, las lágrimas y otras secreciones se tornen color naranja cuando está tomando este medicamento. Los lentes de contacto blandos pueden decolorarse mientras tome este medicamento. Asegúrese de informarle a su médico sobre todos los medicamentos que usted esté tomando debido a que muchos de ellos pueden interferir. Evite el uso de anticonceptivos hormonales orales debido a que la rifampicina puede disminuir su efectividad.</p> <p>Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cansancio inusual o pérdida del apetito.• Molestia abdominal severa.• Fiebre o escalofríos.

RIFAPENTINA (RPT) [1 de 2]

Clase de medicamento	Rifamicina.
Marca registrada	Priftin.
Actividad contra la TB	Bactericida , posee el mismo mecanismo de acción de la rifampicina (inhibe la ARN polimerasa). Resistencia cruzada del 100% con la rifampicina.
Resistencia cruzada	La resistencia cruzada entre medicamentos de la clase de la rifamicina es típica. Menos del 20% de las cepas que son resistentes a la rifampicina pueden conservar susceptibilidad <i>in vitro</i> a la rifabutina. Se desconoce la importancia clínica de esto.
Dosis para tuberculosis activa:	<p>Adultos: 600 mg una vez por semana durante la fase de continuación del tratamiento. (No se recomienda en los EE. UU. para uso durante la fase inicial del tratamiento y no se recomendará más en los futuros lineamientos del tratamiento de ATS/CDC). Se están estudiando dosis diarias superiores, y un estudio sugiere 1200 mg diarios con alimentos.</p> <p>Niños: (Mayores de 12 años), 600 mg semanalmente si pesan 45 kg o más. 450 mg semanalmente si pesan menos de 45 kg.</p>
Dosis para LTBI:	<p>Adultos: 900 mg semanalmente para 12 dosis administradas con INH 900 mg.</p> <p>Niños: (Mayores de 12 años) Una dosis semanal durante 12 semanas según el peso (10.0-14.0 kg = 300 mg; 14.1-25.0 kg = 450 mg; 25.1-32.0 kg = 600 mg; 32.1-49.9 kg = 760 mg; >= 50 kg = 900 mg) administrada con INH 15 mg/kg semanalmente.</p> <p>Falla renal/diálisis: No se requieren ajustes. Solo se excreta renalmente el 17% de la dosis ingerida.</p> <p>Medicamentos concomitantes: Es posible que se requieran ajustes en la dosis para medicamentos concomitantes. No se recomienda el tratamiento concomitante con la mayoría de los medicamentos antirretrovirales, ya que las concentraciones de medicamentos antirretrovirales se reducen considerablemente, al igual que con la rifampicina. Por otro lado, las concentraciones plasmáticas de rifapentina no resultan afectadas por la mayoría de otros medicamentos, basándose en datos actuales.</p>
Vía de administración	Oral.
Preparación	Tabletas de 150 mg.
Almacenamiento	Las tabletas deben almacenarse a temperatura ambiente.
Farmacocinética	<p>El tiempo de la concentración máxima después de una dosis oral es de 5 a 6 horas.</p> <p>Se espera que las concentraciones máximas sean de 8 a 30 mcg/ml después de una dosis de 600 mg. La vida media es de aproximadamente 13 horas.</p>
Absorción oral	La biodisponibilidad oral es del 70%. La concentración máxima y el área bajo la curva (ABC) aumentan si se administra con las comidas.
Penetración en el LCR	No hay información disponible.

FICHAS TÉCNICAS DE LOS MEDICAMENTOS

RIFAPENTINA (RPT) [2 de 2]

Circunstancias especiales	<p>Uso durante el embarazo: Embarazo categoría C. Utilice únicamente si el beneficio potencial supera el riesgo posible.</p> <p>Uso en enfermedad renal: Datos insuficientes, pero probablemente sea segura porque solo se excreta mínimamente a través de los riñones.</p> <p>Uso en enfermedad hepática: La farmacocinética es muy similar a la de los voluntarios normales en personas con disfunción hepática leve a grave.</p> <p>Ajustes de dosis: No es necesario ajustar la dosis de rifapentina debido a interacciones con los medicamentos, pero podría ser necesario para medicamentos concomitantes, como es el caso de la rifampicina.</p>
Reacciones adversas	<p>Interacción con varios medicamentos.</p> <p>Los fluidos del cuerpo se tornan color naranja-rojo.</p> <p>Exantema y prurito.</p> <p>Reacción de hipersensibilidad.</p> <p>Hepatotoxicidad.</p> <p>Anormalidades hematológicas.</p>
Contraindicaciones	Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de las rifamicinas (es decir, rifampicina o rifabutina).
Monitoreo	Monitoree la función hepática si lo considera conveniente (si se administra con otros medicamentos hepatotóxicos o si existen síntomas de hepatotoxicidad). Monitoree la concentración de los medicamentos con interacciones.
Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg	\$ 54 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) \$ 109 (hospital comunitario)
Instrucciones al paciente	<p>La rifapentina podría producir una coloración rojiza de la orina, el sudor, el esputo, las lágrimas y la leche materna; tenga en cuenta que sus lentes de contacto o dentaduras podrían quedar decoloradas de forma permanente. La fiabilidad de los anticonceptivos hormonales sistémicos orales u otros podría verse afectada; considere utilizar medidas anticonceptivas alternativas. Si es propenso a náuseas, vómitos o molestias gastrointestinales, tomar rifapentina con las comidas podría resultarle útil.</p> <p>Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fiebre.• Pérdida del apetito.• Malestar general.• Náuseas y vómitos.• Oscurecimiento de la orina.• Coloración amarillenta en la piel y en los ojos.• Dolor o inflamación de las articulaciones.

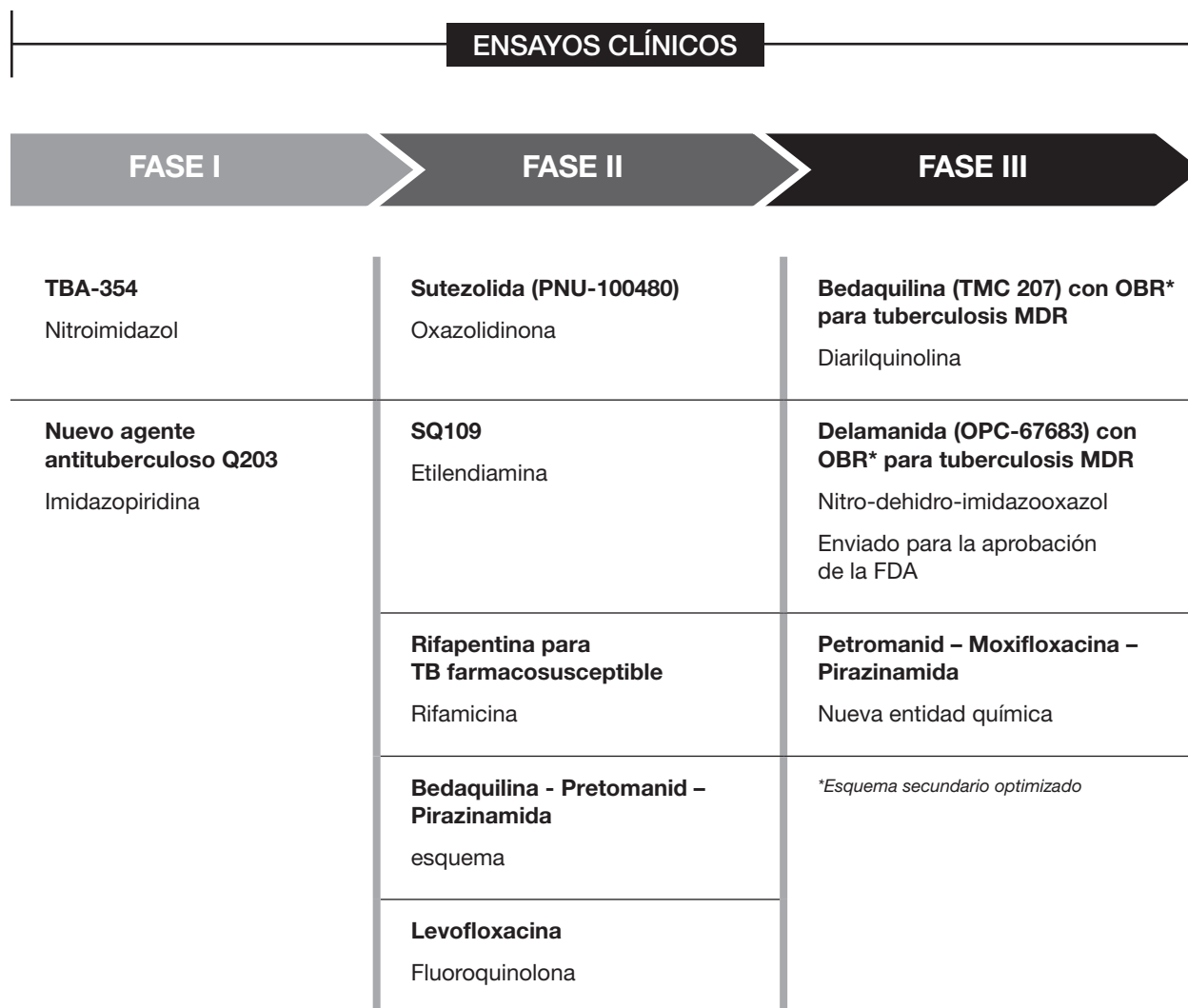
ESTREPTOMICINA (SM) [1 de 2]

Clase de medicamento	Aminoglucósido.
Marca registrada	Streptomycin sulfate.
Actividad contra la TB	Bactericida , inhibe la síntesis de la proteína, no presenta resistencia cruzada significativa con otros aminoglucósidos.
Resistencia cruzada	Casi nunca presenta resistencia cruzada a la kanamicina.
Dosificación (dosis única diaria)	<p>Adultos: 15 mg/kg/día en una única dosis diaria, de 5 a 7 días por semana (la dosis máxima es generalmente de 1 g, pero una persona grande y corpulenta podría recibir más y debe monitorearse la concentración). Dosis de 15 mg/kg/dosis, de 2 a 3 veces por semana después del período inicial de administración diaria (algunos expertos la usan en dosis de hasta 25 mg/kg/dosis para la terapia intermitente; monitorear las concentraciones).</p> <p>>59 años de edad: Muchos médicos clínicos experimentados prefieren utilizar una dosis inicial inferior de 10 mg/kg (de 5 a 7 veces por semana o de 2 a 3 veces por semana después del período inicial). En forma alternativa, 15 mg/kg/dosis, 3 veces por semana.</p> <p>Niños: De 20 a 40 mg/kg/día (máx. 1 g), de 5 a 7 días por semana. De 20 a 40 mg/kg/día (máx. 1 g), 3 días por semana después del período inicial diario.</p> <p>Falla renal/diálisis: Dosis de 12 a 15 mg/kg/dosis, 2 a 3 veces por semana (no diaria).</p> <p>Obesidad pronunciada: Ajustar la dosis debido a la distribución disminuida de fluidos extracelulares en los tejidos adiposos. La dosificación basada en el peso real dará como resultado concentraciones supratherapéuticas.</p> <p>Para la dosificación, utilice el peso ajustado de la siguiente manera: Peso corporal ideal +40% de exceso de peso Peso corporal ideal (hombres): 50 kg más 2.3 kg/pulgada sobre los 5 pies. Peso corporal ideal (mujeres): 45 kg más 2.3 kg/pulgada sobre los 5 pies. <i>La concentración debe supervisarse muy de cerca.</i></p>
Vía de administración	Intravenosa o intramuscular (se ha utilizado vía intratecal e intraperitoneal). No se absorbe por vía oral.
Preparación	Ampollas de 1 gramo para inyección.
Almacenamiento	Guárdela en el refrigerador.
Farmacocinética	<p>Para administración intravenosa, realice una infusión de más de 60 minutos en adultos y de 1 a 2 horas en niños. La absorción intramuscular se completa a las 4 horas y la concentración máxima se alcanza entre la primera y segunda hora. Obtenga la concentración del medicamento de 90 a 120 minutos después de la infusión intravenosa para permitir la distribución completa del medicamento. Una medición adicional de la concentración 4 horas más tarde permitirá calcular la vida media y realizar la extrapolación retrógrada de la concentración máxima.</p> <p>La concentración máxima para una dosis de 15 mg/kg es de 35 a 45 mcg/ml.</p> <p>La concentración máxima de 65 a 80 mcg/ml se obtiene después de una dosis de 25 mg/kg. Las concentraciones mínimas deben ser <5 mcg/ml en pacientes con función renal normal.</p>
Absorción oral	No existe una absorción oral significativa. La absorción intramuscular puede demorarse si se utiliza el mismo sitio en forma constante.
Penetración en el LCR	Penetración variable. Parece penetrar mejor las meninges inflamadas.

ESTREPTOMICINA (SM) [2 de 2]

<p>Circunstancias especiales</p>	<p>Uso durante el embarazo/lactancia: Evite el uso durante el embarazo debido a casos documentados de sordera congénita. Puede usarse durante la lactancia.</p> <p>Uso en enfermedad renal: Use con precaución. Las concentraciones deben monitorearse en pacientes con la función renal afectada. Se recomienda un ajuste en intervalos para pacientes con disfunción renal o diálisis. Consulte “Dosificación – Falla renal/diálisis” (página anterior). El medicamento se elimina de manera variada por hemodiálisis. Consulte el Capítulo 7, <i>Comorbilidades y situaciones especiales: falla renal.</i></p> <p>Uso en enfermedad hepática: La concentración del medicamento no resulta afectada por la enfermedad hepática (espere un mayor volumen de distribución en pacientes con cirrosis alcohólica con ascitis). Su uso se presume seguro en pacientes con enfermedad hepática grave; sin embargo, debe usarse con precaución. Algunos pacientes con enfermedad hepática grave pueden progresar rápidamente a un síndrome hepatorenal.</p> <p>Uso con diuréticos: La coadministración de diuréticos del asa y de antibióticos aminoglucósidos conlleva un mayor riesgo de ototoxicidad.</p>
<p>Reacciones adversas</p>	<p>Nefrotoxicidad: Menos nefrotóxica que la amikacina.</p> <p>Ototoxicidad (pérdida de la audición): Se incrementa en pacientes de edad avanzada y con el uso prolongado.</p> <p>Toxicidad vestibular.</p> <p>Dolor local por inyecciones intramusculares.</p> <p>Anormalidades electrolíticas, que incluyen hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.</p>
<p>Contraindicaciones</p>	<p>Embarazo (se ha observado sordera congénita con el uso de estreptomicina y de kanamicina durante el embarazo), hipersensibilidad a los aminoglucósidos, precaución en presencia de compromiso renal, vestibular o auditivo.</p>
<p>Monitoreo</p>	<p>Monitoree la función renal mediante la documentación de la creatinina, al menos, una vez al mes (hágalo más frecuentemente si hay disfunción renal o hepática). Documente la eliminación de la creatinina si hay disfunción renal inicial o alguna inquietud. Haga un examen de audición y documente los valores iniciales y los valores mensuales. Pregunte regularmente al paciente sobre molestias vestibulares y realice exámenes vestibulares seriados. Documente concentraciones máximas y mínimas iniciales si existe alguna duda sobre la función renal. Algunos expertos monitorean la concentración de aminoglucósidos rutinariamente, sin tener en cuenta la función renal. Monitoree concentraciones en serie en pacientes con la función renal afectada.</p>
<p>Costo total al 2012 Suministro por 30 días para personas de 60 kg</p>	<p>\$ 178 (precio para salud pública en pacientes ambulatorios) \$ 450 (hospital comunitario)</p>
<p>Instrucciones al paciente</p>	<p>Almacene la estreptomicina en el refrigerador.</p> <p>Comuníquese inmediatamente con su médico si experimenta los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Problemas auditivos, mareo o falta de equilibrio. • Erupción cutánea o inflamación de la cara. • Problemas para respirar. • Disminución en el volumen de la orina. • Diarrea aguada o con sangre. • Inflamación, dolor o enrojecimiento en el sitio de aplicación de la IV. • Espasmos o debilidad muscular.

Nuevos medicamentos antituberculosos en desarrollo



FICHAS TÉCNICAS DE LOS MEDICAMENTOS

Para obtener información actualizada, consulte <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>

Referencias

- American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Pickering LK, ed. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.
- 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.
- Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, et al, eds. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults*. 4th edition. Philadelphia: American College of Physicians; 1999:56.
- Balfour JA, Wiseman LR. Moxifloxacin. *Drugs*. 1999;57(3):363-374.
- Benator C, Bhattacharya M, Bozeman L, et.al. Rifapentine and INH once a week vs Rifampin and INH twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients. *Lancet*. 2002;360:528-534.
- Berning SE, Cherry TA, Iseman MD. Novel treatment of meningitis caused by multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* with intrathecal levofloxacin and amikacin: case report. *Clin Infect Dis*. 2001;32(4):643-646.
- Blumer JL. Fluoroquinolone use in children: resistance and safety implications. *Contemp Pediatr*. 2003;20(11):97-113.
- 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.
- Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(4):447-454.
- Destache CJ, Pakiz CB, Larsen C, Owens H, Dash AK. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of levofloxacin in an experimental rabbit meningitis model. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:611-615.
- Donald PR, Seifart HI. Cerebrospinal fluid concentrations of ethionamide in children with tuberculous meningitis. *J Pediatr*. 1989;115(3):483-486.
- Gupta R, Gao M, Cirule A, Xiao H, Geiter L. Delamanid for extensively drug-resistant tuberculosis. [correspondence] *N Engl J Med*. 2015; 373:291-292.
- Lessnau KD, Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest*. 2003;123(3):953-956.
- Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, Childs JM, Peloquin CA. The effect of hemodialysis on cycloserine, ethionamide, para-aminosalicylate, and clofazimine. *Chest*. 1999;116(4):984-990.
- Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Molecular analysis of cross-resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(8):3192-3197.
- *Micromedex® Healthcare Series* [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Consultado en mobileMicromedex® 2.0 el 02/12/12.
- Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. Phase 2, Open-label, Multiple-dose Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Delamanid (OPC-67683) in Pediatric Multidrug-resistant Tuberculosis Patients on Therapy With an Optimized Background Regimen of Anti-tuberculosis Drugs Over a 6-Month Treatment Period. In ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01859923?term=delamanid&rank=1> Consultado el 11 de septiembre de 2015.
- Pea F, Pavan F, Nascimben E, et al. Levofloxacin disposition in cerebrospinal fluid in patients with external ventriculostomy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(10): 3104-3108.
- Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs*. 2002;62(15): 2169-2183.
- Peloquin CA. Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs. *Clin Chest Med*. 1997;18(1):79-87.
- Nitta AT, Milligan D. Management of four pregnant women with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1999;28(6):1298-1304.
- Schaad UB. Pediatric use of quinolones. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(5):469-470.
- Seaworth BJ. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(1):73-105.

- Sterling TR, Villarino E, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *New Eng J Med*. 2011; 365(23): 2155-2166.
- Veziris N, Truffot C, Mainardi J-L, Jarlier V. Activity of carbapenems combined with clavulanate against murine tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6): 2597-2600.
- Wells C, Gupta R, Hittel N, et al. Long-term mortality assessment of multidrug resistant tuberculosis patients treated with delamanid. *Eur Respir J*. 2015;45:1-3
- Zhu M, Namdar R, Stambaugh JJ, et al. Population pharmacokinetics of ethionamide in patients with tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2002;82(2-3):91-96.
- Zhu M, Starke JR, Burman WJ, et al. Population pharmacokinetic modeling of pyrazinamide in children and adults with tuberculosis. *Pharmacotherapy*. 2002;22(6):686-695.

Pediatría

Colaboradora de la 3.era edición: **ANN M. LOEFFLER, MD**

Magnitud de la carga de la TB farmacorresistente en pacientes pediátricos	150
Toma de muestras pediátricas	151
Aspirados gástricos	
Toma de esputo	
Técnicas moleculares y microbiológicas	153
Tratamiento de niños con TB farmacorresistente	154
Principios generales	
Administración de medicamentos antituberculosos orales	
Dosis de medicamentos antituberculosos	
Medicamentos antituberculosos específicos	
Tablas: Dosificación de medicamentos pediátricos para tabletas, cápsulas, gránulos	
¿Cuándo iniciar un esquema para la TB farmacorresistente?	
Tratamiento de niños con LTBI farmacorresistente	166
¿PCT o IGRA?	
Opciones de tratamiento para la LTBI MDR	
Profilaxis de ventana	
Monitoreo	
Recursos y referencias	171

En algunas ocasiones, el tratamiento de la TB farmacorresistente en niños puede ser más fácil que el tratamiento de la enfermedad en un adulto, pero en otras resulta mucho más difícil.

- La tuberculosis (TB) pediátrica puede ser difícil de confirmar bacteriológicamente debido a su naturaleza generalmente paucibacilar y a que a los niños les resulta difícil producir esputo para el análisis.
- La resistencia farmacológica debe sospecharse en niños cuando el caso fuente tiene TB farmacorresistente o el niño es originario de una región en la que hay un alto índice de farmacorresistencia.
- Como no tenemos datos de estudios aleatorios, controlados para utilizar de base para nuestros esquemas de tratamiento para niños, seguimos los mismos esquemas requeridos para la enfermedad en adultos.
- Para determinar el patrón de farmacosusceptibilidad de un caso de TB pediátrica, suele ser necesario (y altamente importante) identificar el caso fuente del que el niño probablemente adquirió el organismo.
- El diagnóstico y el tratamiento de TB pediátrica suele basarse en características radiográficas o clínicas habituales en conjunto con características demográficas y antecedentes de exposición. La falta de diagnóstico de TB farmacorresistente puede resultar en extensas demoras en el tratamiento definitivo con un resultante riesgo para el niño.

Magnitud de la carga de la TB farmacorresistente en pacientes pediátricos

La verdadera carga de la TB pediátrica, especialmente la TB farmacorresistente, es desconocida. Se estima que anualmente al menos **8 millones de niños adquieren *Mycobacterium (M.) tuberculosis* en todo el mundo**, al menos **1 millón desarrolla la TB activa** y aproximadamente **32,000 adquieren TB-MDR**. Informes recientes de contactos pediátricos de casos farmacorresistentes en adultos revelan altos índices de LTBI MDR y TB-MDR. En investigaciones de contacto en Sudáfrica, Pakistán y Perú, del 5 al 20% de los niños que tuvieron contacto en el hogar con un caso de TB-MDR tuvieron TB, ya sea en la evaluación inicial o durante varios años de seguimiento. En un estudio en Turquía, el 10% de los niños expuestos a TB-MDR activa desarrollaron TB-MDR, en el término de 6 meses del diagnóstico del caso fuente. A menos que se realice una investigación de contacto más extensiva y un tratamiento de los contactos pediátricos en países con alta carga y bajos recursos, la carga de la TB-MDR pediátrica y del grupo de futuros casos de TB farmacorresistente representa un ineludible riesgo a la salud pública.

Toma de muestras pediátricas

Aspirados gástricos

El aspirado gástrico es la tradicional muestra tomada de niños de los que se sospecha que tienen TB. Se intuba el estómago y se aspiran los contenidos para tomar el esputo ingerido. El rendimiento es mejor en niños que han realizado ayuno durante la noche, pero a veces se toman muestras después de una siesta en la clínica. Como la mayoría de los estudios informan un rendimiento máximo del 40–50% en niños que reciben tratamiento para la TB (algún estudio reciente informa solo una positividad del 10–20%), se toman **3 muestras matutinas** para maximizar el rendimiento. Si bien cada muestra añade rendimiento, **del 80–90% de los resultados positivos se encuentran en el primer aspirado gástrico tomado.**

- Tenga cuidado de tomar y procesar meticulosamente la primera muestra.
- Si la muestra no se procesa inmediatamente, neutralice la acidez con carbonato de sodio para preservar la viabilidad de la micobacteria.
- Como la muestra suele tomarse muy temprano por la mañana, antes de que abra el laboratorio de microbiología y esté listo para procesar muestras, se recomienda **neutralizar la muestra** al momento de la extracción tomándola en un tubo preparado previamente.
- Los **infantes más pequeños, los niños con enfermedad pulmonar extensa y aquellos que presenten síntomas obtienen un mayor rendimiento** de la toma de aspirado gástrico.
- El niño no debe comer ni beber nada (incluso medicamentos) durante 6 horas antes del procedimiento, ya que esto podría provocar vaciamiento del estómago.
- Hay varias estrategias que podrían resultarle útiles si no hay retorno de mucosa con la primera aspiración: el operador puede instilar rápidamente hasta 20 ml de agua estéril **no bacteriostática** e inmediatamente aspirar nuevamente, hacer rodar al niño o avanzar y retirar el tubo mientras aspira constantemente.
- Cuando se utiliza agua corriente para recolectar o procesar la muestra, a veces se han informado resultados con baciloscopia falso positivos.
- Si existe sospecha alta de enfermedad farmacorresistente y el niño está hospitalizado durante un período prolongado, pueden tomarse muestras adicionales para aumentar más el rendimiento.

Toma de esputo

Puede recolectarse esputo expectorado espontáneamente en **niños mayores**, especialmente si se brindan instrucciones cuidadosamente.

- Asesore a la familia para que el niño **beba suficiente líquido** la noche previa a la toma.
- **Las muestras que se toman temprano en la mañana** ofrecen un mayor rendimiento.
- Es necesario respirar hondo y contener la respiración durante 5 segundos, y luego toser fuerte varias veces.
- Debe explicar a los niños cómo **escupir el moco grueso**, en lugar de la saliva delgada, en el vaso de muestras.
- Si no se puede recolectar la muestra de un niño en la clínica, a veces es posible hacerlo después de **respirar hondo lentamente y varias veces en una ducha caliente** en el hogar a primera hora de la mañana. Debe recomendarles probar esto antes de comer o beber.

- Algunos protocolos sugieren enjuagarse la boca con agua, realizar gárgaras con solución salina al 3% o cepillarse los dientes para minimizar la contaminación con flora bucal.
- También puede ser útil que el niño tenga consigo vasos de muestra durante todo el día para la tos productiva aleatoria. Si el vaso de muestra se almacena en el refrigerador, pueden recolectarse varias muestras de esputo pequeñas para maximizar el rendimiento.

La inducción de esputo es el proceso de recolección de esputo después de que el niño inhala solución salina hipertónica (3–10%) con un nebulizador ultrasónico. **La inducción mejora el rendimiento de la toma de esputo para pacientes de todas las edades.**

- La muestra tiene el mayor rendimiento a primera hora de la mañana, y el niño no debe ingerir alimentos ni bebidas durante, al menos, 4 horas antes del procedimiento.
- Suelen requerirse de 20 a 45 minutos de inhalación con respiraciones profundas ocasionales para inducir una tos productiva y recolectar una muestra suficiente.
- El uso de una máscara proporciona una inhalación máxima de solución salina, pero algunos niños no la toleran bien. Se recomienda un tratamiento previo con broncodilatador ya que pueden ocurrir broncoespasmos, particularmente en pacientes con asma o cuando se utilizan concentraciones altas de solución salina hipertónica.
- Algunos protocolos recomiendan realizar gárgaras con solución de cloruro de sodio al 3% previamente para quitar contaminantes orales.
- Se puede enseñar a los niños mayores a recolectar el esputo en un vaso de muestras estéril, pero los niños más pequeños podrían requerir aspiración nasofaríngea u orofaríngea realizada por un profesional de la salud capacitado cuando comienzan a toser para recolectar la mucosa.

La broncoscopía con lavado broncoalveolar suele reservarse para la toma de muestras cuando la TB es solo uno de muchos diagnósticos posibles. Los aspirados gástricos y el esputo inducido pueden obtener rendimientos similares o superiores sin el costo ni la invasividad de una broncoscopía.

La toma de otros tipos de muestras, como **aspirado nasofaríngeo (NPA)** y **cultivo de heces**, es prometedora. La NPA parece ser la muestra más rápida, ya que no implica ningún tratamiento previo con broncodilatadores ni solución salina nebulizada, y el niño solo es intubado por la nasofaringe posterior. En algunos estudios, el rendimiento es casi equivalente a aquellos encontrados en los mismos centros mediante aspiración gástrica. Los estudios que describen cultivos de heces no han demostrado mejoría en el rendimiento sobre las muestras tradicionales.

Es poco probable que cualquier muestra o cualquier tecnología tenga la suficiente sensibilidad para “descartar” la TB en la población pediátrica. La comunidad de profesionales en TB pediátrica debe continuar buscando mejoras en la técnica y la tecnología para mejorar el rendimiento y reducir el tiempo de diagnóstico de TB probada por laboratorio y de farmacorresistencia, en particular.

El rendimiento del cultivo de niños es subóptimo y es importante buscar datos de susceptibilidad del caso fuente probable. Los clínicos confían en sus colegas de salud pública para encontrar un caso fuente probable para casos pediátricos y tomar muestras de alta calidad para un procesamiento rápido.

Técnicas moleculares y microbiológicas para el análisis de muestras pediátricas

Como los niños tienen una carga bacilar baja y casi nunca tienen enfermedades cavitarias, es **improbable que produzcan muestras de aspirado gástrico o esputo con baciloscopia positiva**. Las técnicas de cultivo han mejorado en forma pronunciada con el uso de medios líquidos, pero las muestras pediátricas todavía tienen un rendimiento muy inferior al de los adultos que reciben tratamiento por TB. Las muestras pediátricas suelen tomar varias semanas en alcanzar un resultado positivo y muchas más semanas en proporcionar resultados de farmacosusceptibilidad. Las áreas del mundo con mayores índices de TB farmacorresistente no tienen acceso universal a tecnologías de pruebas de última generación. Muchas áreas no tienen acceso a técnicas de cultivo rutinarias o solo utilizan medios sólidos, una técnica que es menos sensible y demora mucho más en detectar crecimiento.

Las metodologías moleculares son más sensibles con muestras positivas, pero son prometedoras en pediatría. Las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT) son utilizadas por la mayoría de los laboratorios estadounidenses para identificar rápidamente una muestra de esputo con baciloscopia positiva como el complejo *M. tuberculosis*. Según las solicitudes del proveedor y el protocolo del laboratorio, pueden realizarse estas pruebas rápidas en esputo con baciloscopia negativa u otras muestras (que tendrán un rendimiento inferior al esputo con baciloscopia positiva). Como la amplia mayoría de muestras pediátricas son con baciloscopia negativa, esto naturalmente implica que las pruebas NAAT obtendrán un rendimiento inferior para muestras pediátricas. Algunos estudios también han notado resultados falso positivos ocasionales a partir de muestras de aspirados gástricos pediátricos. Las técnicas moleculares más nuevas identifican el complejo *M. tuberculosis* y los genes de resistencia de las muestras clínicas o el crecimiento a partir de técnicas de cultivo. Pocos estudios han evaluado estas técnicas más nuevas en niños.

La **prueba Xpert-MTB/RIF** se administra bajo licencia en los Estados Unidos y utiliza un sistema de amplificación completamente automatizado para la detección del complejo *M. tuberculosis*, así como la detección simultánea de resistencia a la rifampicina (RIF) mediante el gen *rpoB*. La ventaja principal de la prueba Xpert-MTB/RIF es que los **resultados están disponibles el mismo día** en que se procesa la muestra. Sin embargo, **no es tan sensible como el cultivo para muestras de aspirado gástrico o esputo pediátrico**. Se han estudiado e informado más de 2,600 niños en, al menos, 16 estudios relacionados con Xpert-MTB/RIF.

Un resultado negativo de la prueba Xpert-MTB/RIF nunca descarta la TB activa en un niño.

- En comparación con el cultivo, Xpert MTB/RIF fue menos sensible (66%) y más de un 98% específico (poca frecuencia de falsos positivos) para muestras de aspirado gástrico o esputo pediátrico.
- Lo que también resulta importante, en este mismo estudio, es que Xpert MTB/RIF fue superior a la microscopía de baciloscopia en el diagnóstico rápido de tuberculosis en niños.

La mayoría de las tuberculosis pediátricas obtienen cultivos negativos, incluso utilizando la técnica de toma de muestras más agresiva y recolectando múltiples muestras.

En un estudio de TB diagnosticado en bases clínicas por un profesional, Xpert MTB/RIF fue positivo en solo el 4% del esputo inducido y solo en el 15% de los aspirados gástricos. Los lineamientos internacionales actualizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2013 recomiendan que, en adultos y niños, **Xpert MTB/RIF debe utilizarse como la prueba de diagnóstico inicial en personas que se sospecha que tienen TB-MDR o TB asociada con VIH**, y puede utilizarse en todos los niños que se sospecha que tienen TB. Xpert MTB/RIF puede considerarse como una prueba adicional después de la microscopía en entornos donde la TB-MDR o el VIH no merecen mayor preocupación, especialmente en muestras adicionales de baciloscopia negativa. Consulte el **Capítulo 3, Laboratorio**, para obtener más información sobre pruebas moleculares.

Tratamiento de niños con enfermedad farmacorresistente

Desde la publicación original y la segunda edición de esta *Guía práctica*, hemos presenciado una explosión de publicaciones relacionadas con la TB farmacorresistente pediátrica (principalmente desde Sudáfrica, que tiene una enorme carga de TB, TB farmacorresistente y VIH). En 2012, un metaanálisis de resultados del tratamiento para un total de 315 niños con TB-MDR analizó un grupo diverso geográficamente y clínicamente de 8 estudios publicados entre 2003 y 2011. Para todos los sitios, solo el 5.9% de los niños murieron y el 82% obtuvo el éxito del tratamiento. No resulta sorprendente que el 39% haya tenido un evento adverso relacionado con el medicamento. En los 4 estudios que informaron el número de medicamentos utilizados en un esquema, se utilizó un promedio de 5.8 medicamentos: no se utilizaron necesariamente todos los medicamentos en la totalidad de la terapia.

Dos estudios dentro del metaanálisis informaron que la duración de la terapia se midió después de la conversión del cultivo (9-12 meses), 2 estudios no informaron la duración de la terapia y los 4 estudios restantes informaron un promedio de 15.7 meses de tratamiento. 22 niños (5.9%) murieron y 19 niños (6.2%) no se presentaron para los cuidados. La única variable que se relacionó estadísticamente con resultados exitosos fue el **uso de un medicamento inyectable**. Debido a la naturaleza del metaanálisis, las variables no podían evaluarse en un nivel individual, pero los estudios que informaron que la mayoría de los pacientes recibieron un medicamento inyectable obtuvieron un índice de resultados exitosos compuestos del 87.2%, en comparación con los sitios en los que los medicamentos inyectables se utilizaban con poca frecuencia (éxito del 62.6%). Si bien no es estadísticamente considerable, 3 de los 4 informes con índices de éxito debajo del promedio también tenían los índices más altos de infección por VIH. Los índices de éxito fueron de 53-79% para los 3 estudios con un promedio del 37% de pacientes VIH positivos, en comparación con los índices de éxito del 79-97% para los estudios con un promedio del 2% de niños VIH positivos.

Principios generales

Recientemente, se han publicado muchos lineamientos en relación con el tratamiento de la TB-MDR en adultos y niños. En ausencia de datos eficaces de estudios aleatorios y controlados, los siguientes son los principios generalmente aceptados para el tratamiento de la tuberculosis MDR en niños:

- Como los casos pediátricos suelen obtener cultivos negativos y carecen de datos de susceptibilidad, los esquemas de tratamiento suelen construirse en base al **patrón de farmacorresistencia del caso fuente supuesto**.
- **Para la TB-MDR, deben utilizarse, al menos, 4-6 medicamentos probablemente efectivos inicialmente**, incluida la fluoroquinolona y un agente inyectable.
 - Los “medicamentos probablemente efectivos” son aquellos que el paciente (o caso fuente) no ha tomado previamente o aquellos cuya farmacosusceptibilidad in vitro se ha documentado.
- Como el esquema suele iniciarse antes de que todos los datos de farmacosusceptibilidad estén disponibles para el niño o el caso fuente, **es adecuado iniciar empíricamente la terapia con 5 o 6 medicamentos probablemente efectivos si se identifican riesgos de farmacorresistencia**.
- Elija medicamentos basándose en: el **sitio de la infección** (mejor penetración del sistema nervioso central [SNC] para meningitis, por ejemplo); **medicamentos que no se hayan utilizado previamente** en el esquema del niño o del caso fuente; **y medicamentos que estén disponibles**.
- **Cuando todos los datos de farmacosusceptibilidad están disponibles, a veces pueden interrumpirse 1 o 2 medicamentos**, según la respuesta al tratamiento y el alcance de la enfermedad. Si el aislado es susceptible a todos los medicamentos en el esquema, esta estrategia permite al profesional interrumpir un medicamento que el paciente no tolera bien, lo que puede crear un gran impulso psicológico para el paciente, la familia y el equipo. Si el aislado no es susceptible a algunos de los medicamentos en el esquema, con frecuencia, el médico no ha perdido tiempo ni arriesgado la extensión de la resistencia por comenzar con un esquema demasiado modesto.
- Si el niño es lo suficientemente mayor como para producir esputo, debe tomarse **esputo en serie** para baciloscopia y cultivo durante el transcurso del tratamiento.
- En el caso de niños asintomáticos con enfermedad mínima (es decir, adenopatía hiliar encontrada como parte de la investigación de contacto), podría ser aceptable una duración total mínima de tratamiento de 16 meses. (Los hallazgos del metaanálisis de 2012 podrían respaldar esta duración más breve).
- En todos los otros casos, particularmente en niños sintomáticos o niños con enfermedad radiográfica extensa, pueden considerarse duraciones de tratamientos que se ajusten a las recomendaciones para adultos:
 - **Duración de fase intensiva:** para el uso del agente inyectable, durante al menos 6 meses después de la mejora radiográfica, clínica o microbiológica.
 - **Duración total del tratamiento:** al menos, 18 meses posteriores a la mejora radiográfica, clínica o microbiológica.

Estas recomendaciones se basan en prácticas y opiniones actuales de expertos de los Estados Unidos.

Administración de medicamentos antituberculosos orales en niños

Existen muy pocos medicamentos antituberculosos disponibles en preparaciones líquidas o en tabletas masticables adecuadas para dosificación pediátrica. En general:

- **Las dosis aproximadas de medicamentos son adecuadas.** Las dosis exactas de fragmentos de pastillas y porciones de cápsulas son imposibles de alcanzar. Si la dosis del niño es de 100 mg y el medicamento viene en tabletas de 250 mg, 2 tabletas suministrarán 5 dosis. Utilizando esta estrategia, cualquier pequeña diferencia en la dosificación se emparejará con el tiempo.
- **Corte las tabletas en fragmentos aproximados** (congele la etionamida en una pequeña bolsa plástica antes de dividirla en fragmentos); **pulverice los fragmentos para niños más pequeños.**
- **Agite las cápsulas abiertas y aproxime las fracciones para las dosis.**
- **Mezcle las tabletas pulverizadas o el contenido de la cápsula en una pequeña cantidad de comida como vehículo para administrar la dosis.**
 - Dele a probar al menor una pequeña cantidad del vehículo antes de que sea mezclado con el medicamento, luego dele el medicamento mezclado con el vehículo y posteriormente vuelva a darle el vehículo sin medicamento.
 - Algunos polvos se disolverán bien en el líquido y podrán pasar a través de una jeringa. Un dispensador con una abertura más grande, como un cuentagotas/gotero, es mejor que una jeringa y se administrará una mayor proporción del medicamento ya que no se quedará pegado en la jeringa.
 - Si mezcla la medicina en un vehículo antes de su administración, utilice una cantidad pequeña del vehículo. El niño no deseará tomar muchas cucharadas de los medicamentos. Muchos niños preferirán las píldoras o los gránulos pulverizados administrados en un vehículo suave.
 - Otra forma de hacerlo es poniendo una capa delgada de vehículo suave en la cuchara, el polvo o el fragmento de la píldora encima, seguido por otra capa de vehículo suave (haciendo un “sándwich del medicamento” y previniendo que se sienta el sabor de los medicamentos en los alimentos).
- **Inmediatamente después de administrado el medicamento, dé comida fresca o una bebida para limpiar el paladar.**
- **Dé premios e incentivos.**
- **Algunos medicamentos pueden mezclarse en pequeñas cantidades de líquido para dárselo a los bebés en un dispensador de medicamento especial similar a un tetero o chupete/chupón.** Algunos bebés chuparán el medicamento de un tetero mientras duermen como un acto reflejo. A continuación, dele agua en un tetero limpio con el fin de limpiarle la boca.
- **Sea flexible, pero firme.** Al niño se le deben dar algunas opciones, pero nunca la opción de tomar o no tomar el medicamento.
- **El método de administración probablemente tenga que ser cambiado durante el transcurso del tratamiento.**

Dosis de medicamentos antituberculosos en niños

Con el transcurso de los años, los lineamientos de la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP), la Sociedad Americana del Tórax (ATS), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la OMS y los programas nacionales de TB han recomendado **dosis muy diferentes** de medicamentos antituberculosos en niños. En los últimos diez años, los datos relacionados con la farmacocinética pediátrica de medicamentos antituberculosos han aumentado en forma pronunciada.

El **Proyecto Centinela sobre tuberculosis farmacorresistente pediátrica** se describe como una “sociedad global de investigadores, cuidadores y voluntarios que comparten una visión de un mundo donde ningún niño muera a causa de esta enfermedad que puede curarse. Estamos colaborando para aumentar la visibilidad de esta población vulnerable de niños y para compartir las pruebas y los recursos que pueden aumentar el acceso de los niños a un tratamiento oportuno y eficaz”. El Proyecto Centinela recientemente solicitó datos farmacocinéticos publicados y no publicados de colegas de todo el mundo y revisó los esquemas de dosificación para TB pediátrica adecuados. El Proyecto Centinela publicó una guía fácil de usar para el manejo de la TB-MDR pediátrica, así como una tabla de una página basada en el peso para todos los medicamentos antituberculosos de segunda línea. [Consulte **Recursos** al final de este capítulo].

Ahora está claro que **los niños metabolizan la mayoría de los medicamentos antituberculosos mucho más rápido que los adultos** y que **se requieren dosis superiores basadas en el peso** para alcanzar las mismas concentraciones séricas (lo que se espera que esté relacionado con un éxito microbiológico y clínico). **Sin embargo, los neonatos y los infantes pequeños suelen tener una eliminación inmadura del medicamento y es posible que no toleren las mismas dosis.** Los estudios han comenzado a definir dosis óptimas. Consulte con un experto en TB pediátrica para obtener asesoramiento sobre la dosificación.

En general, **las dosis pediátricas de medicamentos deben utilizarse para niños de hasta 14 años**, o hasta que la dosificación basada en el peso sea igual a la dosificación de adultos (lo que ocurra primero).

La tabla 1 enumera las dosis de medicamentos antituberculosos pediátricos recomendados por dos organizaciones.

TABLA 1.

Dosificación diaria de medicamentos del Proyecto Centinela y la AAP

Medicamento	AAP	Proyecto Centinela
Isoniacida (INH)	10-15 mg/kg/día (máx. 300 mg/día o 900 mg, dos veces por semana)	Dosis alta para farmacoresistencia de nivel bajo 15-20 mg/kg/día
Rifampicina (RIF)	10-20 mg/kg/día (máx. 600 mg/día)	10-20 mg/kg/día
Pirazinamida (PZA)	30-40 mg/kg/día (máx. 2 g/día)	30-40 mg/kg/día
Etambutol (EMB)	20 mg/kg/día (máx. 2.5 g/día)	15-25 mg/kg/día
Amikacina (AK)	15-30 mg/kg/día (máx. 1,000 mg/día)	15-20 mg/kg/día (máx. 1,000 mg/día)
Capreomicina (CM)	15-30 mg/kg/día (máx. 1,000 mg/día)	15-20 mg/kg/día (máx. 1,000 mg/día)
Cicloserina (CS)	10-20 mg/kg/día, divididos en 2 dosis diarias (máx. 1,000 mg/día)	15-20 mg/kg/día
Etionamida (ETA)	15-20 mg/kg/día, divididos en 2 o 3 dosis diarias (máx. 1,000 mg/día)	15-20 mg/kg/día
Kanamicina (KM)	15-30 mg/kg/día (máx. 1,000 mg/día)	15-20 mg/kg/día (máx. 1,000 mg/día)
Levofloxacina (LFX)	15-20 mg/kg/día (máx. 1,000 mg/día)	15-20 mg/kg/día, divididos en 2 dosis (<5 años de edad) 7.5-10 mg/kg/día, una vez al día (>5 años de edad)
Moxifloxacina (MFX)	7.5-10 mg/kg/día (hasta 400)	7.5-10 mg/kg/día
Paraaminosalicilato (PAS)	200-300 mg/kg/día, divididos dos veces al día – 4 veces al día (máx. 10 g/día)	200-300 mg/kg/día, divididos en 2 dosis diarias
Estreptomicina (SM)	20-40 mg/kg/día (máx. 1,000 mg/día)	20-40 mg/kg/día (máx. 1,000 mg/día)
Clofazimina (CFZ)		2-3 mg/kg una vez al día; si el niño pesa <25 kg administrar 100 mg cada dos días (máx. 200 mg/día)
Amoxicilina/ clavulanato (AMX/CLV)		80 mg/kg/día en 2 dosis divididas según el componente de la amoxicilina (máx. 4,000 mg/día de amoxicilina, 500 mg/día de clavulanato)
Meropenem (MPM)		20-40 mg/kg IV cada 8 horas (máx. 6,000 mg/día)
Linezolid (LZD)		10 mg/kg/dosis, dos veces al día, para niños <10 años 300 mg diarios para niños ≥10 años (máx. 600 mg/día) Administrar también vitamina B6

Medicamentos antituberculosos específicos

Consulte también el **Capítulo 5, Fichas técnicas de los medicamentos**, para obtener información sobre monitoreo, efectos secundarios y farmacocinética.

Etambutol (EMB)

- Se utiliza con precaución en niños, porque adultos que recibieron altas dosis de EMB han desarrollado **toxicidad óptica**. Si bien es un desafío monitorear niños pequeños para detectar signos de toxicidad en los ojos, no existen casos bien documentados de toxicidad ocular en niños.
- El EMB puede y debe utilizarse para tratar niños con TB farmacorresistente cuando el aislado es susceptible a EMB.
- Dosis recomendada de EMB en niños: 15 a 25 mg/kg/día en una única dosis diaria. **Debido a que la toxicidad ocular en adultos está directamente relacionada con la dosificación, muchos médicos clínicos se sienten más tranquilos manteniendo la dosis entre 15 y 20 mg/kg/dosis.** Esto es especialmente válido cuando el medicamento se está utilizando por muchos meses. Desafortunadamente, este medicamento funciona como bactericida solamente en las dosis más altas y los niños necesitan dosis más altas que los adultos para alcanzar los mismos niveles. Los profesionales a veces utilizan dosis más cercanas a 25 mg/kg/dosis en la fase inicial del tratamiento mientras las cargas bacilares son superiores y, luego, disminuyen la dosis para la administración a largo plazo.
- Dele instrucciones a las familias para que observen y detecten cualquier evidencia de problemas en los ojos: cuando el niño se frota los ojos o parpadea en exceso, cuando se sienta muy cerca para ver la televisión o cuando tiene dificultad al alcanzar objetos. A los niños pequeños puede monitorearlos ofreciendo elementos pequeños (Ej.: galletitas) y mirando cómo los agarran. **Un niño cuya visión ha cambiado no podrá tomar objetos pequeños con la misma precisión que lo hacía anteriormente.** Monitoree a los niños más grandes con gráficos oculares de Snellen y herramientas de visión a color.
- El EMB viene en tabletas blancas de 100 mg y 400 mg, y puede triturarse fácilmente con líquidos o alimentos. También puede administrarse sin alimentos.

Etionamida (ETA)

- Es mejor tolerada por niños que por adultos con menos efectos secundarios gastrointestinales (GI).
- Dosis: 15 a 20 mg/kg/día (recomendada por la AAP y el Proyecto Centinela) en una dosis única o dosis divididas (máximo de 1 gramo).
- Para garantizar la tolerabilidad, comience con una dosis pequeña, alrededor de 5 mg/kg una vez al día, y gradualmente aumente la dosis cada 3 a 5 días (incremento gradual de la dosis). Después de unas semanas de una dosis completa dividida dos veces al día, el niño podría probar la dosis en una única dosis diaria con alimentos.
- ETA viene en tabletas recubiertas de 250 mg no ranuradas. **Si el niño necesita una dosis parcial, la tableta puede congelarse y, luego, fraccionarse en una pequeña bolsa plástica.** Los fragmentos pueden utilizarse en varias dosis para alcanzar una dosis precisa en el transcurso de varias dosis.
- Como con los adultos, los niños deben recibir un complemento de **piridoxina** cuando toman ETA, y debe monitorearse el **funcionamiento de la tiroides**.

Cicloserina (CS)

- Generalmente, es bien tolerada en niños, aunque se han informado casos de **efectos secundarios del SNC**.
- Los niveles del medicamento no han sido tan constantes como los niveles observados en adultos, pero todavía deben monitorearse para minimizar el riesgo de toxicidad. Consulte en el **Capítulo 3, Laboratorio**, la sección sobre **Monitoreo terapéutico de medicamentos**.
- Como con los adultos, los niños deben recibir un complemento de piridoxina cuando toman CS.

Fluoroquinolonas

- Las fluoroquinolonas generalmente se han evitado en niños debido a que se han observado artropatías en modelos animales. Miles de niños han recibido fluoroquinolonas (generalmente por cortos períodos de tiempo) y **ninguno ha presentado artropatías ni anomalías óseas irreversibles**. Algunos pacientes han sido monitoreados en busca de toxicidad por fluoroquinolonas examinándolos histopatológicamente, con imagen de resonancia magnética (MRI) y ultrasonido, sin detectarseles daños óseos o en las articulaciones. Existen informes de caso sobre cientos de niños que han sido tratados con fluoroquinolonas por un período mayor a 6 meses y no han presentado artropatías irreversibles. Las tasas de artralgia reversible han sido similares a las de los adultos, y se han informado casos de ruptura del tendón de Aquiles en adolescentes.
- **Los lineamientos nacionales respaldan el uso de fluoroquinolonas en el tratamiento de niños con TB-MDR si el medicamento es vital para el esquema. Los padres y profesionales de la salud deben controlar cuidadosamente si se presentan molestias musculoesqueléticas.**
- **La levofloxacin (LFX)** tiene una actividad considerablemente mejor contra la TB que la ciprofloxacina (que tiene licencia para tratamiento de infección del tracto urinario con complicaciones en niños). La LFX ha sido estudiada para la otitis media y la neumonía adquirida en la comunidad en niños. Dos estudios recientes respaldan el uso de 15-20 mg/kg/día en una única dosis diaria para niños de todas las edades fuera del período neonatal (hasta las dosis de adultos de 750-1,000 mg diarios) para alcanzar los niveles séricos objetivo para el tratamiento de la TB. La LFX viene en tabletas ranuradas de 250 y 500 mg. Hay una suspensión oral de 25 mg/ml disponible.
- Existe un informe de datos farmacocinéticos publicado sobre el uso de la **moxifloxacina (MFX)** en niños (y algunos informes anecdóticos), donde se muestra que las dosis recomendadas de 7.5-10 mg/kg/día no son suficientes para alcanzar los niveles séricos obtenidos por adultos que reciben dosis de 400 mg.
- El uso de fluoroquinolona en niños debe realizarse con el consentimiento informado de los padres. Los padres y todos los encargados del cuidado del niño deben estar atentos a cualquier signo o síntoma de toxicidad, incluidos dolor en las extremidades, inflamación o algún grado de limitación del movimiento.

Paraaminosalicilato (PAS)

- El PAS se comercializa en una fórmula razonablemente bien tolerada de **gránulos**. Los paquetes de gránulos contienen 4 gramos de PAS.
- Dosis pediátrica de AAP: 200 a 300 mg/kg/día en 2 a 4 dosis divididas (la mayoría de los niños pueden tolerar la dosis dividida en solo 2 dosis diarias). La dosis diaria máxima es de 10 g. Un estudio reciente evaluó la dosis de 150 mg/kg/día en una única dosis diaria o dividida en dos veces al día, y descubrió niveles congruentes con los niveles séricos en adultos. Esta es la dosis recomendada internacionalmente.
- Lucane Pharma desarrolló una **cuchara de dosificación pediátrica** calibrada para administrar PAS en rangos de dosis aceptables para niños. La cuchara tiene marcas de recorte para las diferentes dosis de PAS según las dosis de banda de peso. Consulte **Recursos** al final de este capítulo para obtener información sobre cómo obtener la cuchara de dosificación.
- Para medir los gránulos sin una cuchara de dosificación, aplaste el paquete de gránulos para que se desparramen de manera uniforme en el paquete. Luego, el paquete puede seccionarse para aproximarse a la dosis necesaria, es decir, se puede cortar en 4 cuadrantes para obtener dosis de 1 gramo.
- Los gránulos pueden ser esparcidos encima o mezclados con una pequeña cantidad de comida suave y así se toleran mejor. Algunos expertos dosifican el PAS con alimentos ácidos para mejorar su absorción. **El paciente no debe masticar los gránulos de PAS.**
- Advierta a la familia que el medicamento se filtra por los gránulos y que las esferas vacías (esqueletos) serán visibles en las heces.

Linezolid

- No existe una experiencia extensiva con el uso de linezolid para la TB pediátrica. Las dosis de 10 mg/kg, dos veces al día, se han utilizado exitosamente en niños de menos de 12 años de edad. Una recomendación alternativa de dosificación es de 10 mg/kg, dos veces al día, si el niño pesa menos de 30 kg, y de 10 mg/kg diarios (o 300 mg una vez al día) para niños de más de 30 kg. La dosis típica de adultos es de 600 mg una vez al día. Algunos médicos clínicos utilizan la dosis diaria de 600 mg para adultos durante los primeros meses (fase de iniciación), seguida de una dosis de 300 mg diarios en la fase de continuación. **Muchos niños y adultos requieren una reducción de la dosis** debido a eventos adversos (preferiblemente después de los primeros meses de terapia).
- Los niños que toman linezolid deben **controlarse cuidadosamente para descartar toxicidad hematológica, síntomas de neuropatía periférica y neuropatía ocular.**

Medicamentos inyectables

- Los medicamentos inyectables son la base en el tratamiento de la TB-MDR en adultos **y deben incluirse en el tratamiento de niños con TB-MDR.** La mayoría de los lineamientos sugieren el uso de un medicamento inyectable durante, al menos, 4-6 meses desde la conversión del cultivo e, idealmente, durante más tiempo cuando exista una farmacorresistencia más extensiva (menos medicamentos buenos en el esquema de tratamiento) o una enfermedad más extensa.
- Datos internacionales más nuevos sugieren buenos niveles del medicamento utilizando **dosis levemente inferiores** (consulte la Tabla 1), **lo que debería provocar menos efectos secundarios** (pérdida de la audición, en particular). Los niños que reciben aminoglucósidos o capreomicina (CM) deben ser monitoreados, al igual que los adultos, con pruebas auditivas y vestibulares y monitoreo de la función renal.
- Los inyectables se inician en 5–7 días por semana. La dosis intermitente de 3 veces por semana puede utilizarse después de la conversión del cultivo o cuando se documenten mejoras clínicas/radiológicas.
- Si bien algunos adultos prefieren recibir los medicamentos en forma intramuscular, a la mayoría de los niños se les coloca un catéter intravascular para uso a largo plazo. Los catéteres colocados en forma percutánea funcionarán para algunos niños; los niños más pequeños frecuentemente requerirán un catéter tipo Broviac colocado quirúrgicamente para que dure todos los meses de tratamiento.
- En situaciones poco frecuentes en las que debe utilizarse una inyección intramuscular para administrar el medicamento inyectable, **tenga cuidado de seleccionar un sitio de inyección adecuado para la edad del niño y el desarrollo muscular.**
 - El tercio central del músculo vasto lateral, ubicado a lo largo del aspecto anterolateral del muslo, es el único sitio intramuscular recomendado para un niño menor de 18 meses y es el sitio preferido para niños de menos de 3 años.
 - El músculo ventroglúteo podría ser un buen sitio de inyección intramuscular alternativo en niños mayores de 18 meses, aunque el área de inyección objetivo es pequeña y podría requerirse la rotación del sitio para evitar el exceso de uso.
 - El músculo deltoides podría considerarse como un sitio de rotación alternativo en niños mayores de 18 meses si el volumen de medicamento inyectable es inferior o igual a 1 ml; sin embargo, no se recomienda para inyecciones repetidas dado su pequeño tamaño.
 - El músculo dorsoglúteo debe **evitarse** en niños menores de 3 años.
- Debe registrarse el sitio de la inyección intramuscular para facilitar una **rotación adecuada de la inyección** y asesoramiento para complicaciones relacionadas con la inyección.

Dosificación de medicamentos pediátricos para tabletas, cápsulas, gránulos

Las siguientes tablas fueron diseñadas para ayudar a los médicos clínicos a seleccionar dosis pediátricas basadas en fracciones de tabletas, cápsulas o paquetes de gránulos.

Para dosificación de suspensiones orales e inyectables, consulte la **Tabla 1: Dosificación diaria de medicamentos del Proyecto Centinela y AAP.**

TABLA 2. **ISONIACIDA**

Peso del niño		Dosis de isoniacida diaria 10-15 mg/kg/dosis		
KILOGRAMOS	LIBRAS	MILIGRAMOS	TABLETAS DE 100 mg	TABLETAS DE 300 mg
3-5	6.6-11	50 mg	1/2	0
5-7.5	11-16.4	75 mg	3/4	0
7.5-10	16.5-22	100 mg	1	0
10-15	22-33	150 mg	0	1/2
15-20	33-44	200 mg	2	0
Más de 20	Más de 44	300 mg	0	1

La dosis máxima de isoniacida diaria es de 300 mg.

TABLA 3. **RIFAMPICINA**

Peso del niño		Dosis diaria de rifampicina 10-20 mg/kg/dosis		
KILOGRAMOS	LIBRAS	MILIGRAMOS	CÁPSULA DE 150 mg	CÁPSULA DE 300 mg
4-7.5	9-16	75 mg	1/2	0
7.5-12.5	17-27	150 mg	1	0
12.5-17.5	28-38	225 mg	1 1/2	0
17.5-25	39-55	300 mg	0	1
25-35	55-77	450 mg	1	1
Más de 35	Más de 77	600 mg	0	2

La dosis máxima de rifampicina diaria es de 600 mg.

Dosificación de medicamentos pediátricos

TABLA 4. **PIRAZINAMIDA**

Peso del niño		Dosis diaria de pirazinamida 30-40 mg/kg/dosis	
KILOGRAMOS	LIBRAS	MILIGRAMOS	TABLETAS DE 500 mg
3-4.2	6.6-9.2	125 mg	1/4
4.3-6.2	9.4-13.6	187.5 mg	3/8
6.3-8.9	14-20	250 mg	1/2
9-12.5	20-27.5	500 mg	3/4
12.6-18	27.7-40	750 mg	1
18.1-25	40-55	1000 mg	1 1/2
25.1-33.3	55-73	1250 mg	2
33.4-41.5	73-91	1750 mg	2 1/2
41.6-50	91-110	1500 mg	3
50.1 y más	Más de 110	2000 mg	4

Dosis para niños obesos con peso corporal magro

La dosis máxima de pirazinamida diaria es de 2 gramos.

TABLA 5. **ETAMBUTOL**

Peso del niño		Dosis diaria de etambutol 15-25 mg/kg/dosis		
KILOGRAMOS	LIBRAS	MILIGRAMOS	TABLETAS DE 100 mg	TABLETAS DE 400 mg
4-6	9-13	100 mg	1	0
6-8	14-17	150 mg	1 1/2	0
8-12.5	18-27	200 mg	2	0
12.5-17.5	28-38	300 mg	3	0
17.5-22.5	39-49	400 mg	0	1
22.5-27.5	50-60	500 mg	1	1
27.5-32.5	61-71	600 mg	2	1
32.5-37.5	72-82	700 mg	3	1
37.5-55	83-121	800 mg	0	2
56-75	123-165	1200 mg	0	3

Dosis para niños obesos con peso corporal magro

La dosis máxima de etambutol diaria es de 2.5 gramos.

Dosificación de medicamentos pediátricos

TABLA 6. **CICLOSERINA**

Peso del niño		Dosis diaria de cicloserina 10-20 mg/kg/día dividido en dos veces al día	
KILOGRAMOS	LIBRAS	MILIGRAMOS	CÁPSULAS DE 250 mg
8-12	17-26	83 mg, vía oral, dos veces al día	1/3, vía oral, dos veces al día
12-16	27-35	125 mg, vía oral, dos veces al día	1/2, vía oral, dos veces al día
16-25	35-55	166 mg, vía oral, dos veces al día	2/3, vía oral, dos veces al día
25-38	55-84	250 mg, vía oral, dos veces al día	1, vía oral, dos veces al día
Más de 38	Más de 84	Comience con 1 cápsula (250 mg), dos veces al día. Si es inferior a 25 mcg/ml, considere una dosis diaria total de 750 mg dividido en 2 dosis.	

La dosis máxima de cicloserina diaria es de 1 gramo.

TABLA 7. **ETIONAMIDA**

Peso del niño		Dosis diaria de etionamida 15-20 mg/kg/día dividido en dos veces al día		
KILOGRAMOS	LIBRAS	DOSIS INICIAL	TAMAÑO DE LA DOSIS	DOSIS FINAL
8.4-11	18.5-24	82.5 mg, vía oral, por la noche	1/3 de tableta	82.5 mg, vía oral, dos veces al día
11.1-16.6	24-36.5	125 mg, vía oral, por la noche	1/2 tableta	125 mg, vía oral, dos veces al día
16.7-20	36.5-44	165 mg, vía oral, por la noche	2/3 tableta	165 mg, vía oral, dos veces al día
20-25	44-55	187 mg, vía oral, por la noche	3/4 tableta	187 mg, vía oral, dos veces al día
25-33.3	55-73	250 mg, vía oral, por la noche	1 tableta	250 mg, vía oral, dos veces al día
Más de 33.3	Más de 73	250 mg, vía oral, por la noche	1 tableta	250 mg, vía oral, dos veces al día 500 mg, vía oral, por la noche

La dosis máxima de etionamida diaria es de 1 gramo.

TABLA 8. **PARAAMINOSALICILATO (PAS)**

Peso del niño		Dosis diaria de PAS 200-300 mg/kg/día en dosis divididas	
KILOGRAMOS	LIBRAS	GRAMOS	PAQUETE
8-10	17-22	1 gramo, vía oral, dos veces al día	1/4 paquete
10-15	22-34	1.5 gramos, vía oral, dos veces al día o 1 gramo, vía oral, 3 veces al día,	3/8 paquete, dos veces al día, o 1/4 paquete, 3 veces al día
15-20	35-44	2 gramos, vía oral, dos veces al día	1/2 paquete
20-30	45-66	3 gramos, vía oral, dos veces al día	3/4 paquete
30-40	67-88	4 gramos, vía oral, dos veces al día	1 paquete
Más de 40	Más de 89	5 gramos, vía oral, dos veces al día	1 1/4 paquete

La dosis máxima de PAS diaria es de 10 gramos.

¿Cuándo iniciar un esquema para la TB farmacorresistente en niños?

Los niños sintomáticos diagnosticados con TB y con alto riesgo de farmacorresistencia deben recibir tratamiento con un esquema empírico expandido al igual que un adulto en la misma situación. Algunas características que sugieren riesgo de farmacorresistencia incluyen:

- **Tratamiento previo para la TB** en el niño o en un contacto cercano.
- Exposición **conocida a TB farmacorresistente**.
- Exposición **conocida a alguien cuyo tratamiento para la TB fracasó, alguien que murió por TB o alguien que presentó baja adherencia al tratamiento de la TB**.
- **Fracaso en la mejora** clínica o microbiológica en el tratamiento de la TB.

Deben realizarse todos los esfuerzos para tomar muestras de alta calidad del niño y todos los posibles casos fuente. Las muestras deben enviarse para realizar un cultivo tradicional y una prueba de susceptibilidad, así como una prueba de farmacosusceptibilidad molecular. Algunas de estas pruebas rápidas estarán disponibles en los principales laboratorios de hospitales locales, pero podría ser necesario enviar muestras a un laboratorio de referencia regional o estatal. Consulte en el **Capítulo 3, Laboratorio**, la sección sobre **Métodos moleculares**. La comunicación cercana a través de los canales adecuados con la documentación y el papeleo correcto facilitará un procesamiento rápido de las muestras y los mejores resultados para el paciente. Puede resultarle útil realizar una consulta con un experto en TB pediátrica regional a través de la red del Regional TB Training and Medical Consultation Center (RTMCC). Consulte el **Apéndice 1: Recursos expertos en TB farmacorresistente**.

El tratamiento de niños asintomáticos que obtienen radiografías de tórax anormales a veces pueden postergarse durante algunas semanas mientras se completa la prueba de farmacosusceptibilidad. Esto a veces permite el mejor esquema inicial, expone al niño a menos medicamentos tóxicos y aumenta la adherencia y la tolerabilidad durante todo el transcurso del tratamiento. Los niños más pequeños tienen los mayores índices de desarrollo de diseminación y TB activa. Para los infantes, la postergación del tratamiento de una presunta TB solo debe realizarse con precaución y con asesoramiento de expertos.

Anormalidades sutiles de radiografías de tórax a veces reflejan una enfermedad viral, neumonía adquirida en la comunidad, enfermedad reactiva de las vías respiratorias, atelectasia reversible o técnica. Repita la prueba 2-3 semanas después y, con frecuencia, obtendrá una radiografía de tórax normal y evitará un tratamiento innecesario para la TB. Si una radiografía está mejorando y el niño sigue asintomático, puede continuar postergando el tratamiento (siempre que se pueda garantizar el seguimiento del niño) y volver a evaluar en intervalos de 2-3 semanas. La atelectasia persistente también puede ser el único hallazgo de TB en una radiografía simple. Esto suele ser causado por linfadenopatía, que no siempre es visible en una radiografía simple.

No comience un esquema de tratamiento de LTBI farmacosusceptible o farmacorresistente hasta excluir la TB.

Tratamiento de niños con LTBI farmacorresistente

La infección de tuberculosis latente (LTBI) se diagnostica cuando un niño obtiene una prueba cutánea de tuberculina (PCT) o una prueba de liberación de interferón gamma (IGRA) positivas y no hay evidencia de TB basándose en radiografías de tórax de alta calidad (idealmente, 2 vistas, frontal y lateral) y antecedentes determinados y examen físico.

¿PCT o IGRA?

Los lineamientos nacionales avalan el uso intercambiable de pruebas IGRA y PCT en niños de 5 años y mayores.

Las pruebas IGRA son más específicas para infección de tuberculosis porque evalúan la respuesta linfocítica a 2 o 3 proteínas que están presentes en TB, pero no en la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y tampoco en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas (NTM). Como generalmente hay menos experiencia y menos datos publicados con IGRA en niños pequeños, estas pruebas no se utilizan de manera uniforme en la evaluación de niños pequeños. Las pruebas IGRA se recomiendan preferiblemente en niños que han recibido la vacuna BCG anteriormente.

La AAP ahora avala el uso de pruebas IGRA en niños desde los 3 años en algunas circunstancias:

- En niños con una prueba PCT negativa, pero alta sospecha clínica de TB o alto riesgo de infección, progreso o resultados deficientes.
- En niños con prueba PCT positiva, pero cuando el niño es saludable y tiene bajo riesgo de infección de tuberculosis; cuando se requiere información adicional para garantizar la adherencia al tratamiento de la LTBI (los padres no quieren aceptar el tratamiento de LTBI sin mayor validación); o cuando se sospecha que el niño tiene NTM.

Las pruebas IGRA pueden utilizarse en niños de cualquier edad, pero podría haber un mayor índice de resultados de prueba falso negativos o indeterminados en niños pequeños; la prueba PCT y la IGRA obtienen más resultados falso negativos en niños pequeños cuyo sistema inmune no está completamente desarrollado.

El diagnóstico de LTBI farmacorresistente se basa en la presunción de que una persona con TB farmacorresistente conocida es la fuente de LTBI para el niño que se está evaluando. (Consulte el **Capítulo 10, Contacto**). Como el tratamiento de la LTBI farmacorresistente requiere el uso de medicamentos más costosos con más efectos secundarios potenciales que la isoniacida (INH), el diagnóstico debe realizarse cuidadosamente. Considere las siguientes características:

- el **grado de exposición** al caso fuente (duración y proximidad),
- la **infectividad** del caso fuente (según evidencia de la positividad de la baciloscopia y la evaluación de otros contactos expuestos al caso fuente),
- la **probabilidad de que el niño se haya infectado recientemente**, y no hace algún tiempo.

El uso de INH para el tratamiento de la LTBI se ha estudiado correctamente en adultos y niños. INH disminuye en forma pronunciada el riesgo de desarrollo de TB después de una infección farmacosusceptible. Desafortunadamente, tales datos no son tan sólidos en niños con infección farmacorresistente.

El tratamiento de la LTBI después de una exposición a un caso fuente con TB monorresistente a la INH es con rifampicina.

La AAP ahora avala una terapia de 4 meses de duración con rifampicina para LTBI (no MDR).

Opciones de tratamiento para la LTBI MDR

Se han informado muchos esquemas diferentes para el tratamiento de la LTBI MDR, pero **no existen ensayos controlados aleatorios para realizar recomendaciones basadas en la evidencia.**

Varios estudios pequeños han evaluado el tratamiento pediátrico de la LTBI MDR. Entre los 42 niños con LTBI tratados mediante terapia observada directamente (DOT) en Micronesia y las Islas Marshall después de la exposición extensiva a la TB-MDR, ningún niño desarrolló TB cuando recibió tratamiento con 1 año de monoterapia con LFX (niños mayores) o LFX más EMB. Fueron demasiado pocos los niños estudiados para alcanzar una importancia estadística, pero 20 niños han desarrollado TB-MDR en los 2 años previos a la institución del uso de terapia para LTBI MDR. En un estudio en Sudáfrica, los índices de progreso a TB después de la exposición a TB-MDR se redujeron del 20 al 5% mediante un tratamiento con un esquema de múltiples medicamentos durante 6 meses. En un segundo estudio en Sudáfrica, de 186 niños tratados con 6 meses de ofloxacina, EMB e INH en altas dosis después de la exposición a un caso de TB-MDR (el 40% de los niños obtuvieron prueba PCT positiva), solo 6 (3.2%) desarrollaron TB y 4 de ellos no se adhirieron completamente al tratamiento. Ningún niño tratado con DOT desarrolló TB.

La AAP no ofrece un esquema específico recomendado para el tratamiento de la LTBI MDR, pero sugiere consultar con un especialista de TB. Los lineamientos 2000 ATS/CDC afirman: *“En el caso de personas probablemente infectadas con TB-MDR y en alto riesgo de desarrollar TB, se recomienda el uso de pirazinamida y etambutol o pirazinamida y una fluoroquinolona (es decir, levofloxacina u ofloxacina) durante 6–12 meses, si los organismos del paciente del caso índice se conocen como susceptibles a estos agentes. Pueden observarse contactos inmunocompetentes sin tratamiento o tratados durante, al menos, 6 meses”.*

Se han utilizado e informado otros 2 esquemas de medicamentos en niños, incluidos los esquemas que incluyeron CS y ETA. Dos estudios en los Estados Unidos han informado poca tolerabilidad a la combinación de LFX con PZA.

Si bien es imposible realizar una recomendación definitiva en relación al tratamiento de la LTBI MDR, considere lo siguiente:

- Como los niños de menos de 5 años y las personas inmunocomprometidas tienen mayor riesgo de desarrollo de TB después de la infección, deben tratarse oportunamente en una investigación de contacto.
- En niños menores de 6 meses y en contactos cercanos VIH positivo, **considere el tratamiento de presunta LTBI MDR**, incluso en ausencia de una prueba positiva de LTBI, especialmente en el entorno de transmisión documentada (convertidores, casos secundarios).
- Muchos expertos tratarían **la LTBI MDR en niños pequeños menores de 5 años con 2 medicamentos a los que el aislado del caso fuente se presume es susceptible** (incluida una fluoroquinolona, como LFX).
- En forma alternativa, **la monoterapia con fluoroquinolona** para la LTBI MDR en adultos y niños es utilizada por muchos expertos de los EE. UU. (incluso en niños pequeños).
- Otra alternativa utilizada por algunos expertos es un esquema de 2 medicamentos durante 3-6 meses seguidos por monoterapia con fluoroquinolona (un total de hasta 1 año).
- **La LFX tiene ventajas sobre otras fluoroquinolonas:** mejor actividad antituberculosa que generaciones anteriores de fluoroquinolona, muchos más datos de farmacocinética en niños que con MFX y una suspensión oral disponible en los Estados Unidos.
- La duración de la terapia es desconocida, pero algunos estudios publicados han utilizado **esquemas de 6 meses de múltiples medicamentos y duraciones de 9 a 12 meses para esquemas de 1 o 2 medicamentos.**

El uso de **fluoroquinolonas** en niños antes se evitaba debido a la asociación de **artropatías** en modelos de investigación con cachorros. Miles de niños han recibido fluoroquinolonas (incluidos tratamientos extensos para la TB farmacorresistente y tratamientos en serie para niños con fibrosis quística) y **no se han informado casos de artropatía irreversible**. En el estudio de Micronesia y en informes de Sudáfrica, las fluoroquinolonas, solas o en combinación con otros medicamentos para la TB, fueron bien toleradas para el tratamiento de la LTBI MDR.

El **segundo medicamento en un esquema de la LTBI MDR** depende de la susceptibilidad del caso fuente; el **EMB** y la **PZA** han sido los más comúnmente informados en la literatura. Desafortunadamente, **la combinación de LFX y PZA generalmente no se tolera bien** y suele relacionarse con falta de cumplimiento del esquema indicado. **CS** y **ETA** son los otros 2 medicamentos que se han utilizado, pero ambos pueden provocar efectos secundarios desagradables (si bien son menos en niños que en adultos).

Profilaxis de ventana

Profilaxis de ventana es la práctica de tratamiento de un paciente, comúnmente un niño menor de 5 años o una persona considerablemente inmunocomprometida, que haya sido expuesto a un caso fuente potencialmente contagioso, pero que no tiene evidencia actual de TB ni infección (prueba PCT o IGRA negativa, y examen y radiografía de tórax de 2 vistas normales).

El tratamiento de profilaxis de ventana habitualmente continúa hasta que hayan pasado **8–10 semanas desde la última exposición al caso fuente o desde que el caso fuente no sea contagioso si el contacto fue continuo**. Como puede tomar de 2 a 10 semanas que un sistema inmune intacto reconozca una infección de tuberculosis (y, por lo tanto, producir una prueba PCT o IGRA positiva), el tratamiento temprano puede abortar potencialmente una infección temprana o evitar una transición rápida de infección de tuberculosis temprana a TB en huéspedes vulnerables.

Si bien la profilaxis de ventana se utiliza ampliamente para evitar infección y enfermedad en niños pequeños expuestos a enfermedad farmacorosceptible, no hay lineamientos en consenso que recomienden el uso de profilaxis de ventana cuando un niño está expuesto a un caso fuente con enfermedad farmacorresistente. A pesar de la falta de consenso, **muchos médicos clínicos utilizan la profilaxis de ventana en un esfuerzo por evitar la TB farmacorresistente en contactos vulnerables**.

Como los esquemas de medicamentos para profilaxis de ventana son los mismos que aquellos utilizados para la LTBI farmacorresistente y suelen incluir una fluoroquinolona (la LFX tiene la mayoría de los datos de seguridad y farmacocinética) como monoterapia o en combinación con PZA, EMB, ETA o CS.

En el caso de niños con sistemas inmunes intactos (y de, al menos, 6 meses de edad), **si la prueba PCT o IGRA se mantienen negativas** (después de una ventana de 8 a 10 semanas), puede detenerse la profilaxis de ventana. En el caso de **infantes pequeños y niños inmunocomprometidos, debe administrarse un tratamiento completo de la LTBI** porque es posible que la prueba PCT/IGRA no sea suficientemente sensible para descartar infección.

También es importante revisar a los miembros del hogar y otros contactos cercanos del niño para garantizar que no haya un caso de TB secundario que todavía no se ha identificado ni tratado.

Monitoreo

Todos los pacientes que reciben un tratamiento de la LTBI o una profilaxis de ventana para enfermedad farmacorresistente o farmacorosceptible deben **monitorearse regularmente** durante el tratamiento.

- **La adherencia** a la terapia debe revisarse y reforzarse.
- Los posibles **efectos secundarios** deben monitorearse y solucionarse si se presentan.
- **Los síntomas de TB** deben solicitarse, ya que algunos pacientes desarrollan TB a pesar del tratamiento de la LTBI o la profilaxis de ventana.
- **Los contactos pediátricos que no recibieron tratamiento de la LTBI o profilaxis de ventana** también deben monitorearse cuidadosamente para detectar signos y síntomas de TB para poder iniciar un tratamiento temprano si desarrollan la enfermedad.
 - Evalúe con un examen clínico y la revisión de síntomas cada 3 a 6 meses durante 2 años (con radiografías de tórax según indicación clínica). Si los hallazgos clínicos o radiográficos sugieren TB activa, obtenga muestras para realizar pruebas de diagnóstico y considere iniciar un esquema para la TB farmacorresistente.

Resumen

- La TB farmacorresistente en niños es un desafío para el profesional, así como para el niño y la familia. Un diagnóstico confirmado de cultivo no suele ser posible debido a las dificultades en la toma de muestras de esputo/respiratorias de los niños.

- Independientemente de si un niño se identifica como un caso potencial de TB debido a los síntomas, las pruebas de detección o una investigación de contacto, deben tomarse muestras de alta calidad para cultivo, tanto del niño como de cualquier contacto adulto que podría tener TB.

- Si se sospecha farmacorresistencia o si existen otras condiciones de alto riesgo (contactos jóvenes o inmunocomprometidos, caso fuente altamente contagioso, paciente que viene de un área con altos índices de farmacorresistencia), deben enviarse las muestras para realizar pruebas de susceptibilidad molecular.

- Antes de que hayan datos de farmacosusceptibilidad disponibles, algunos pacientes deben recibir tratamiento con un esquema empírico expandido si tienen alto riesgo de TB farmacorresistente. En el caso de niños relativamente asintomáticos, a veces resulta adecuado demorar/postergar el tratamiento y seguir al paciente clínicamente y con radiografías de tórax hasta que pueda establecerse el patrón de farmacosusceptibilidad; solicite asistencia de un experto en TB pediátrica.

- El tratamiento de la TB-MDR en niños es similar al de los adultos. El tratamiento debe incluir todos los medicamentos de primera línea a los que el aislado es susceptible, una fluoroquinolona, un medicamento inyectable y otros medicamentos de segunda línea, según sea adecuado. Como el esquema suele iniciarse antes de que todos los datos de farmacosusceptibilidad estén disponibles, es adecuado iniciar empíricamente la terapia con 5 o 6 medicamentos probablemente efectivos.

- En el caso de niños asintomáticos con enfermedad mínima, podría ser aceptable una duración total mínima de tratamiento de 16 meses.

- En todos los otros casos (niños sintomáticos o niños con enfermedad radiográficamente extensa), pueden considerarse duraciones de tratamiento que se ajusten a las recomendaciones para adultos:
 - Duración de fase intensiva: para el uso del agente inyectable, durante al menos 6 meses posteriores a la mejora radiográfica, clínica o microbiológica documentada.
 - Duración total del tratamiento: al menos, 18 meses posteriores a la mejora radiográfica, clínica o microbiológica documentada.
 - Los niños en el tratamiento de la TB-MDR requieren DOT diariamente, así como un monitoreo cercano por toxicidad, incluidos análisis de sangre y estudios de audición (estudios de la vista, si se utiliza EMB). El uso de un protocolo estándar y herramientas de seguimiento ayudarán en este proceso.

- Muchos proveedores tratan a los niños contra la LTBI MDR, aunque faltan datos de eficacia de ensayos controlados aleatorios. A veces, se utiliza monoterapia con fluoroquinolona, especialmente, en niños mayores. Una terapia con dos medicamentos suele incluir una fluoroquinolona y PZA, EMB, ETA o CS. La duración de la terapia es desconocida, pero algunos estudios han descrito esquemas de 6 meses de múltiples medicamentos y duraciones de 9 a 12 meses para esquemas de 1 o 2 medicamentos.

- No se ha estudiado el uso de profilaxis de ventana en niños expuestos a TB-MDR que obtienen prueba PCT o IGRA negativas y no presentan evidencias de TB en exámenes físicos y en radiografías de tórax con 2 vistas, pero a veces se emplea con el objetivo de evitar la extensión o diseminación de infección temprana. El niño suele recibir un tratamiento con un esquema LTBI adecuado, y la prueba PCT o la IGRA se repiten en, al menos, 8-10 semanas después de que el caso fuente se determina como no contagioso o que el contacto con el caso fuente se ha interrumpido. Si la prueba PCT o la IGRA siguen siendo negativas, la profilaxis se interrumpe y el niño se monitorea clínicamente.

Recursos

Toma de aspirados gástricos

Consulte http://www.currytbcenter.ucsf.edu/pediatric_tb/resources.cfm para obtener instrucciones detalladas y <http://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/pediatric-tuberculosis-guide-gastric-aspirate-procedure/video> para una demostración de video. Accesibilidad verificada el 1 de noviembre de 2015.

Instrucciones para la toma de esputo

<http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/diseases/tb/factsheets/sputum.html>
Accesibilidad verificada el 1 de noviembre de 2015.

Proyecto Centinela sobre tuberculosis farmacorresistente pediátrica

<http://sentinel-project.org/>

Gráfico de dosificación: <http://sentinel-project.org/2014/06/21/dosing-chart-second-edition-2/> Accesibilidad verificada el 28 de enero de 2016.

Cuchara de dosificación pediátrica para gránulos de PAS

Contáctese con Jacobus Pharmaceutical Company, Inc., Princeton, New Jersey, para solicitar la cuchara de dosificación de PAS (únicamente uso pediátrico). (609) 921-7447, ext. 209.

Referencias

- Adler-Shohet FC, Low J, Carson M, Girma H, Singh J. Management of latent tuberculosis infection in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(6):664-666.
- Al-Dabbagh M, Lapphra K, McGloin R, et al. Drug-resistant tuberculosis: pediatric guidelines. [Review] *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(6):501-505.
- Amanullah F, Ashfaq M, Khowaja S, et al. High tuberculosis prevalence in children exposed at home to drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(5):520-527.
- American Academy of Pediatrics. Red Book®: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th Edition.
- Bacci C, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Fluoroquinolones in children: update of the literature. *J Chemother.* 2015; 27(5):257-265.
- Becerra MC, Franke MF, Appleton SC, et al. Tuberculosis in children exposed at home to multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(2):115-119.
- Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics.* 2014;134(1):e146-153.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. *MMWR.* 2005;54(RR-15):1-47.
- Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR.* 2000;49(RR-6):1-51.
- Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. [Review] *Lancet Infect Dis.* 2012;12(6):449-456.
- Furin JJ, Brigden G, Lessem E, Becerra MC. Novel pediatric delivery systems for second-line anti-tuberculosis medications: a case study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;(9):1239-1241.
- Garcia-Prats AJ, Rose PC, Hesselring AC, Schaaf HS. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: a review and recommendations. *Tuberculosis.* 2014; 94(2):93-104.
- Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. [Review] *Lancet.* 2014;383(9928):1572-1579.

- Lobato MN, Loeffler AM, Furst K, Cole B, Hopewell PC. Detection of Mycobacterium tuberculosis in gastric aspirates collected from children: hospitalization is not necessary. *Pediatrics*. 1998;102(4):E40.
- Maciel EL, Brotto LD, Sales CM, Zandonade E, Sant'Anna CC. Gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review. [Review] *Revista de Saude Publica*. 2010;44(4):735-742.
- Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; March 2015, Second edition.
- Mase S, Jerab J, Gonzales D, et al. Pharmacokinetics and dosing of levofloxacin in children treated for active or latent multidrug-resistant tuberculosis, Federated States of Micronesia and Republic of the Marshall Islands. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Dec 10. [Publicación electrónica previa a su publicación en papel]
- Nicol MP; Zar HJ. New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: progress and prospects. [Review] *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(1):16-21.
- Oberhelman RA, Soto-Castellares G, Gilman RH, et al. Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: a prospective case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(9):612-620.
- Poorana Ganga Devi NP, Swaminathan S. Drug-resistant tuberculosis: pediatric guidelines. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(5):356-363.
- Ridzon R, Meador J, Maxwell R, Higgins K, Weismuller P, Onorato IM. Asymptomatic hepatitis in persons who received alternative preventive therapy with pyrazinamide and ofloxacin. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1264-1265.
- Ruiz JM, Guillén MS, Prieto Tato LM, et al. Induced sputum versus gastric lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *BMC Infect Dis*. 2013;13:222.
- Schaaf SH, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*. 2002;109(5):765-771.
- Seddon JA, Hesselning AC, Finlayson H, et al. Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;57(12):1676-1684.
- Seddon JA, Hesselning AC, Godfrey-Faussett P, Fielding K, Schaaf HS. Risk factors for infection and disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:392.
- Seddon JA, Furin JJ, Gale M, et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. [Review] *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):953-964.
- Seddon JA, Hesselning AC, Willemse M, Donald PR, Schaaf HS. Culture-confirmed multidrug-resistant tuberculosis in children: clinical features, treatment, and outcome. *Clin Infect Dis*. 2012;54(2):157-166.
- Seddon JA, Jordaan AM, Victor TC, Schaaf HS. Discordant drug susceptibility for mycobacterium tuberculosis within families. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(7):783-785.
- Seddon JA; Godfrey-Faussett P; Hesselning AC; Gie RP; Beyers N; Schaaf HS. Management of children exposed to multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. [Review] *Lancet Infect Dis*. 2012;12(6):469-479.
- Seddon JA, Hesselning AC, Marais BJ, et al. Paediatric use of second-line anti-tuberculosis agents: a review. [Review] *Tuberculosis*. 2012;92(1):9-17.
- Smith KC, Starke JR, Eisenach K, Ong LT, Denby M. Detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics*. 1996;97(2):155-160.
- Starke JR, Committee on Infectious Diseases. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. [Review] *Pediatrics*. 2014;134(6):e1763-1773.
- Sun SJ, Bennett DE, Flood J, Loeffler AM, Kammerer S, Ellis BA. Identifying the sources of tuberculosis in young children: a multistate investigation. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(11):1216-1223.
- Thee S, Garcia-Prats AJ, Draper HR, et al. Pharmacokinetics and safety of moxifloxacin in children with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):549-556.
- van der Werf MJ, Langendam MW, Sandgren A, Manissero D. Lack of evidence to support policy development for management of contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients: two systematic reviews. [Review] *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(3):288-296.
- World Health Organization. Policy update: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children, 2013. http://www.who.int/tb/laboratory/xpert_launchupdate/en/

Comorbilidades y situaciones especiales

Colaboradores de la 3.era edición: **GISELA F. SCHECTER, MD, MPH** Y **AMIT S. CHITNIS, MD, MPH**

TB extrapulmonar	174
Sistema nervioso central (SNC)	
VIH	177
Diabetes mellitus	180
Enfermedad hepática	182
Falla renal	183
Embarazo	187
Teratogénesis	
Control de infección	
Manejo del recién nacido	
Trasplante de órgano sólido	191
Recursos y referencias	193

El manejo de la tuberculosis farmacorresistente nunca será una tarea fácil: requerirá de consideraciones adicionales en la presencia de comorbilidades y situaciones especiales. Se recomienda consultar con un experto.

TB extrapulmonar

Es escasa la información relacionada con la tuberculosis extrapulmonar (TB) farmacorresistente en la literatura médica. Los datos clínicos limitados sobre TB-MDR sugieren que las lecciones del tratamiento de la TB extrapulmonar farmacosusceptible son aplicables a la TB-MDR. La afectación extrapulmonar no era un factor de riesgo de fracaso del tratamiento en el resumen 2012 de Kurbatova sobre los resultados en 4 grandes programas de TB-MDR.

Muchos de estos estudios de Nueva York en la década de los 90 informaron grandes proporciones de personas con VIH positivo, casos en los que se sabe que los índices de TB extrapulmonar son superiores a los de huéspedes VIH negativo. Más recientemente, hay varios informes que describen casos de meningitis tuberculosa MDR y altos índices de mortalidad.

El tratamiento de TB extrapulmonar farmacorresistente se puede complicar por varias cuestiones:

- **Muchas formas de TB extrapulmonar (meningitis/pericarditis) son tratadas con un tratamiento suplementario de corticoesteroides en conjunto con un esquema antituberculoso óptimo.** El uso de corticoesteroides en pacientes que no recibieron una terapia antimicobacteriana adecuada puede presentar problemas. Se han informado estudios que demuestran la eficacia de la terapia con corticoesteroides en casos farmacosusceptibles. Si bien no hay datos de eficacia similares disponibles para pacientes con TB farmacorresistente, la opinión de los expertos respalda el uso de corticoesteroides en casos de enfermedad pericárdica y del sistema nervioso central (SNC).
- **Se sabe que algunas formas de TB** (particularmente la escrófula y la adenopatía intratorácica) **tienden a empeorar mientras se está tratando exitosamente la TB.** Esto se debe a la reconstitución inmune mientras el organismo está siendo eliminado y es particularmente común en pacientes VIH positivo, pero se conocen también casos de pacientes inmunocompetentes. Este fenómeno se conoce como una “reacción paradójica” o síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS), y es una condición de exclusión. Otros diagnósticos, la farmacorresistencia no reconocida y las fallas microbiológicas deben excluirse primero antes de que pueda aceptarse el diagnóstico de IRIS. Si estas otras etiologías no se excluyen adecuadamente, el diagnóstico correcto (la farmacorresistencia y el fracaso del tratamiento) puede demorarse.

- **Los esquemas de medicamentos y la duración del tratamiento para la TB extrapulmonar farmacosusceptible se basan en: 1) La penetración conocida de medicamentos antituberculosos de primera línea en los tejidos; 2) la experiencia clínica; y 3) los ensayos clínicos limitados.** Desafortunadamente, se conoce mucho menos en relación a la penetración de medicamentos de segunda línea en tejidos.
- **Con frecuencia, los cultivos en serie no están disponibles.** Deben utilizarse evaluaciones clínicas y radiográficas para determinar la duración de la terapia. Otras modalidades de estudios con imágenes, como la tomografía computarizada, la ecografía o la imagen de resonancia magnética (MRI), suelen ser útiles en el seguimiento del progreso del tratamiento en estos pacientes.

Papel de la cirugía

Algunas formas de TB extrapulmonar (Ej.: afectación vertebral) pueden beneficiarse de un desbridamiento o resección quirúrgica con el fin de disminuir la carga de la enfermedad. La cirugía no reemplaza el tratamiento médico completo de la TB, pero ofrece una posibilidad de éxito mayor y puede proporcionar al paciente algo de alivio sintomático mientras la enfermedad se trata médicamente.

TB del SNC farmacorresistente

Muchos informes detallan resultados deficientes en la meningitis tuberculosa farmacorresistente. La mayoría de los pacientes en estos estudios eran VIH positivo y muchos desarrollaron meningitis mientras recibían tratamiento para la TB-MDR. En dos estudios de Sudáfrica, uno en adultos y uno en niños, el rango de mortalidad fue entre un 57% y un 88%. La mayoría de los pacientes eran VIH positivo. Cualquier grado de farmacorresistencia podría interferir con el tratamiento de la meningitis tuberculosa u otra tuberculosis que comprometa el sistema nervioso central (SNC), debido a que la isoniacida (INH) es el principal medicamento en el tratamiento de la meningitis tuberculosa. Curiosamente, una serie mostró que el riesgo de mortalidad no incrementó en pacientes hospitalizados con resistencia a la INH.

Medicamentos antituberculosos y su penetración en el SNC

La isoniacida (INH) es el principal medicamento en el tratamiento de la meningitis tuberculosa. La INH se difunde ampliamente en el líquido cefalorraquídeo (LCR), independientemente de la inflamación meníngea debido a su tamaño pequeño y a su naturaleza lipófila. Los niveles se acercan a los séricos. Debido a esto, algunos expertos recomiendan el uso de INH en dosis más altas en meningitis tuberculosa MDR, especialmente cuando hay resistencia a la INH en niveles bajos.

La rifampicina (RIF), la rifabutina (RFB), el etambutol (EMB) y el paraaminosalicilato (PAS) penetran el LCR en forma deficiente cuando las meninges no están inflamadas, pero la penetración mejora con la inflamación. Para la RIF, entre un 10% y 20% de los niveles séricos alcanzan el LCR en casos donde las meninges están inflamadas (excediendo la concentración mínima inhibitoria [MIC] de los aislados susceptibles). Sin embargo, un estudio de la RIF en el LCR con meninges no inflamadas mostró resultados similares con niveles de LCR séricos de entre 13% y 42%. En un estudio de 2013, la RIF en altas dosis (900 mg IV diarios) en el tratamiento inicial de meningitis tuberculosa se relacionó con un mejor resultado.

La estreptomina (SM) y los otros aminoglucósidos no ingresan en el LCR en concentraciones muy altas, si bien podría alcanzarse el 20% de las concentraciones séricas o más (concentraciones del LCR de 1-9 µg/ml en la mayoría de los pacientes). El uso correcto de administración intratecal se ha descrito en, al menos, un caso de TB-MDR del SNC.

La pirazinamida (PZA) traspasa libremente al LCR. Un ensayo pediátrico detectó una significativa mejoría en el resultado del tratamiento a corto plazo de la meningitis tuberculosa en niños que recibieron PZA contra un tratamiento más largo y sin este medicamento, sugiriendo que la PZA beneficia el esquema.

La etionamida (ETA) y la **cicloserina (CS)** también muestran una buena penetración en el SNC, con niveles en el LCR que se acercan a los niveles séricos, pero un estudio sudafricano en el que se evaluaron los niveles de etionamida en el LCR concluyó que deben usarse dosis de 20 mg/kg/día con el fin de obtener niveles que funcionen en el LCR.

La levofloxacina (LFX) y la **moxifloxacina (MFX)** tienen una penetración moderada del SNC, incluso sin inflamación de las meninges. En un estudio, los niveles de LFX en el LCR tenían niveles séricos del 37%. Se han encontrado niveles séricos de hasta un 65% en el LCR en entornos con meninges inflamadas. En el mismo estudio, los niveles de MFX en el LCR fueron el 23% de los niveles séricos. En varios estudios animales, la MFX ha demostrado una buena penetración en el LCR (los niveles en el LCR son aproximadamente el 50% de los niveles séricos). La LFX y la MFX se han utilizado exitosamente en meningitis tuberculosa MDR.

La linezolid (LZD) tiene una buena penetración en el SNC. Un estudio de pacientes que se realizaron neurocirugía encontraron niveles séricos en el LCR de un promedio del 70% después de una dosis única de 600 mg. El medicamento se ha utilizado correctamente en pacientes para tratar la meningitis farmacorresistente por bacilos Gram positivos.

No hay datos disponibles sobre la penetración en el LCR de la **clofazimina (CFZ)** y la **bedaquilina (BDQ)**.

Vía de administración

Si el paciente está alterado o gravemente enfermo, se debe considerar usar medicamentos vía parenteral: INH, RIF, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. También ha resultado eficaz la administración oral-gástrica o nasogástrica de medicamentos.

Dos informes de tratamiento de la meningitis tuberculosa MDR en pacientes VIH negativo describen el uso de aminoglucósidos intratecales y fluoroquinolonas mediante el depósito de Ommaya con un buen resultado y una buena tolerabilidad. Como la mayoría de los informes de meningitis tuberculosa MDR mortal fueron en personas VIH positivo, es difícil comparar los resultados de la administración intratecal frente a la sistémica de medicamentos antituberculosos de segunda línea. Sin embargo, esta es una opción atractiva para ser usada en pacientes que no responden rápidamente al tratamiento sistémico.

Resumen TB EXTRAPULMONAR

- Los datos relacionados con el tratamiento de TB farmacorresistente extrapulmonar son limitados. Existen muy pocos casos descritos dentro de la serie más extensa de casos de TB-MDR.
- En general, la afectación extrapulmonar que no sea meningitis no es un factor de riesgo para el fracaso del tratamiento en TB farmacorresistente.
- La resección quirúrgica (escrófula) y el drenaje (empiema, abscesos, enfermedad vertebral y artritis) pueden disminuir la carga bacteriana y mejorar los resultados. Aun así se indica un tratamiento médico completo.
- Es un reto tratar la meningitis tuberculosa farmacorresistente debido a la penetración incompleta en el LCR de muchos medicamentos de segunda línea. La administración intratecal de los medicamentos y el uso de fluoroquinolonas de una generación posterior puede mejorar el resultado y debe evaluarse a futuro.

VIH

Los pacientes infectados con VIH/SIDA son pacientes con un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis comparados con los individuos inmunocompetentes. Además, la TB incrementa la replicación del VIH, lo que promueve un círculo vicioso de proliferación viral y micobacteriana. Los pacientes VIH positivo que tienen recuentos bajos de CD4 tienen más posibilidad de tener manifestaciones atípicas de TB, como la TB extrapulmonar (incluidas la linfadenopatía, la TB miliar y la meningitis), baciloscopia negativa y cultivo positivo en ausencia de una radiografía de tórax anormal. Estos individuos tienen una menor probabilidad de desarrollar una enfermedad cavitaria y una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad pulmonar en la parte media e inferior que los VIH negativo.

La TB progresa de manera mucho más rápida entre las personas con inmunodeficiencia grave; por lo tanto, los médicos clínicos deben tener un umbral inferior para utilizar esquemas con una cobertura expandida para farmacorresistencia entre pacientes con enfermedad de VIH avanzada y que tienen factores de riesgo de infección con una cepa farmacorresistente de *M. tuberculosis*.

Los factores que aumentan el riesgo de exposición o desarrollo de TB farmacorresistente en personas VIH positivo incluyen:

- **exposición previa a rifamicinas (Ej.: el uso de rifabutin [RFB] para evitar enfermedad intracelular por *Mycobacterium avium* diseminada),**
- **uso de un tratamiento con rifamicina altamente intermitente,**
- **mala absorción de los medicamentos,**
- **interacciones con los medicamentos (Ej.: dosificación inadecuada de rifamicina debido a coadministración antirretroviral),**
- **residencia en instalaciones donde hay mucha gente,**
- **condiciones comórbidas, incluidas aquellas que podrían interferir con la adherencia (Ej.: problemas con abuso de sustancias),**
- **recuento de linfocitos CD4 inferior a 100 células/mm³.**

Desafortunadamente, las personas VIH positivo con TB-MDR tienen mayores índices de mortalidad que los pacientes VIH negativo con TB-MDR, en particular, cuando la TB no se trata en forma temprana o agresiva, o cuando el recuento de linfocitos CD4 ya es demasiado bajo. En las series que describen la mortalidad más alta con VIH y TB farmacorresistente, los pacientes tenían SIDA avanzado, y la tuberculosis MDR no fue inicialmente reconocida; razón por la cual la farmacoterapia administrada no fue la adecuada. Una serie extensa de personas VIH positivo con TB de Tailandia demostró que la detección temprana y el tratamiento óptimo de TB-MDR mejoró la supervivencia, al igual que la terapia antirretroviral (TARV). La TARV debe iniciarse en todos los pacientes con VIH y TB.

Los conocimientos sobre el metabolismo de los medicamentos de segunda línea tradicionales (etionamida [ETA], cicloserina [CS] y ácido paraaminosalicílico [PAS]) son incompletos porque estos obtuvieron sus licencias hace décadas. Sin embargo, basándose en los conocimientos de la estructura química o el metabolismo de los agentes relacionados, estos medicamentos no deberían tener interacciones considerables con medicamentos antirretrovirales. No se modifica la excreción principal de los medicamentos inyectables de segunda línea por el sistema renal y no deberían tener interacciones con antivirales. También es improbable que las fluoroquinolonas tengan interacciones considerables con antirretrovirales. Sin embargo, las toxicidades superpuestas, como nefrotoxicidad, prolongación del intervalo QT en el ECG, efectos secundarios psiquiátricos e intolerancia gastrointestinal (GI), podrían limitar las opciones para el tratamiento coexistente con TB-MDR y VIH.

Los pacientes con VIH tienen mayor probabilidad de contraer tuberculosis en una presentación atípica.

El tratamiento de TB farmacorresistente en personas con VIH positivo se complica por:

- la farmacotoxicidad exacerbada por condiciones subyacentes o la toxicidad de otros medicamentos,
- la gran cantidad de medicamentos que deben tomarse para ambos estados,
- la superposición de efectos secundarios de los medicamentos utilizados para tratar ambas condiciones,
- el hecho de que el sistema inmune no siempre puede contribuir a controlar la TB,
- mala absorción de los medicamentos,
- interacciones con los medicamentos,
- reacciones paradójicas (la TB parece empeorar cuando ocurre la reconstitución inmune),
- factores de confusión sociales, de salud mental y de abuso de sustancias complejos,
- coinfección con hepatitis C o hepatitis B, lo que incrementa el riesgo de hepatotoxicidad, especialmente cuando se combina con algunas terapias para el VIH,
- penetración variable de medicamentos de segunda línea en sitios del SNC de la enfermedad.

Identifique a todos los pacientes VIH positivos realizando exámenes de detección de VIH a todos los pacientes con TB.

Para maximizar los cuidados de pacientes VIH positivos:

- Identifique a todos los pacientes VIH positivos realizando exámenes de detección de VIH a todos los pacientes con TB.
- Utilice pruebas de diagnóstico molecular rápidas para lograr un diagnóstico temprano de TB y farmacorresistencia.
- Trabaje conjuntamente con el proveedor de servicios médicos del paciente con VIH. Si el profesional no tiene una amplia experiencia en VIH/TB, consulte a un experto durante todo el transcurso de la terapia.
- Es realmente importante tratar adecuadamente la infección por VIH, así como la TB farmacorresistente. Considere el mejor esquema para VIH para la reconstitución inmune, así como el tiempo de la iniciación de la TARV para pacientes nuevos. La iniciación de la TARV está relacionada con el incremento de la farmacotoxicidad así como con el fenómeno de la reconstitución inmune. La reconstitución inmune puede exacerbar los síntomas clínicos de la TB al estimular una respuesta inflamatoria.
 - **En pacientes con recuentos de linfocitos CD4 superiores a 50, es razonable demorar la TARV durante 2-8 semanas.**
 - **En pacientes con CD4 inferiores a 50, se recomienda comenzar la TARV en cuanto toleren bien la terapia de la TB (idealmente, en el término de 2 semanas). La excepción podría ser la TB del SNC, en cuyo caso el inicio temprano de antirretrovirales en TB farmacosusceptible se ha relacionado con resultados deficientes debido a la ocurrencia de IRIS en el SNC.**

Considere medicamentos alternativos cuando se presentan interacciones entre los medicamentos para la TB y el VIH (Ej.: RFB en lugar de rifampicina [RIF]).

- **Las rifamicinas son inductoras del citocromo P-450 e interactúan con muchos medicamentos.** La rifampicina (RIF), en particular, disminuye los niveles de los inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI). Consulte respecto de las recomendaciones actuales sobre el uso concomitante de rifamicinas (RIF y RFB) y TARV. (Consulte **Recursos** al final de este capítulo).
- **Las rifamicinas y otros medicamentos para la TB interactúan con numerosos agentes antiinfecciosos que pueden ser utilizados en pacientes VIH positivos.** Estos incluyen los macrólidos, cidofovir, antimicóticos y otros medicamentos.

- Los productos de didanosina que contienen un antiácido no deben administrarse cerca del horario en el que se administran las fluoroquinolonas. Se recomienda que la dosificación de fluoroquinolona se realice con, al menos, dos horas de diferencia del consumo de todos los demás productos que contengan leche y cationes divalentes.
- Efavirenz aumenta la eliminación del PAS en, aproximadamente, un 50%.
- El uso de lopinavir/ritonavir altera el metabolismo de la bedaquilina (BDQ) y aumenta los niveles séricos y los efectos de la BDQ.
- Intervenga para evitar o tratar la toxicidad sintomática. La neuropatía periférica, las reacciones cutáneas, los efectos secundarios gastrointestinales, la disfunción renal y los efectos neuropsiquiátricos pueden empeorar en pacientes con VIH/TB.
- Utilice terapia observada directamente (DOT) en forma diaria. Durante el tratamiento para la TB farmacorresistente, también debe considerar DOT de medicamentos antirretrovirales.
- Monitoree cuidadosamente los signos y síntomas de mala absorción: diarrea, heces anormales, estudios nutricionales anormales, evidencia de deficiencias vitamínicas y pérdida de peso.
- Considere un monitoreo terapéutico de medicamentos para detectar una mala absorción, interacciones con los medicamentos para TB-MDR o sospecha clínica de mala absorción.
- Incluya a un nutricionista y preste atención al peso y a la nutrición. Considere el uso de estimulantes del apetito en situaciones de desnutrición extrema.
- Involucre servicios adicionales como trabajadores sociales, clínicas de abuso de sustancias e instituciones de salud mental.
- Involucre el sistema social de soporte del paciente de la manera más apropiada.

Resumen para VIH

- Los pacientes con tuberculosis MDR que son VIH positivos tienen tasas de mortalidad más altas, particularmente cuando están muy inmunocomprometidos (el recuento de linfocitos CD4 es inferior a 100) y el esquema de tratamiento óptimo para la TB no se ha iniciado en la etapa temprana de la enfermedad.
- La terapia antirretroviral es una parte crítica del tratamiento de TB farmacorresistente en pacientes VIH positivo.
- Los pacientes VIH positivos pueden curarse de la TB farmacorresistente, pero requieren un monitoreo especial y un cuidado concomitante de la enfermedad de VIH. El inicio temprano de la TARV aumenta la supervivencia.
- La mala absorción y las interacciones con los medicamentos aumentan el riesgo de la TB farmacorresistente, así como complican su tratamiento.
- Las rifamicinas pueden utilizarse en pacientes VIH positivos con TARV, pero podrían requerirse ajustes de la dosis. La RFB generalmente tiene menos interacciones con los medicamentos que la RIF.

Diabetes mellitus

La asociación de la diabetes mellitus (DM) con la TB se advirtió en el milenio pasado. Cuando el tratamiento estuvo disponible para ambas enfermedades en el siglo pasado, se creía que esta asociación ya no era importante y era poco el interés en la investigación sobre TB en personas con diabetes. Sin embargo, la emergencia de una epidemia de diabetes en el mundo en desarrollo ha provocado un aumento de la conciencia de esta importante epidemia sindémica.

Hay poca controversia sobre el **mayor riesgo de progreso a TB activa entre personas con infección de tuberculosis latente (LTBI) y diabetes**. Sin embargo, solo recientemente se ha apreciado que los resultados de pacientes que tienen TB y diabetes son más deficientes que los de pacientes con TB sin diabetes. La función de la DM en la promoción de farmacorresistencia se ha mantenido en controversia, pero **se están acumulando nuevas evidencias que confirman que la diabetes aumenta el riesgo de TB farmacorresistente**.

Un mecanismo para resultados deficientes y farmacorresistencia adquirida se ha relacionado con **niveles subóptimos del medicamento**, en particular, de la rifampicina (RIF). Esto se describió primero en pacientes diabéticos de una cohorte en Indonesia y se asoció con el índice de masa corporal superior de los pacientes con TB y diabetes. Más recientemente, los investigadores de la Universidad de Virginia han informado los resultados del monitoreo terapéutico de medicamentos para medicamentos de primera línea en pacientes que tardaban en responder a la terapia, definido como ninguna mejora en los síntomas o baciloscopia positiva persistente a las 6 semanas de tratamiento. **Los pacientes diabéticos tenían probabilidades 6.3 mayores de presentar una respuesta lenta** después de ajustar los resultados a la edad, el género, el país de origen, enfermedad cavitaria por TB anterior, VIH, consumo de alcohol y tabaco. Descubrieron que el 82% de los pacientes que respondieron lentamente tenían niveles bajos de isoniacida (INH) o RIF, con niveles séricos de rifampicina estadística y considerablemente inferiores.

Un estudio reciente de Taiwán controló a 192 pacientes (60 con DM y TB, 132 con TB únicamente) que fueron tratados para un curso completo de medicamentos antituberculosos y a quienes se les realizó un seguimiento a futuro durante un año. Los pacientes con DM y TB tenían **índices de fracaso del tratamiento superiores** (17% en comparación con 2%) y un tiempo mayor para la eliminación de micobacterias del esputo (2.5 meses en comparación con 1.6 meses) que los pacientes con TB únicamente. Después de un año, 3 pacientes con DM y TB (5.0%) y un paciente con TB únicamente (0.8%) tenían TB-MDR.

Una vez que los pacientes con DM y TB tienen TB-MDR, existen pruebas que sostienen que **los resultados del tratamiento también son más deficientes**. Un estudio coreano reciente analizó 1,407 pacientes con TB-MDR tratados entre 2000 y 2002 y les realizó seguimiento durante 8-11 años. La diabetes se presentó en 239 de estos o en el 17%. Los pacientes con TB-MDR y DM tuvieron un índice de éxito del tratamiento considerablemente inferior a aquellos sin DM (36.0% en comparación con 47.2%). La DM era un indicador considerable de una supervivencia deficiente a largo plazo en análisis multifactorial.

Los pacientes con diabetes y TB-MDR podrían tener un **mayor riesgo de eventos adversos**, ya que muchos de los medicamentos antituberculosos tienen efectos secundarios que colocan a los pacientes diabéticos en un riesgo especial. Los pacientes con diabetes por un tiempo prolongado podrían tener **disfunción renal** que puede empeorarse con los medicamentos inyectables de segunda línea utilizados en la TB-MDR. La **neuropatía** es una complicación habitual de la diabetes y también pueden empeorarla varios medicamentos utilizados para tratar la TB-MDR, como altas dosis de INH, cicloserina (CS), linezolid (LZD) y las fluoroquinolonas. Los pacientes con diabetes podrían tener una **disminución de la movilidad gástrica** (gastroparesia) y podrían tener un **mayor riesgo de náuseas y vómitos** con medicamentos como la etionamida (ETA) u otros medicamentos para la TB-MDR.

Recomendaciones al tratar pacientes que tienen TB-MDR y diabetes

- Controle la función renal cuidadosamente y utilice una dosificación intermitente de medicamentos inyectables si existe una disfunción renal preexistente o de desarrollo nuevo.
- Trate los síntomas de gastroparesia en forma agresiva con agentes de movilidad gástrica, como la metoclopramida.
- Si se desarrolla una neuropatía, cambie el medicamento que se ofrece, si es posible. Si eso no puede realizarse en forma segura, considere el uso de agentes, como antidepresivos tricíclicos, gabapentina o la adición o el aumento de la dosis de vitamina B-6.
- Considere el monitoreo terapéutico de medicamentos para asegurarse de que se están obteniendo niveles en sangre adecuados y ajuste las dosis si los niveles son bajos.

Además, para pacientes diabéticos que tienen monorresistencia inicial a la INH, considere obtener niveles en sangre de RIF y etambutol (EMB) para asegurarse de la presencia de niveles adecuados en sangre.

Resumen **DIABETES**

- La diabetes afecta en forma adversa los resultados del tratamiento para la TB.
- Es posible que los niveles de medicamentos antituberculosos sean inferiores y subterapéuticos en pacientes con diabetes.
- Los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de presentar reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos.
- Siga las recomendaciones para el tratamiento de pacientes que tienen TB con la complicación de diabetes.

Enfermedad hepática

Muchos medicamentos antituberculosos pueden causar hepatotoxicidad y su uso debe contemplarse cuando existe una disfunción hepática grave. Afortunadamente, los principales medicamentos antituberculosos de segunda línea para el tratamiento de la enfermedad farmacorresistente no afectan el hígado. La siguiente es una lista de los medicamentos antituberculosos y sus efectos en el hígado:

Medicamento	Efecto en el hígado
Isoniacida (INH)	La INH es la que tiene más probabilidades de causar hepatitis. En individuos con función hepática normal, por lo general, los efectos hepatotóxicos son reversibles si el medicamento se interrumpe tan pronto como los síntomas son evidentes. La hepatotoxicidad con INH parece incrementar cuando se usa con la rifampicina (RIF).
Rifampicina (RIF)	Es más común que la RIF cause ictericia colestática, pero puede potenciar el daño hepatotóxico causado por la INH.
Pirazinamida (PZA)	La PZA causa menos episodios de hepatotoxicidad que la INH, pero los eventos pueden ser graves y prolongados, e incluso pueden empeorar después de haber interrumpido la terapia. Se cree que la PZA causa la toxicidad hepática más grave.
Etionamida (ETA) Paraaminosalicilato (PAS)	La ETA y el PAS también han sido relacionados con reacciones hepatotóxicas a medicamentos.
Fluoroquinolonas	Algunos de los medicamentos pertenecientes a las fluoroquinolonas (ciprofloxacina y moxifloxacina) han sido relacionados con casos ocasionales de daño hepático. La travafloxacina en raras ocasiones ha sido relacionada con toxicidad hepática grave.
Aminoglucósidos Bedaquilina (BDQ) Clofazimina (CFZ) Cicloserina (CS) Etambutol (EMB) Linezolid (LZD)	No se relacionan comúnmente con disfunción hepática.

El tratamiento de la TB farmacorresistente en un entorno de falla hepática es complicado y depende del grado del daño hepático. Al menos, un paciente se ha realizado un trasplante hepático exitosamente por la toxicidad del tratamiento de la TB multifarmacorresistente (MDR).

- **Si el paciente padece de una enfermedad hepática de etapa final que sigue empeorando y podría poner en riesgo su vida** (el trasplante es un desafío en presencia de TB), **evite todos los medicamentos hepatotóxicos**. Si es apropiado, debe considerar el uso de LFX, EMB, un aminoglucósido y CS. La LZD, la BDQ y la CFZ son alternativas adicionales.
- Si la enfermedad hepática no está amenazando la vida de manera inminente, se recomienda el **uso de una rifamicina** en el esquema si el aislado es susceptible.

Resumen ENFERMEDAD HEPÁTICA

- La INH y la PZA son los medicamentos antituberculosos que más frecuentemente se asocian con hepatotoxicidad.
- Los medicamentos antituberculosos de segunda línea son menos comúnmente asociados con hepatotoxicidad.

Consulte el **Capítulo 9, Reacciones adversas**, para obtener más información relacionada con la respuesta a hepatotoxicidad encontrada durante la terapia de la TB.

Falla renal

En comparación con la población en general, los pacientes con falla renal crónica que se realizan hemodiálisis tienen un riesgo de 10 a 25 veces mayor de desarrollar TB una vez infectados. Estos pacientes requieren un monitoreo cuidadoso del tratamiento de TB y de la TB farmacorresistente, en particular.

Los datos relacionados con la eliminación de medicamentos antituberculosos son mejores en pacientes con eliminación de la creatinina inferior a 30 ml/minuto o en aquellos que se realizan hemodiálisis. En el caso de pacientes con falla renal leve o que se realizan diálisis peritoneal, hay menos datos disponibles. Además de los efectos de eliminación de medicamentos, las enfermedades que causan falla renal y los tratamientos concomitantes también pueden afectar los niveles del medicamento (alterando la absorción o a través de interacciones con los medicamentos). La Tabla 1 describe los cambios de dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

En el caso de medicamentos antituberculosos eliminados por el riñón, la estrategia general es aumentar el intervalo entre la dosificación en lugar de disminuir la dosis.

TABLA 1.

Recomendaciones de dosificación para pacientes adultos con función renal reducida y para pacientes adultos que reciben hemodiálisis

Medicamento	¿Cambio en la frecuencia?	Dosis recomendada y frecuencia en pacientes con eliminación de la creatinina <30 ml/min o pacientes que reciben hemodiálisis
Isoniacida (INH)	Sin cambios	300 mg una vez al día o 900 mg tres veces por semana.
Rifampicina (RIF)	Sin cambios	600 mg una vez al día o 600 mg tres veces por semana.
Pirazinamida (PZA)	Sí	Dosis de 25 a 35 mg/kg/dosis, 3 veces por semana (no diariamente).
Etambutol (EMB)	Sí	Dosis de 15 a 25 mg/kg/dosis, 3 veces por semana (no diariamente).
Levofloxacina (LFX)	Sí	Dosis de 750 a 1000 mg/dosis, 3 veces por semana (no diariamente).
Moxifloxacina (MFX)	Sin cambios	400 mg diarios.
Cicloserina (CS)	Sí	250 mg una vez al día o una dosis de 500 mg/dosis, tres veces por semana*.
Etionamida (ETA)	Sin cambios	Dosis diaria de 15–20 mg/kg (puede ser en dosis divididas).
Paraaminosalicilato (PAS)	Sin cambios	Dosis de 4 g, dos veces al día.
Linezolid (LZD)	Sin cambios	600 mg diarios.
Clofazimina (CFZ)	Sin cambios	100–200 mg diarios.
Amikacina (AK)	Sí	Dosis de 12 a 15 mg/kg/dosis, 2–3 veces por semana (no diariamente).
Capreomicina (CM)	Sí	Dosis de 12 a 15 mg/kg/dosis, 2–3 veces por semana (no diariamente).
Kanamicina (KM)	Sí	Dosis de 12 a 15 mg/kg/dosis, 2–3 veces por semana (no diariamente).
Estreptomina (SM)	Sí	Dosis de 12 a 15 mg/kg/dosis, 2–3 veces por semana (no diariamente).

Nota: La bedaquilina (BDQ) no necesita ajuste de la dosis en caso de disfunción renal leve a moderada, pero debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad renal grave.

- Se administran dosis estándar, a menos que haya intolerancia.
- Los medicamentos deben administrarse después de la hemodiálisis, ese mismo día.
- Debe considerarse el monitoreo de las concentraciones séricas del medicamento para asegurarse de que haya una absorción correcta del medicamento, de que no haya una excesiva acumulación y de poder prestar asistencia para evitar la toxicidad.
- Debe haber un monitoreo cuidadoso en busca de signos de neurotoxicidad.
- Actualmente, no existen datos disponibles para los pacientes que reciben diálisis peritoneal. Hasta que haya información disponible, empiece con las dosis recomendadas para pacientes que reciben hemodiálisis y verifique que la dosis sea la correcta usando el monitoreo de las concentraciones séricas.
- Consulte el **Capítulo 5, Fichas técnicas de los medicamentos** para obtener la dosificación de aminoglucósidos, pirazinamida y etambutol en pacientes obesos.

Tabla adaptada de los lineamientos de tratamiento de la Sociedad Americana del Tórax.

* Aún no se ha establecido si la dosis diaria de 250 mg es adecuada.

Cálculos estimativos de eliminación de la creatinina

Hombres: $\text{Peso corporal ideal (kg)} \times (140 - \text{edad}) / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$

Mujeres: $0.85 \times \text{peso corporal ideal (kg)} \times (140 - \text{edad}) / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$

Calculadora de eliminación de la creatinina: <http://reference.medscape.com/calculator/creatinine-clearance-cockcroft-gault>

Aunque existen recomendaciones de dar dosis altas antes de la diálisis y dosis suplementarias después, el método más fácil y consistente es **dar los medicamentos inmediatamente después de terminada la hemodiálisis**. En la mayoría de los casos, el personal de hemodiálisis administrará ambas terapias (parenteral y enteral) por terapia observada directamente (DOT), y trabajará muy de cerca con el proveedor médico y el coordinador de caso de TB. La asistencia del personal de hemodiálisis en estos pacientes difíciles es particularmente importante para el monitoreo de la toxicidad y los niveles de los medicamentos.

Medicamentos antituberculosos específicos

Etambutol (EMB)

- Se elimina por el riñón hasta un 80%.
- Es dializado incompletamente.
- La dosis debe ajustarse de acuerdo con la Tabla 1, pero en los pacientes con falla renal puede incrementarse el riesgo de acumulación del medicamento y toxicidad óptica.
- Los niveles del medicamento pueden ayudar en los casos en que el EMB es importante para el esquema.
- En algunas circunstancias (Ej.: diálisis peritoneal, falla renal moderada sin diálisis), el uso del EMB debe considerarse cuidadosamente (y evitarse de ser necesario).
- Existen muy pocos datos disponibles con relación a las dosis de los medicamentos antituberculosos en pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD); sin embargo, se ha utilizado de manera exitosa la dosis de 15 mg/kg/dosis cada 48 horas.
- Por lo general, las concentraciones séricas máximas (de 2 a 3 horas después de la dosis) deben mantenerse dentro del rango normal de 2 a 6 mcg/ml.
- La dosis inicial de EMB debe basarse en el peso corporal ideal en lugar del peso corporal total si el paciente ha superado su peso corporal ideal (consulte el enlace a la calculadora en **Cuadro de cálculos de eliminación de la creatinina estimados**, después de la Tabla 1).
- Monitoree cuidadosamente la discriminación de colores rojo y verde y los cambios de agudeza visual.

Aminoglucósidos (estreptomina [SM], kanamicina [KM], amikacina [AK]) y capreomicina [CM]

- Se eliminan casi completamente a través de los riñones y solo alrededor del 40% de la dosis se elimina por la diálisis.
- Es posible que ocurra alguna acumulación del medicamento y esto podría aumentar el riesgo de ototoxicidad. Estos pacientes deben monitorearse cuidadosamente por ototoxicidad (pérdida de la audición y disfunción vestibular). Pueden utilizarse concentraciones séricas del medicamento para verificar que se están alcanzando concentraciones pico adecuadas (por eficacia). Las concentraciones mínimas en prediálisis pueden estar por encima de los rangos deseados, ya que estos pacientes no podrán excretar los medicamentos sin la ayuda de la diálisis.
- Los aminoglucósidos algunas veces han sido administrados junto con el líquido de diálisis peritoneal monitoreando cuidadosamente las concentraciones séricas.
- La prueba del nivel sérico de la amikacina está disponible con más facilidad en laboratorios comerciales. En caso de que el paciente tenga sobrepeso, la dosis del aminoglucósido debe basarse en el peso corporal ideal (consulte la calculadora en la parte inferior de la Tabla 1).
- En el caso de pacientes con una eliminación de la creatinina inferior a 30 ml/min o aquellos que reciben hemodiálisis, se recomiendan 12-15 mg/kg, de 2 a 3 veces por semana. Algunos expertos recomendarían que considere una dosificación de 3 veces por semana en pacientes con eliminación de la creatinina de 50-70 ml/min y una dosificación de dos veces por semana si es inferior a 50 ml/min.

Levofloxacin (LFX)

- Se elimina más extensivamente a través del riñón que la moxifloxacin (MFX).
- Se recomienda una dosis de 750 a 1000 mg/dosis, 3 veces por semana (no diariamente) para el tratamiento de la TB. La literatura del fabricante para la dosificación de LFX para infecciones no relacionadas con la tuberculosis sugiere utilizar dosis más pequeñas que podrían no ser adecuadas. Nuevamente, el monitoreo de la concentración del medicamento puede ser útil, así como es imprescindible el monitoreo sintomático de la toxicidad.

Moxifloxacin (MFX)

- En un estudio pequeño, la eliminación de la moxifloxacin no se alteró en pacientes con insuficiencia renal después de las dosis orales únicas. Otro estudio reciente descubrió que la farmacocinética de la MFX en pacientes gravemente enfermos que tenían falla renal aguda y que se estaban realizando diálisis era similar en aquellos sujetos saludables sin disfunción renal. Por lo tanto, la dosis de MFX no debe alterarse en pacientes con enfermedad renal.

Cicloserina (CS)

- Eliminada por el riñón; la toxicidad parece estar estrechamente relacionada con una concentración sérica elevada.
- Por lo general, las concentraciones séricas máximas (2 horas después de la dosis) deben mantenerse dentro del rango normal de 20 a 35 mcg/ml.

Paraaminosalicilato (PAS)

- Metabolizado en el tracto gastrointestinal (GI) y el hígado, pero su metabolito inactivo paraaminosalicilato acetil se elimina renalmente. No se conoce ninguna toxicidad específica de los metabolitos. El fabricante no recomienda su uso en falla renal de etapa final. Sin embargo, en un estudio bien realizado, se documentó la eliminación del metabolito (y PAS) por diálisis. En varios informes de caso, se utilizó PAS después de la diálisis.
- La Sociedad Americana del Tórax (ATS) recomienda el uso de la dosis diaria habitual y una dosificación después de la diálisis. Existen datos insuficientes sobre su uso en pacientes con falla renal que no están en diálisis todavía, pero no existe evidencia clara de su toxicidad.

Resumen FALLA RENAL

- INH, RIF, MFX, ETA, PAS, LZD y CFZ no son eliminados por el riñón, y su dosificación no requiere ajuste para falla renal. La mayoría de los otros medicamentos antituberculosos requieren un ajuste de la dosis para insuficiencia renal considerable.
- Los lineamientos de dosificación se establecen bien en pacientes con eliminación de la creatinina inferior a 30 ml/minuto o en aquellos que se realizan hemodiálisis. El ajuste para pacientes con disfunción renal leve o que se realizan diálisis peritoneal no se describe tan bien.
- El monitoreo terapéutico de medicamentos se indica siempre para pacientes con la función renal afectada que reciben un medicamento inyectable, EMB o CS, y podría resultarle útil para otros medicamentos también.

Embarazo El tratamiento de TB farmacorresistente durante el embarazo es un gran desafío. Se debe recomendar firmemente **evitar el embarazo** a todas las pacientes con tuberculosis MDR y en edad reproductiva. Además, si son sexualmente activas, se debe recomendar el **uso de métodos anticonceptivos altamente eficaces** (Ej.: DIU o anticonceptivos hormonales implantables). Algunos médicos clínicos realizan pruebas de diagnóstico de laboratorio mensuales para detectar el embarazo en forma temprana. Muchos de los medicamentos utilizados para tratar TB farmacorresistente son teratogénicos o se desconoce su seguridad durante el embarazo. Por esta razón, se prefiere evitar el tratamiento agresivo de la TB-MDR durante el embarazo. Sin embargo, esta visión está cambiando.

La serie de casos más grande publicada al día de la fecha incluyó 38 pacientes embarazadas con TB-MDR. Los resultados fueron comparables con pacientes no embarazadas. De los 38 embarazos, 5 terminaron en abortos espontáneos y 1 niño nació muerto. Un estudio en 2005 describió un seguimiento a largo plazo de 6 niños (edad promedio de 3.7 años) expuestos a medicamentos para la TB-MDR *in utero*. Los seis demostraron un desarrollo normal. Un niño demostró umbrales ligeramente elevados en la respuesta auditiva provocada del tronco encefálico (BAER), pero su desarrollo del lenguaje y su evaluación otorrinolaringológica fueron normales. La mayoría de estos niños tuvieron exposición *in utero* a un agente inyectable y a una fluoroquinolona.

- **Consulte con un experto en TB-MDR en el transcurso del embarazo.**
- **Analice varias veces con la paciente y sus familiares** los riesgos y beneficios de las diferentes opciones de tratamiento.

En los Estados Unidos, por lo general, se evita el uso de **pirazinamida (PZA)** para la TB pansusceptible durante el embarazo, debido a la falta de datos de seguridad. En el caso de TB farmacorresistente, debe utilizarse la PZA cuando el aislado es susceptible.

Resistencia	Medicamentos	Duración
Monorresistencia a la INH	RIF + EMB + PZA	6–9 meses
Monorresistencia a la PZA (<i>M. bovis</i>)	INH + RIF + EMB Seguido por INH y RIF	2 meses Al menos, 7 meses más
Monorresistencia a la RIF <i>Considere la adición de una fluoroquinolona o medicamento inyectable después de la administración en un curso más breve.</i>	INH + EMB + PZA	Al menos, 18 meses

La paciente embarazada con TB-MDR y su equipo de proveedores de servicios médicos enfrentan varias opciones:

- El tratamiento de TB farmacorresistente con el mejor esquema de TB-MDR posible, aunque con frecuencia suele ser débil, evitando los conocidos teratogénicos (potenciales): los aminoglucósidos y la etionamida (ETA). El esquema puede fortalecerse después de que nace el bebé. Un esquema potencial podría incluir cicloserina (CS), paraaminosalicilato (PAS) y EMB o PZA, si todavía es susceptible. La experiencia con las fluoroquinolonas durante el embarazo sigue siendo limitada, pero las series pequeñas no han demostrado teratogénesis.
- Uso de un esquema para la TB-MDR estándar con un agente inyectable o una fluoroquinolona y agentes de segunda línea adicionales como indique las pruebas de susceptibilidad. Es esencial discutir los posibles riesgos y beneficios con la paciente y su familia antes de comenzar dicho esquema.

- Ningún tratamiento para una enfermedad muy estable hasta el nacimiento del bebé. Un ejemplo podría ser una paciente asintomática que está a uno o dos meses del parto a quien se le detectó durante un examen que tiene un ligero infiltrado y baciloscopia negativa.
- Algunas veces se considera la posibilidad de interrumpir el embarazo si la vida de la madre está en riesgo sin el uso de los medicamentos conocidos como teratogénicos.

Teratogénesis

- **Los aminoglucósidos** son los únicos medicamentos para la TB que presentan una teratogénesis bien documentada. La **estreptomina (SM)** y la **kanamicina (KM)** se consideran como causantes de los casos de sordera congénita bilateral (toxicidad del octavo nervio craneal) de leves a graves en hasta un 17% de los embarazos. Por ese motivo, tampoco se recomienda el uso de **amikacina (AK)** y **capreomicina (CM)** durante el embarazo, aunque se han utilizado de manera segura en algunos informes.
- El uso de **ETA** se ha asociado con defectos congénitos en varios niños. En general, no hay suficientes datos para determinar su seguridad durante el embarazo.
- **Las fluoroquinolonas**, por lo general, se evitan durante el embarazo y la lactancia debido a que se han observado artropatías en cachorros y eventos adversos en monos que recibían norfloxacina. No se ha demostrado teratogénesis en animales con **levofloxacina (LFX)**, pero dosis muy altas han conllevado a la disminución del peso del feto y al incremento de las tasas de mortalidad en las ratas. Una serie informó los resultados de 200 mujeres expuestas a fluoroquinolonas en el primer trimestre de embarazo donde ninguno de los bebés sufrieron anomalías musculares u óseas. Las fluoroquinolonas han sido usadas en el tratamiento de la tuberculosis MDR durante el embarazo y no se han relacionado con la identificación de teratogénesis.
- La **PZA** no se incluye en los esquemas de TB en la mayoría de las mujeres embarazadas con TB farmacosuceptible en los Estados Unidos debido a la falta de datos controlados durante el embarazo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (IUATLD) recomiendan el uso rutinario de PZA durante el embarazo (al igual que algunos lugares en los Estados Unidos). Con respecto a la toxicidad del feto, aún no se ha documentado. En el caso de mujeres VIH positivo o con enfermedad TB farmacorresistente, la PZA debe incluirse en el esquema de TB si el aislado es susceptible.
- La **INH**, la **RIF** y la **EMB** no se han asociado con efectos teratogénicos. **La rifabutin (RFB)**, la **CS** y el **PAS** no se han estudiado extensivamente, pero los modelos animales y algunos informes anecdóticos en personas no han demostrado toxicidad. **La linezolid (LZD)** es clasificada por la FDA como embarazo categoría C. Algunos estudios en animales no revelaron evidencias de daño fetal; sin embargo, estudios que utilizaban altas dosis demostraron fetotoxicidad y teratogénesis. No existen datos controlados en embarazos en seres humanos. La **LZD** solo debe administrarse durante el embarazo cuando el beneficio supera el riesgo.

Control de infección durante el embarazo y el parto

El control de infección durante el embarazo y el parto es particularmente difícil.

- Consulte con los expertos en control de infección y tratamiento de la TB para asegurarse que se han tomado las medidas apropiadas en el lugar donde se recibe la atención obstétrica (OB).
- Si la paciente sigue siendo contagiosa al momento de dar a luz, planee con anticipación el parto. Reserve una sala de parto de presión negativa y personal apropiado que pueda usar máscaras N-95 u otras más eficientes. Tenga en cuenta que no sería realista esperar que la madre dando a luz pueda usar y mantener puesta una de estas máscaras.

Manejo del recién nacido

El manejo del recién nacido de una madre que tiene TB incluye dos aspectos importantes:

1. ¿El bebé está ya infectado con TB (congénita)?
2. ¿Cómo podemos evitar que el bebé se infecte con TB?

LACTANCIA

La mayoría de los medicamentos antituberculosos se transmiten a la leche materna en niveles bajos. Las madres que reciben INH, CS y ETA y amamantan infantes deben recibir complementos de vitamina B6 (piridoxina). Las dosis de medicamentos antituberculosos que reciben los bebés a través de la leche materna son insuficientes para tratar o prevenir la TB en el infante. Se han detectado pequeñas cantidades de fluoroquinolonas en la leche materna. Debido al riesgo de artropatía en modelos animales inmaduros, la ATS no recomienda el uso de fluoroquinolonas durante la lactancia. Sin embargo, en el entorno de la TB-MDR, donde las fluoroquinolonas tienen un rol esencial, el beneficio potencial podría superar el riesgo potencial. En estas situaciones, debe informarse a la familia sobre el riesgo teórico.

TB congénita

- Afortunadamente, la TB congénita es sumamente rara. Ocurre con más frecuencia cuando la madre no ha sido tratada para la TB (o esta no se le ha detectado) poco después de una infección primaria, TB diseminada o enfermedad del útero o del tracto genital.
- La TB congénita se diagnostica usualmente en las primeras semanas o meses de vida y, con frecuencia, presenta los siguientes hallazgos:
 - fiebre,
 - irritabilidad,
 - mala alimentación,
 - lesiones en la piel,
 - hepatomegalia o esplenomegalia,
 - agrandamiento de nódulos linfáticos,
 - tos o dificultad para respirar,
 - diversas anormalidades en radiografías de tórax.
- Una evaluación de rutina al bebé de la madre infectada con TB o de la que se sospecha puede estarlo, debe incluir un examen físico para evaluar estos hallazgos y una radiografía de tórax. La ecografía abdominal, a veces, también resulta útil para evaluar la hepatoesplenomegalia.
- A veces, resulta útil realizar un cultivo y un examen de la placenta con un patólogo. Los granulomas en la placenta aumentan la probabilidad de que el bebé esté infectado. Afortunadamente, la placenta es un órgano eficiente, y la mayoría de los bebés cuyas madres presentaban granulomas en la placenta no estarán infectados.

- Si el bebé tiene hallazgos físicos o anomalías radiográficas que sugieran la TB congénita, se le debe realizar inmediatamente una toma de aspirado gástrico, procedimiento que tiene un alto rendimiento (cerca del 90%), tanto para el cultivo como para la baciloscopía, en caso de TB congénita. **Consulte el Capítulo 6, Pediatría, para obtener detalles sobre la obtención de aspirados gástricos.** Si se sospecha que el niño tiene TB congénita, debe realizarse una punción lumbar para obtener un recuento celular, proteínas y glucosa. También debe realizarse un cultivo y una baciloscopía. El cultivo micobacteriano de sangre, lesiones en la piel y drenaje de los oídos también suelen ser útiles.

Dada la rareza de la TB congénita, la evaluación por sepsis y otras infecciones congénitas también deben ser consideradas en el recién nacido.

Tratamiento ante sospecha de TB congénita

Si se sospecha que un recién nacido tiene TB activa o congénita, el tratamiento de la TB debe iniciarse tan pronto los estudios mencionados anteriormente sean recolectados (tome de 2 a 3 muestras de aspirado gástrico el primer día). El tratamiento debe basarse en el patrón de susceptibilidad del aislado de TB de la madre en consulta con un experto en TB pediátrica.

Prevención de infección en el recién nacido

- Si la madre todavía es potencialmente contagiosa con TB farmacorresistente, debe separarse a la madre y al bebé hasta que la madre deje de ser contagiosa. Sin embargo, es importante fomentar el vínculo madre-hijo, y existen términos medios que pueden considerarse al tomar la decisión de separar a la madre y el recién nacido. Podrían ser adecuadas las opciones como las visitas en exteriores, donde la madre deberá utilizar una máscara.
- Si el bebé de una madre de la que se sabe o se sospecha tiene TB contagiosa está activo, afebril y su examen físico y radiografía de tórax resultan **completamente** normales; debe considerarse dar al infante un tratamiento profiláctico para infección de tuberculosis latente (LTBI), en caso de que el bebé haya sido infectado durante el parto y no tenga aún la TB, o para prevenir la adquisición postnatal del organismo. Si el aislado de la madre es susceptible a la INH o la RIF, debe usarse dicho medicamento. Si la madre tiene TB-MDR, consulte con un experto en TB pediátrica.
- Si el bebé se trata con INH y está siendo amamantado, el bebé también debe recibir 6.25 mg o un cuarto de una tableta de 25 mg de piridoxina. Si la madre está recibiendo INH, ETA o CS, el niño lactante debe recibir también piridoxina.
- **Debido a la posibilidad de que un bebé tenga TB congénita subclínica temprana, el infante debe ser supervisado muy de cerca (semanalmente) por un pediatra experto para detectar a tiempo el desarrollo de los hallazgos mencionados anteriormente.**
- Si la separación de la madre y el infante no es posible y no existe un esquema profiláctico práctico disponible, algunas veces se administra la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG). La BCG previene casos de TB diseminada y la muerte ocasionada por TB en los infantes. Desafortunadamente, la BCG no previene la infección de tuberculosis y puede dificultar la interpretación de la prueba cutánea de tuberculina (PCT) durante el primer y segundo año después de la administración. (Consulte **Recursos** al final de este capítulo para obtener información sobre cómo obtener y administrar la vacuna BCG).
- Si el bebé es asintomático y la madre ha estado recibiendo terapia de la TB eficiente y se considera no contagiosa, y no existen otros casos fuente potencialmente contagiosos en el hogar del infante, se recomienda un monitoreo cercano sin radiografía de tórax ni tratamiento profiláctico.

PCT/IGRA

La prueba PCT y la prueba de liberación del interferón gamma (IGRA) no suelen ser positivas en recién nacidos, y un resultado negativo contribuye poco a la evaluación temprana. La prueba PCT no está contraindicada en infantes. La mayoría de los expertos consideran que la prueba cutánea es confiable después de los 6 meses de vida para niños inmunocompetentes. Tenga en cuenta que esta práctica difiere del lineamiento actual de la Academia Estadounidense de Pediatría, que recomienda la repetición de la prueba PCT/IGRA a los 3-4 meses en infantes potencialmente expuestos a TB perinatal. La prueba IGRA puede ser menos confiable que la prueba PCT en niños de menos de 3 años, pero puede utilizarse según el caso.

Resumen EMBARAZO

- El tratamiento de TB farmacorresistente durante el embarazo es un gran desafío debido a:
 - Riesgo de teratogénesis de medicamentos antituberculosos.
 - Riesgos de control de infección durante cuidados de OB.
 - Riesgo de transmisión al infante.
- Si bien la PZA se evita en la TB farmacosusceptible, se recomienda para su uso en TB farmacorresistente durante el embarazo.

Trasplante de órgano sólido

La ocurrencia de TB entre receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) varía según los antecedentes de índices de TB en la población general. Se ha estimado que la TB entre la población TOS es entre 20 y 74 veces superior que en la población general. Las estimaciones de la verdadera incidencia en la población TOS suele ser difícil de medir porque la mayoría de los estudios han calculado una prevalencia acumulativa de TB. La prevalencia de TB en la población TOS en regiones con carga baja de TB varía de 0.2% a 6.5%. La TB entre personas que han recibido un TOS se asocia con una mortalidad del 6 al 22%, que es sustancialmente superior a la mortalidad del 5% entre todos los pacientes con TB en los Estados Unidos.

Puede ocurrir TB en una persona que ha recibido un TOS debido a cinco motivos:

- 1) reactivación de la infección de tuberculosis latente (LTBI),
- 2) recaída de TB tratada anteriormente,
- 3) reactivación derivada del donante,
- 4) transmisión de TB,
- 5) una persona con TB activa que requiere un trasplante urgente (Ej.: hepatotoxicidad inducida por medicamentos).

El escenario más común es la **reactivación de la LTBI**.

Si bien la aparición de TB varía según el motivo, la mayoría de los casos de TB ocurren durante los primeros 6 meses posteriores al trasplante. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la aparición puede ser posterior. El diagnóstico de TB entre personas que han recibido un TOS puede resultar desafiante debido a la falta de factores de riesgo tradicionales de la TB, síntomas atípicos en la presentación y amplio rango de manifestaciones radiográficas, incluidas

infiltración focal, patrón miliar, nódulos pulmonares y derrames pleurales. Si bien la mayoría de los pacientes con TOS reciben diagnóstico de TB pulmonar, el 16% tiene enfermedad extrapulmonar y el 33% tiene TB diseminada, que también puede dificultar el diagnóstico.

El tratamiento de la TB-MDR en una persona que recibió un TOS puede ser complicado, principalmente debido a las **interacciones entre los medicamentos antituberculosos y los medicamentos inmunosupresores**. El tratamiento de la TB-MDR en una persona que ha recibido un TOS requerirá una coordinación cercana entre el médico clínico de TB y el equipo de trasplante para determinar si la dosis de inmunosupresores puede reducirse en forma segura durante el tratamiento de la TB. Las interacciones comunes entre medicamentos para la TB-MDR e inmunosupresores se resumen en la Tabla 1. Debido a la ocurrencia de estas interacciones, el tratamiento de la TB-MDR requerirá **un monitoreo cercano y la consideración del uso de una dosificación intermitente de los medicamentos** (Ej.: aminoglucósidos o capreomicina, y linezolid) para garantizar la finalización del curso del tratamiento.

TABLA 1.

Interacciones entre inmunosupresores y medicamentos comúnmente utilizados para la TB-MDR

Inmunosupresor	Pirazinamida	Etambutol	Aminoglucósido o capreomicina	Moxifloxacina o levofloxacina	Linezolid
Corticoesteroides	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Mayor riesgo de tendinitis.	Ninguno
Ciclosporina A	Ninguno	Ninguno	Su combinación aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.	Podría aumentar los niveles de ciclosporina (con frecuencia, solo la LFX)	Ninguno
Tacrolimus	Ninguno	Ninguno	Su combinación aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.	Ninguno	Ninguno
Rapamicina/sirolimus	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Micofenolato mofetilo (Cellcept)	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Podría disminuir el nivel de micofenolato.	Ninguno
Azatioprina	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Mayor riesgo de supresión de médula ósea.

De Bumacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al.

Recursos

Lineamientos para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes VIH positivo. Consideraciones para uso antirretroviral en pacientes con coinfecciones. Enfermedad de *M. Tuberculosis* con coinfección de VIH. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/27/hiv-tb> Accesibilidad verificada el 31 de enero de 2016.

Información sobre cómo obtener la BCG:

La BCG puede solicitarse de cualquier mayorista que distribuya vacunas Merck. También puede contactarse con Merck (800-672-6372) directamente para determinar si el producto está disponible, ya que podría escasear. Es importante que aclare que su es para la vacuna BCG para uso percutáneo (no para la BCG viva para administración intravesical para cáncer de vejiga).

Instrucciones para aplicación de la BCG.

http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/b/bcg/bcg_pi.pdf

Accesibilidad verificada el 31 de enero de 2016.

Referencias

TB EXTRAPULMONAR

- Berning SE, Cherry TA, Iseman MD. Novel treatment of meningitis caused by multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* with intrathecal levofloxacin and amikacin: case report. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(4):643-646.
- Daikos GL, Cleary T, Rodriguez A, Fischl MA. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in patients with AIDS. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(4):394-398.
- DeVincenzo JP, Berning SE, Peloquin CA, Husson RN. Multidrug-resistant tuberculosis meningitis: clinical problems and concentrations of second-line antituberculous medications. *Ann Pharmacother*. 1999;33(11):1184-1188.
- Donald PR, Seifart HI. Cerebrospinal fluid concentrations of ethionamide in children with tuberculous meningitis. *J Pediatr*. 1989;115(3):483-486.
- Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, et al. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli. *Ann Intern Med*. 1992;117(3):184-190.
- Jacobs RF, Sunakorn P, Chotpitayasunonah T, Pope S, Kelleher K. Intensive short course chemotherapy for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(3):194-198.
- Kurbatova EV, Taylor A, Gammino VM, et al. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus projects. *Tuberc Edinb Scotl*. 2012;92:397-403.
- Nau R, Prange HW, Menck S, Kolenda H, Visser K, Seydel JK. Penetration of rifampicin into the cerebrospinal fluid of adults with uninflamed meninges. *J Antimicrob Chemother*. 1992;Jun;29(6):719-724.
- Padayatchi N, Bamber S, Dawood H, Bobat R. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in children in Durban, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(2):147-150.
- Patel VB, Padayatchi N, Bhigjee AI, et al. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in KwaZulu-Natal, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2004;38(6):851-856.
- Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(1):27-35.
- Steiner P, Portugaleza C. Tuberculous meningitis in children. A review of 25 cases observed between the years 1965 and 1970 at the Kings County Medical Center of Brooklyn with special reference to the problem of infection with primary drug-resistant strains of *M. tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis*. 1973; 107(1):22-29.

- Thwaites GE, Chau TT, Caws M, et al. Isoniazid resistance, mycobacterial genotype and outcome in Vietnamese adults with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(10):865-871.
- Tsona A, Metallidis S, Foroglou N, et al. Linezolid penetration into cerebrospinal fluid and brain tissue. *J Chemother.* 2010;22(1):17-19.
- Turett GS, Telzak EE, Torian LV, et al. Improved outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1995;21(5):1238-1244.

VIH

- Asch S, Knowles L, Rai A, Jones BE, Pogoda J, Barnes PF. Relationship of isoniazid resistance to human immunodeficiency virus infection in patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(5):1708-1710.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR.* 2000;49(9):185-189.
- Centers for Disease Control and Prevention. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis [online]. 2013. Disponible en: www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm Consultado el 1 de noviembre de 2015.
- de Kock L, Sy SK, Rosenkranz B, et al. Pharmacokinetics of para-aminosalicylic acid in HIV-uninfected and HIV-coinfected tuberculosis patients receiving antiretroviral therapy, managed for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(10):6242-6250.
- Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326(23):1514-1521.
- Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, et al. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli. *Ann Intern Med.* 1992;117(3): 184-190.
- Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, et al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 1992;117(3):177-183.
- *Micromedex® Healthcare Series* [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. Disponible en: www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Consultado el 1 de noviembre de 2015.
- Partners In Health. *The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis.* Boston: Partners in Health; 2003.
- Salomon N, Perlman DC, Friedmann P, Buchstein S, Kreiswirth BN, Mildvan D. Predictors and outcome of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1995;21(5):1245-1252.
- Sungkanuparph S, Eampokalap B, Chottanapund S, Thonyen S, Manosuthi W. Impact of drug-resistant tuberculosis on the survival of HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(3):325-330.
- Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6406-6412.
- Turett GS, Telzak EE, Torian LV, et al. Improved outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1995;21(5):1238-1244.
- Ungo JR, Jones D, Ashkin D, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(6, pt 1):1871-1876.
- Waisman JL, Palmero DJ, Alberti FA, Guemes Gurtubay JL, Francos JL, Negroni R. Improved prognosis in HIV/AIDS related multi-drug resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Medicina.* 2001;61(6):810-814.

DIABETES

- Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007;45(4):428-435.
- Bashar M, Alcabes P, Rom WN, et al. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chests Service, 1987-1997. *Chest* 2001;120(5):1514-1519.

- Chang JT, Dou HY, Yen CL, et.al. Effect of type 2 diabetes mellitus on the clinical severity and treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis: a potential role in the emergence of multidrug-resistance. *F Jormos Med Assoc.* 2011;110(6):372-381.
- Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(4):634-639.
- Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, et.al. Type 2 diabetes and multi-drug resistant tuberculosis. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(11-12):888-893.
- Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008;5(7):e152.
- Kang YA, Kim SY, Jo KVV, et.al. Impact of diabetes on treatment outcomes and long-term survival in multidrug-resistant tuberculosis. *Respiration.* 2013;86(6):472-478.
- Nijland HM, Ruslami R, Stalenhoef JE, et al. Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes. *Clin Infect Dis.* 2006;43(7):848-854.
- Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Smith B, et al. Mycobacterial clearance from sputum is delayed during the first phase of treatment in patients with diabetes. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(4):541-544.
- Shaikh MA, Singla R, Khan NB, Sharif NS, Saigh MO. Does diabetes alter the radiological presentation of pulmonary tuberculosis? *Saudi Med J.* 2003;24(3):278-281.
- Tang S, Tan S, Yao L, et.al. Risk factors for poor treatment outcomes in patients with MDR-TB and XDR-TB in China: retrospective multicenter investigation. *PLoS One.* 2013;8(12):e82943.
- Wang CS, Yang CJ, Chen HC, et al. Impact of type 2 diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary tuberculosis. *Epidemiol Infect.* 2009;137(2):203-210.

ENFERMEDAD HEPÁTICA

- 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.
- Marra F, Cox VC, FitzGerald JM, Moadebi S, Elwood RK. Successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis following drug-induced hepatic necrosis requiring liver transplant. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(7):905-909.
- *Micromedex® Healthcare Series* [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare.

FALLA RENAL

- 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.
- Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, et al, eds. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults. 4th edition.* Philadelphia: American College of Physicians; 1999:56.
- Balfour JA, Wiseman LR. Moxifloxacin. *Drugs.* 1999;57(3):363-374.
- Czock D, Husig-Linde C, Langhoff A, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin and levofloxacin in intensive care unit patients who have acute renal failure and undergo extended daily dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1263-1268.
- Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, Childs JM, Peloquin CA. The effect of hemodialysis on cycloserine, ethionamide, para-aminosalicylate, and clofazimine. *Chest.* 1999;116(4):984-990.
- *Micromedex® Healthcare Series* [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare.
- Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs.* 2002;62(15):2169-2183.
- Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis.* 2004;38(11):1538-1544.
- Stass H, Kubitzka D, Halabe A, Delesen H. Pharmacokinetics of moxifloxacin, a novel 8-methoxy-quinolone, in patients with renal dysfunction. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(3):232-237.

EMBARAZO

- 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.
- Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. *Clin Infect Dis*. 2005;40(11):1689-1692.
- Khan M, Pillay T, Moodley J, Ramjee A, Padayatchi N. Pregnancies complicated by multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infection in Durban, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(6):706-708.
- Lessnau KD, Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest*. 2003;123(3):953-956.
- Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(6):1336-1339.
- *Micromedex® Healthcare Series* [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare.
- Nitta AT, Milligan D. Management of four pregnant women with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1999;28(6):1298-1304.
- Palacios E, Dallman R, Munoz M, et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis*. 2009;48(10):1413-1419.
- Seaworth BJ. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(1):73-105.
- Shin S, Guerra D, Rich M, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):996-1003.
- Tabarsi P, Baghaei P, Mirsaeidi M, et al. Multi-drug resistant tuberculosis in pregnancy: need for more intensive treatment. *Infection*. 2007;35(6):477-8.
- Tabarsi P, Moradi A, Baghaei P, et al. Standardized second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(4):547-550.

TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

- Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2009;48(9):1276-1284.
- Bumacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2012;40(4):990-1013.
- Horne DJ, Narita M, Spitters CL, Parimi S, Dodson S, Limaye AP. Challenging issues in tuberculosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2013;57(10):1473-1482.
- Infectious Disease Community of Practice. American Society of Transplantation, Immunosuppressive drug interactions with anti-infective agents. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl. 10):164-166.
- Muñoz P, Rodrigue C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis*. 2005;40(4):581-587.
- Subramanian A, Dorman S, AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 4:S57-S62.



Monitoreo y manejo de casos

Colaboradoras de la 3.era edición: **ANN M. RAFTERY**, RN, PHN, MS Y **LISA TRUE**, RN, MS

Manejo de casos de TB farmacorresistente	198
Roles y responsabilidades	198
Inicio del tratamiento	200
Evaluación inicial	
Uso de herramientas para el manejo de casos	
Monitoreo durante el tratamiento	203
Monitoreo de la respuesta al tratamiento	
Evaluación del fracaso del tratamiento	
Monitoreo de la farmacotoxicidad	
Herramientas y estrategias de monitoreo	
Monitoreo después del tratamiento	212
Atención centrada en el paciente y aseguramiento de la adherencia al tratamiento	212
Terapia observada directamente	
Suministro del agente inyectable	
Educación del paciente	
Apoyo psicosocial	
Apoyo económico	
Uso de recursos legales	
Continuidad del cuidado médico	225
Hospitalización y planificación del alta	
Traslados entre jurisdicciones	
Manejo conjunto con proveedores de servicios médicos en el sector privado	
Pacientes encarcelados	
Control de infección	228
Manejo del suministro de medicamentos	232
Herramientas para el monitoreo y el manejo de casos	234
Herramienta 1: Farmacograma	
Herramienta 2: Lista de verificación para el monitoreo de la TB-MDR	
Herramienta 3: Hoja de flujo de bacteriología	
Herramienta 4: Hoja de flujo de laboratorio	
Herramienta 5: Hoja de flujo del examen de la vista	
Herramienta 6: Hoja de flujo del examen auditivo y vestibular	
Recursos y referencias	240

El monitoreo cercano de pacientes con TB farmacorresistente, utilizando un enfoque de manejo de casos, es un componente crítico del control eficaz de la TB.

Manejo de casos de la TB farmacorresistente

El manejo de casos es:

“Un proceso colaborativo que asesora, planifica, implementa, coordina, monitorea y evalúa las opciones y los servicios requeridos para cubrir con las necesidades de servicios humanos y la salud del cliente. Se caracteriza por su compromiso, comunicación y administración de recursos y promueve resultados e intervenciones rentables y de calidad”.
— *Commission for Case Manager Certification*

El objetivo del manejo de casos de tuberculosis (TB) es proporcionar cuidados centrados en el paciente para completar el tratamiento y para asegurarse de que se completen todas las actividades de salud pública relacionadas con la detención de la transmisión.

Se alienta a los departamentos de salud pública (es decir, en programas de control de la TB o enfermedades transmisibles) a asignarle a un empleado específico del departamento de salud (coordinador de caso) la responsabilidad principal para garantizar que el paciente reciba información sobre TB farmacorresistente, que la terapia sea continua y que los contactos sean examinados. Algunas responsabilidades específicas podrían asignarse a otras personas.

Roles y responsabilidades

Brindar cuidados a los pacientes con TB farmacorresistente es un esfuerzo de equipo y podría involucrarse una variedad de personal y miembros de la comunidad. Es muy importante que los roles y las responsabilidades estén claramente limitados y comprendidos y que se mantengan líneas eficaces de comunicación. Las obligaciones y las responsabilidades podrían cambiar a lo largo del cuidado, ya que las necesidades de los pacientes cambian.

Coordinador de caso

El coordinador de caso administra los cuidados proporcionados por los médicos tratantes, especialistas y otros cuidadores, como trabajadores comunitarios, trabajadores de terapia observada directamente (DOT), trabajadores sociales, enfermeras de centros correccionales, enfermeras escolares e investigadores de contacto. El coordinador de caso tiene la responsabilidad principal de lo siguiente:

- establecer una relación de confianza con el paciente,
- educar al paciente y a las personas cercanas sobre la TB farmacorresistente y su tratamiento,

- desarrollar un plan de manejo de casos personalizado,
- garantizar que el paciente cumpla y complete el tratamiento mediante DOT,
- garantizar la derivación del paciente a servicios de soporte adecuados,
- garantizar que las personas en contacto con el paciente sean identificadas, ubicadas, priorizadas, evaluadas y tratadas, según sea necesario,
- asegurarse de evaluar regularmente la respuesta a la terapia; si la respuesta no es de acuerdo a los resultados esperados, debe asegurarse de informar al médico tratante,
- monitorear los efectos adversos del tratamiento y notificar al médico tratante si se presentan.

Según la pericia, los recursos y la infraestructura de la clínica o el proveedor médico que administra el cuidado real del paciente, el coordinador de caso podría tener otros roles y responsabilidades. Cuando se obtienen cuidados clínicos primarios a través de un proveedor privado o cuando los pacientes están hospitalizados o encarcelados, el coordinador de caso podría tomar el rol de enlace o coordinador de cuidados. Además de las responsabilidades mencionadas anteriormente, el coordinador de caso:

- Facilita el intercambio de información entre la familia, los proveedores médicos, los laboratorios, las farmacias, las compañías de seguro y la infraestructura de salud pública.
- Construye relaciones entre todos estos sistemas para alcanzar los mejores resultados para el paciente.
- Se asegura de que se ha consultado con un experto y brinda derivación de consulta, según sea necesario.
- Ofrece capacitación, educación y recursos para el personal que proporcionará cuidados al paciente.

Médico tratante

El médico tratante ofrece cuidados médicos directos al paciente. Dadas las toxicidades de los medicamentos de segunda línea y la importancia de garantizar una respuesta al tratamiento, se recomienda que el médico tratante evalúe al paciente con TB-MDR multifarmacorresistente regularmente. Consulte la sección: **Monitoreo de la respuesta al tratamiento**.

Quando el médico tratante no es parte del equipo de salud pública (Ej.: práctica privada o en comunidad), es esencial establecer una conexión con el departamento de salud pública para la generación de informes de caso, el manejo de casos y el suministro de DOT.

Trabajador de DOT

El rol del trabajador de DOT para pacientes con TB farmacorresistente es similar al de los pacientes con TB pansusceptible. Sin embargo, debido a la gran cantidad de píldoras y a la toxicidad de medicamentos de segunda línea necesarios, el trabajador de DOT necesitará una capacitación adicional para familiarizarse con las estrategias y los efectos secundarios esperados para respaldar al paciente en la toma de medicamentos. En general, el trabajador de DOT es responsable de:

- observar que el paciente tome las píldoras,
- verificar los efectos secundarios,
- proteger la confidencialidad,

- documentar la visita,
- comunicarse con el coordinador de caso e informar al médico regular e inmediatamente sobre los síntomas de efectos secundarios graves,
- otras obligaciones, incluido ayudar a los pacientes a cumplir con las citas, proveer educación y ofrecer incentivos y facilitadores.

El trabajador de DOT podría ser la primera persona en identificar un cambio en la condición del paciente o el desarrollo de una reacción adversa. Los proveedores de DOT suelen desarrollar relaciones fuertes con los pacientes con TB-MDR porque los ven diariamente y proporcionan aliento y apoyo continuo.

Personal de la clínica

Las enfermeras y demás personal en la clínica para TB o la clínica ambulatoria podrían participar en el suministro de DOT, inyecciones intramusculares y evaluaciones, así como alertar al coordinador de caso y al médico tratante sobre síntomas de efectos secundarios graves.

Otros miembros del personal

Otros miembros del personal del departamento de salud, como investigadores de contacto, trabajadores sociales y trabajadores de salud comunitaria, podrían tener roles importantes en el manejo y el soporte de pacientes con TB farmacorresistente. Esto incluiría alertar al coordinador de caso o al médico tratante sobre los síntomas de efectos secundarios que experimente el paciente. Adicionalmente, el personal en otras organizaciones o fuera del departamento de salud podría tener un rol en el apoyo y/o la atención al paciente durante el tratamiento.

Inicio del tratamiento

Evaluación inicial

La importante tarea de manejo del caso y monitoreo del paciente con TB farmacorresistente comienza con una evaluación inicial organizada e integral. El objetivo de la evaluación inicial es identificar aquellos pacientes con un mayor riesgo de sufrir efectos adversos y establecer un punto inicial para el monitoreo.

Antecedentes médicos y evaluación física

- Información demográfica (nombre, dirección, fecha de nacimiento, raza y grupo étnico, etc.).
- Antecedentes médicos previos (que incluyen alergias, estado de VIH u otras condiciones que comprometen el sistema inmune, diabetes mellitus, hipertensión, insuficiencia renal crónica o aguda, enfermedad hepática crónica o aguda, antecedentes psiquiátricos, enfermedad tiroidea, dependencia del alcohol o de las drogas, embarazo, epilepsia crónica o trastorno convulsivo, y otras condiciones que causan complicaciones, así como los medicamentos que se toman para esas condiciones).
- Historial completo de TB, incluidos tratamientos previos (medicamentos antituberculosos, duración y fechas en que se tomaron, así como la ubicación donde se administró el tratamiento), síntomas de TB y fecha de aparición, cirugías y complicaciones; podría resultar útil documentar el tratamiento con medicamentos previo en la **Herramienta 1: Farmacograma**.
- Antecedentes sociales, incluidos: país de nacimiento, estilo de vida y hábitos, familia local y red de apoyo social, empleo, antecedentes de vivienda, viajes, así como antecedentes de abuso de sustancias, migración y encarcelación.

- Revisión de los sistemas.
- Examen físico determinado.
- Peso y altura para evaluar el estado nutricional y calcular el índice de masa corporal y el peso corporal magro.
- Caso fuente e información de contacto, incluidos antecedentes de encarcelación, residencias anteriores, contactos del hogar y visitantes.

Exámenes iniciales

- Los **exámenes de laboratorio** deben incluir la prueba de VIH, BHC, TSH, prueba de embarazo en mujeres en edad reproductiva y un panel metabólico integral (obtener eliminación de la creatinina de 24 horas para descartar cualquier elevación de creatinina o cuestión de insuficiencia renal). **Herramienta 4:** La **Hoja de flujo de laboratorio** podría resultar útil para resumir resultados de análisis de sangre que se evaluarán al inicio y durante todo el tratamiento.
- **Debe evaluarse la audición, la visión** (agudeza y color) **y la función vestibular** inicial y documentar los resultados. **Herramienta 5: Hoja de flujo del examen de la vista** y **Herramienta 6: Hoja de flujo del examen auditivo y vestibular** podrían resultar útiles para realizar un seguimiento de estos resultados de monitoreo serial.
- Debe tomarse una **radiografía** antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda la vista posteroanterior (PA) (y lateral en niños) del tórax para enfermedades pulmonares. En algunas instancias, puede resultar útil obtener vistas adicionales o tomografías computarizadas.
- **Espujo para prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT), baciloscopia, cultivo y pruebas de farmacossusceptibilidad:** Al comenzar el tratamiento, obtenga 3 muestras de espujo para cultivo y baciloscopia. Nota: En un paciente que comenzó con un esquema para TB estándar (RIPE) durante 4 semanas o más, antes de comenzar un esquema para TB-MDR, y para el que el aislado inicial no demostraba ser resistente a **todos** los medicamentos de primera línea al inicio, solicite una repetición de pruebas de susceptibilidad de un cultivo para TB positivo posterior obtenido cerca del inicio del esquema para la TB-MDR. Esto ayudará a garantizar que no se desarrolló ninguna resistencia adicional durante el período inicial de la terapia. **Herramienta 3:** La **Hoja de flujo de bacteriología** podría resultar útil para resumir la microbiología importante, pruebas moleculares y resultados de las pruebas de susceptibilidad.
- **Pruebas moleculares rápidas para la identificación de la farmacossistencia.** Si todavía no se obtuvieron (y los resultados de las pruebas de susceptibilidad convencionales todavía están pendientes), todos los pacientes con sospecha clínica de TB pulmonar activa farmacossistente deben enviar una muestra de espujo para realizar el Xpert MTB/RIF u otros NAAT que evalúen la resistencia a la rifampicina (RIF) o a la isoniacida (INH).
- **Electrocardiograma (ECG):** Se recomienda un ECG al inicio en pacientes que tomarán bedaquilina (BDQ). Si dichos pacientes tienen prolongación de QT conocida, hipocalcemia (bajos niveles de potasio) o se están considerando para otros medicamentos que prolongan el intervalo QT (Ej.: moxifloxacina [MFX] o clofazimina [CFZ]), también debe realizarse una consulta cardiológica.
- **Evaluación psicosocial:** Evalúe las condiciones sociales y de salud mental existentes que podrían afectar el tratamiento. Consulte la sección: **Apoyo psicológico.**

Educación inicial del paciente

Muchas personas solo podrán procesar una pequeña cantidad de información durante el diagnóstico y el período inicial de tratamiento. Una educación y un apoyo constantes ayudarán a los pacientes y sus familias a anticipar toxicidades y a tolerar inconvenientes durante el largo transcurso del tratamiento.

La primera fase del tratamiento probablemente sea bastante intensiva, ya que es posible que el paciente esté muy enfermo, en aislamiento por infecciones de las vías respiratorias y que deba enfrentarse a muchos medicamentos tóxicos. Si el idioma principal del paciente no es inglés, identifique y asegúrese de tener un intérprete capacitado para asistirle en darle de esta educación inicial del paciente:

- **Evalúe la comprensión del paciente** del diagnóstico y el plan de tratamiento.
- **Involucre a la familia** o personas cercanas cuando brinde la educación inicial del paciente.
- **Simplifique la información** con un enfoque en lo siguiente: obtener un compromiso mutuo para el plan de manejo de casos; minimizar la transmisión; obtener información sobre los contactos; y explicar los requisitos legales.

Ayude al paciente a comprender lo siguiente:

- Es posible que se sienta peor antes de sentirse mejor.
- Los **síntomas de toxicidad disminuirán con el transcurso del tiempo** a medida que el cuerpo del paciente se ajuste al tratamiento.
- **Se pueden tomar medidas para minimizar los efectos secundarios** si se presentan y cuando se presentan.
- A largo plazo, el **tratamiento curará la enfermedad**, salvará la vida del paciente y prevendrá la transmisión a sus seres queridos.

Uso de herramientas para el manejo de casos

Farmacograma, lista de verificación para el monitoreo de TB-MDR y plan de manejo de casos

El coordinador de caso debe desarrollar un plan de manejo de casos individualizado según el esquema de tratamiento del paciente, las comorbilidades y la evaluación psicosocial. El formato del plan podría variar entre departamentos de salud, según sus procesos de registro de datos. Herramientas especializadas, como el **farmacograma** y la **lista de verificación para el monitoreo de TB-MDR**, pueden ser parte del plan de manejo de casos para organizar datos relacionados con el tratamiento previo, la evaluación y otros eventos notables de forma concisa y resumida.

El **farmacograma** es una herramienta de manejo de casos importante para controlar el progreso del paciente mediante el tratamiento de la TB. El **farmacograma**:

- Documenta el tratamiento con medicamentos anterior y actual, los pesos, la microbiología, incluidos resultados moleculares, resultados de las pruebas de susceptibilidad y radiología, y otra información importante en un formato resumido y fácil de leer.
- Consulte la **Herramienta 1: Farmacograma**.

La TB farmacorresistente, en particular la TB-MDR, requiere mucha atención a la respuesta del paciente al tratamiento, así como el rápido alivio de eventos adversos que puedan surgir. Una lista de verificación de monitoreo puede ayudar al coordinador de caso a mantener un seguimiento de los diferentes exámenes requeridos a medida que el paciente avanza en el tratamiento. La **lista de verificación para el monitoreo de TB-MDR** individualizado:

- Delinea eventos de monitoreo importantes que deberían ocurrir a lo largo del tratamiento para evaluar la respuesta clínica al tratamiento, así como la toxicidad, según el esquema de medicamentos del paciente y las comorbilidades subyacentes.
- Asegura que no se descuiden ninguno de los elementos del plan de cuidado y éstos puedan revisarse con los pacientes para anticipar eventos futuros.
- Consulte la **Herramienta 2: Lista de verificación para el monitoreo de la TB-MDR**, para obtener una muestra de cómo puede personalizarse esta lista de verificación para cada paciente.

Utilice un enfoque sistemático para el monitoreo.

Monitoreo durante el tratamiento

Los pacientes con TB farmacorresistente requerirán un monitoreo regular durante todo el tratamiento para documentar la conversión de cultivos de esputo y para controlar el desarrollo de toxicidades. También se debe monitorear a los pacientes de cerca para detectar signos de fracaso del tratamiento. El coordinador de caso es responsable de asegurar que se realice todo el monitoreo necesario para la respuesta clínica y la toxicidad y de que los resultados anormales se notifiquen al médico tratante. Consulte el **Capítulo 9, Reacciones adversas**.

Monitoreo de la respuesta al tratamiento

El monitoreo de la respuesta al tratamiento se realiza a través de la evaluación regular de los resultados microbiológicos, los síntomas, el peso y las radiografías y otros estudios de detección por imágenes.

TABLA 1.

Actividades para el monitoreo de la respuesta al tratamiento para la TB-MDR

Adaptado de: *Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis*, 2014

Evaluación del monitoreo	Frecuencia recomendada
Evaluación del médico	<p>Durante la fase intensiva: Todos los días durante las primeras semanas si está hospitalizado y, al menos, cada semana como paciente ambulatorio, hasta que tolere bien el tratamiento.</p> <p>Una vez que esté estable, se controla al paciente dos veces al mes o una vez por mes.</p> <p>Durante la fase de continuación: Evaluaciones mensuales, a menos que haya una necesidad médica de ver al paciente con mayor frecuencia. El proveedor de DOT ve al paciente diariamente entre consultas y detecta cualquier inquietud al coordinador de caso y al médico.</p>
Tolerancia y adherencia al tratamiento	Diariamente en cada encuentro de DOT por el trabajador de DOT.
Cultivo y baciloscopia de esputo	Obtenga 3 muestras de esputo al inicio del tratamiento y cada 2 semanas hasta la conversión de la baciloscopia, seguido de 2-3 muestras de esputo por mes hasta la conversión del cultivo y, luego, al menos una muestra de esputo mensualmente durante todo el tratamiento.
Peso	Al inicio del tratamiento, semanalmente hasta que esté estable y, luego, mensualmente durante todo el tratamiento.
Altura	Al inicio del tratamiento en todos los casos (para poder evaluar el peso corporal magro o el índice de masa corporal); mensualmente en el caso de los niños (para evaluar el crecimiento).
Pruebas de farmacosisceptibilidad	Al inicio, para medicamentos antituberculosos de primera y segunda línea. Repita las pruebas de susceptibilidad en pacientes que mantengan el cultivo positivo en el tercer mes o que lo reiertan después del cuarto mes (consulte el Capítulo 2, Diagnóstico para obtener más información sobre las pruebas de susceptibilidad).
Radiografía de tórax	Al inicio, cada 3 a 6 meses durante el tratamiento y al finalizar el tratamiento.

Microbiología

El monitoreo de la respuesta microbiológica al tratamiento de la TB es esencial en pacientes adultos con enfermedad pulmonar. Incluso en pacientes con tuberculosis farmacosisceptible, la pronta conversión del cultivo a negativo es una corroboración y permite el uso de una terapia de la TB a corto plazo. Para pacientes con TB farmacorresistente, es mucho más importante monitorear el esputo para determinar baciloscopia y cultivos positivos.

- La mayoría de los pacientes con TB-MDR que cumplen con un esquema eficaz convertirán los cultivos a negativo en un plazo de 3 meses. Los pacientes con medicamentos menos efectivos en sus esquemas de tratamiento (Ej.: pacientes con TB XDR) se convertirán más lentamente.
- Al comenzar el tratamiento, obtenga 3 muestras de esputo para cultivo y baciloscopia. Las muestras de esputo deben tomarse, al menos, con 8 horas de diferencia. Al menos una muestra debe ser una muestra tomada temprano a la mañana. Algunos pacientes podrán producir muestras de mayor calidad si se toman todas a primera hora de la mañana. Considere la supervisión de las tomas o la inducción del esputo.

- Repita una toma de esputo cada 2 semanas hasta la conversión de la baciloscopía.
- Una vez que las baciloscopías se vuelven negativas, continúe recolectando de 2 a 3 muestras de esputo mensualmente hasta que los cultivos de TB se vuelvan negativos.
- Una vez que el cultivo se haya convertido en forma constante a negativo, obtenga **al menos una** muestra de esputo para cultivo y baciloscopía **mensualmente** durante todo el transcurso restante del tratamiento y con mayor frecuencia si se indica. Mantenga un registro de estos resultados de cultivo y baciloscopía utilizando herramientas como la **Herramienta 1: Farmacograma** y la **Herramienta 3: Hoja de flujo de bacteriología**.
- Siempre que se esté recolectando esputo, brinde la atención adecuada al control de infección. Recolecte esputo en un entorno en exteriores o un área de aislamiento seguro. **Si el paciente no puede expectorar espontáneamente el esputo, realice una inducción de esputo con solución salina hipertónica en un entorno diseñado adecuadamente.**
- La toma del cultivo en serie en niños puede ser difícil. Para obtener información sobre los mejores métodos para recolectar muestras para baciloscopía y cultivo en niños, consulte el **Capítulo 6, Pediatría**.
- Obtenga esputo para cultivo y baciloscopía al finalizar el tratamiento.
- Una actividad importante del coordinador de caso es la coordinación de la evaluación microbiológica para los cultivos del paciente. Las muestras deben ser de buena calidad y con un volumen de al menos 5 a 10 ml. Envíe las muestras a los laboratorios adecuados de referencia, solicite pruebas de detección específicas de farmacorresistencia y comunique los resultados lo antes posible al médico tratante.
- Aquellos pacientes cuyo esputo todavía obtenga un cultivo positivo después de 3 meses de tratamiento deben reevaluarse completamente, incluida la repetición de las pruebas de susceptibilidad por la posibilidad de un mayor desarrollo de resistencia. Se considera que la terapia ha fracasado en el paciente cuando los cultivos de esputo siguen siendo positivos después de 4 meses de tratamiento. Consulte la sección: **Evaluación del fracaso del tratamiento**.

TB extrapulmonar

El monitoreo microbiológico de la enfermedad **extrapulmonar** es más difícil, y no suelen indicarse biopsias o aspirados en serie. Sin embargo, si el paciente no está respondiendo al tratamiento, o si existe cualquier motivo para sospechar que el tratamiento está fracasando, considere seriamente repetir la toma de muestras.

Síntomas

“Los síntomas clásicos de TB (tos, producción de esputo, fiebre y pérdida de peso) generalmente mejoran en el término de las primeras semanas de tratamiento”.

—WHO Companion Handbook

- Al principio del transcurso del tratamiento, evalúe los síntomas de TB semanalmente y, luego, mensualmente durante todo el tratamiento en adelante.
- Documente la resolución de los síntomas que se presentaron en el diagnóstico.
- Los pacientes con síntomas crónicos y progresivos, como tos, fiebre, dolor en el pecho y pérdida de peso, con frecuencia notarán una mejora o la resolución de estos síntomas algunas semanas después de comenzar el tratamiento eficaz.

Síntomas sistémicos

- Evalúe y monitoree mejoras en los siguientes síntomas comúnmente informados en pacientes con TB: **fiebre, pérdida de apetito, dolor y cansancio.**
- Monitoree síntomas de TB específicos del sitio y documente los cambios desde los hallazgos al inicio; por ejemplo, el dolor de cabeza, los vómitos y los cambios neurológicos se observan con la enfermedad del sistema nervioso central (SNC).
- Realice pruebas de detección de los síntomas de condiciones comórbidas, especialmente diabetes y VIH.
 - Si bien la reconstitución inmune inicial puede exacerbar la TB, la salud a largo plazo del paciente y la capacidad de **curar** la TB depende del éxito del tratamiento del VIH.
 - El VIH, la diabetes mellitus y otros síndromes diarreicos y de mala absorción afectan la absorción del medicamento y podrían perjudicar el tratamiento de la TB. El resultado podría ser fracaso del tratamiento, amplificación de la farmacorresistencia o aumento del riesgo de recaída. Si un paciente está en riesgo de mala absorción, monitoree si presenta diarrea y otros cambios de los síntomas. Para obtener más información, consulte el **Capítulo 7, Comorbilidades y situaciones especiales.**

Síntomas respiratorios

Establezca una rutina para monitorear la tos de los pacientes, su estado respiratorio y producción de esputo. La mayoría de los síntomas respiratorios de los pacientes con TB-MDR mejoran en las primeras semanas del tratamiento adecuado de la TB-MDR.

Estudie la falta de mejora o el retorno de síntomas respiratorios después de una mejora inicial. Considere todas estas posibilidades:

- **otro proceso o infección respiratoria** (Ej.: tumor maligno).
- **falta de adherencia a la terapia o no alcanzar las concentraciones terapéuticas.**
- **¿fracaso del tratamiento de la TB? Si se sospecha que ha fracasado:**
 - Repita cultivos y pruebas de susceptibilidad, incluidos diagnósticos moleculares rápidos para resistencia adquirida adicional.
 - Considere un cambio de esquema (**nunca añada un solo medicamento a un esquema de tratamiento que no está resultando**).
- **Interprete los síntomas respiratorios en el contexto de todo el panorama clínico:** curva de fiebre, aumento de peso, otros síntomas sistémicos, comorbilidades y respuesta microbiológica al tratamiento.

Peso

Muchos pacientes con TB sufren desnutrición. Esta es especialmente pronunciada en pacientes que han desarrollado una enfermedad farmacorresistente después de años de fracasos de tratamiento o que han tenido extensas demoras en el diagnóstico. El peso y el estado nutricional son marcadores importantes para el estado de la enfermedad: solucionarlos es un aspecto importante de la terapia.

- Verifique el peso semanalmente hasta estabilizar el aumento de peso y, luego, mensualmente durante todo el transcurso del tratamiento y el seguimiento.
- Puede calcularse el peso corporal magro en personas obesas para ajustar la dosis del medicamento. El índice de masa corporal puede calcularse en pacientes con bajo peso para evaluar el estado nutricional.

- Ocasionalmente, los pacientes perderán peso mientras están en tratamiento debido a los efectos secundarios; monitoree a los pacientes exhaustivamente para garantizar que no se presenten otros signos de fracaso del tratamiento e investigue la causa probable.
- Los niños muy pequeños con TB farmacorresistente podrían requerir un monitoreo de peso más frecuente, así como un monitoreo de otros índices de crecimiento y desarrollo.

NOTA: Es posible que deban ajustarse las dosis de medicamentos cuando cambia el peso, en particular, en niños pequeños y pacientes que han sostenido una pérdida de peso considerable antes del diagnóstico.

Soporte nutricional y uso de complementos

- Maximice la nutrición en pacientes con desnutrición.
 - Ofrezca a los pacientes hospitalizados alimentos flexibles a elección, solicite consultas dietarias y ofrezca complementos dietarios.
 - Algunos pacientes se sienten mejor y obtienen un mayor beneficio nutricional con comidas pequeñas y frecuentes a lo largo del día.
 - Ocasionalmente, se requiere alimentación intravenosa para administrar complementos y, con poca frecuencia, se usa la nutrición parenteral (en especial antes de una cirugía para mejorar la recuperación posoperatoria).
- Personalice el manejo de pacientes ambulatorios según el estado nutricional del paciente. Algunos pacientes solo requerirán el monitoreo del peso, y otros requerirán registros de la alimentación, análisis de laboratorio nutricional regulares y consultas de nutrición continuas.
- Considere las diferencias culturales y solicite comidas a las que el paciente está acostumbrado.
- Algunos complementos alimentarios (como Ensure y complejos multivitamínicos) interfieren con la absorción de fluoroquinolonas y deben ofrecerse al menos 2 horas antes o después del medicamento.
- Derive a los pacientes con comorbilidades afectadas por la ingesta nutricional (como diabetes) a una consulta nutricional.

Radiografía

La respuesta radiográfica al tratamiento de la TB es más lenta que las respuestas clínicas y microbiológicas.

Obtenga radiografías de tórax de rutina:

- Cada 3 a 6 meses durante el tratamiento.
- Al finalizar la terapia.
- 6, 12 y 24 meses después de completar el tratamiento o como se indique clínicamente.

A veces, se obtienen radiografías adicionales cuando el paciente tiene una descompensación clínica o comorbilidades. Las tomografías computarizadas y las vistas especiales (lordótica o bilateral oblicua) podrían ser útiles para casos individuales.

En particular, las tomografías computarizadas deben obtenerse para asistir en la evaluación del diagnóstico diferencial o cuando se requiere una evaluación más precisa del alcance de la enfermedad para cirugía, duración del tratamiento o cambios inexplicables en la radiografía de tórax.

Las tomografías computarizadas podrían ser particularmente útiles para el seguimiento de la enfermedad del mediastino y nódulo linfático, así como también para los cambios importantes en la pleura y parénquima. Una tomografía computarizada al finalizar el tratamiento es útil en casos muy complejos con el fin de obtener una referencia para futuros seguimientos. Las radiografías (placa simple, tomografía computarizada o imagen de resonancia magnética [MRI]) son particularmente útiles en el monitoreo de la respuesta al tratamiento de los pacientes cuya enfermedad no puede seguirse microbiológicamente:

- **lesiones intracraneales,**
- **abscesos,**
- **enfermedad ósea,**
- **enfermedad pleural,**
- **nódulos linfáticos internos.**

Evaluación del fracaso del tratamiento

Se considera que la terapia ha fracasado en el paciente cuando los cultivos de esputo siguen siendo positivos después de 4 meses de tratamiento.

Cuando la positividad de una baciloscopía o un cultivo persiste o recurre, trate y considere:

- la adherencia a la terapia,
- el cálculo y la administración precisos de la dosis,
- la absorción de los medicamentos,
- la adecuación del esquema de medicamentos,
- el desarrollo de resistencia adquirida,
- los síntomas constitucionales y respiratorios,
- los hallazgos radiográficos,
- la posible mala penetración de los medicamentos en un área localizada (Ej.: empiema, cavitación con pared engrosada en un pulmón con mala circulación),
- la presencia de condiciones que podrían demorar la conversión del cultivo (Ej.: diabetes sin controlar, mala absorción, enfermedad extensa).

Monitoreo de la farmacotoxicidad

Las pruebas de detección de farmacotoxicidad y efectos adversos son una parte importante del tratamiento de la TB-MDR. Se precisa un monitoreo cercano para asegurarse de que se responde a los efectos secundarios oportunamente, en particular, cuando el tratamiento se inicia en un entorno ambulatorio.

Principios generales

- **Asesore a cada paciente** al comienzo de cualquier terapia de la TB para anticipar toxicidades.
 - Incluso los pacientes que toman monoterapia con INH frecuentemente se sienten mal durante las primeras semanas de terapia. Si los pacientes no se anticipan a esta reacción y no se les asegura que mejorará, podrían interrumpir la terapia.
 - Monitoree a los pacientes para detectar toxicidades generales y toxicidades específicas del medicamento en cada visita de cuidados de la salud (incluido durante encuentros de la DOT). Consulte la **Herramienta 2: Lista de verificación para el monitoreo de TB-MDR**.
 - Los pacientes con TB farmacorresistente podrían experimentar más toxicidad que los pacientes tratados por enfermedad farmacosusceptible. La mayoría de los medicamentos antituberculosos de segunda línea están asociados con efectos secundarios considerables.
- Tome medidas para minimizar la toxicidad y para ayudar a los pacientes a tolerar la toxicidad, en lugar de abandonar el medicamento en el esquema. En muchos casos, no hay medicamentos alternativos para reemplazo.
- Un **medicamento adicional complementario** puede resultar útil para tratar algunos efectos secundarios comunes.
- También deben considerarse **enfoques no farmacéuticos**. Algunos ejemplos podrían incluir:
 - **Cambiar el horario de la dosis** para minimizar la toxicidad (Ej.: dosis a la hora de dormir).
 - **Dosificar algunos medicamentos con las comidas** (que el paciente intente con diferentes alimentos para encontrar algo aceptable).
 - Las **técnicas de relajación** a veces pueden resultar útiles.
- Consulte el **Capítulo 9, Reacciones adversas**, para obtener enfoques para tratar eventos adversos comunes.

NOTA: Si bien la mayoría de los medicamentos pueden continuarse en forma segura, en general, un paciente que sufre una **toxicidad vestibular** por un **aminoglucósido** o **capreomicina (CM)** no debería recibir esos medicamentos en el futuro.

Monitoreo de toxicidad de rutina

Las pruebas de detección son necesarias para advertir los efectos adversos que no son aparentes mediante un examen físico o la observación del paciente. En el caso de pacientes con TB-MDR o TB-XDR, el monitoreo de rutina por farmacotoxicidad frecuentemente incluye lo siguiente:

- **Detección de supresión de médula ósea:** Biometrías completas en forma intermitente según se indique clínicamente; mensualmente en pacientes que toman **linezolid (LZD)**.

- **Monitoreo de la función renal:** Creatinina, al menos, mensualmente para pacientes que reciben **aminoglucósidos** o **CM**.
 - La eliminación de la creatinina inicial debe documentarse en personas con creatinina sérica superior a lo esperado o si surge cualquier inquietud. (Consulte el **Capítulo 5, Comorbilidades y situaciones especiales, Falla renal, Tabla 1**, para cálculos de eliminación de la creatinina).
 - Calcule la eliminación de la creatinina especialmente en pacientes con bajo peso corporal, edad avanzada y aquellos con diabetes.
- **Monitoreo de la función hepática:** Las pruebas de función hepática (LFT) deben realizarse mensualmente (AST, ALT, bilirrubina total) en pacientes que toman **pirazinamida (PZA), etionamida (ETA) o paraaminosalicilato (PAS)**.
- **Monitoreo de electrolitos séricos:** Potasio, calcio y magnesio mensualmente en pacientes que toman **CM** y **aminoglucósidos**.
- **Detección de hipotiroidismo:** Función de la tiroides (TSH) cada 3 meses en pacientes que reciben **ETA** o **PAS**.
 - Monitoree antes la TSH si se presentan síntomas de hipotiroidismo o si la prueba inicial de la tiroides muestra anomalías.
 - Utilice reemplazo de la tiroides si se documenta hipotiroidismo.
- **Detección de pérdida de la audición y vestibulopatía.** Evalúe la audiometría y la función vestibular mensualmente en pacientes que reciben **aminoglucósidos** o **CM**. Consulte la **Herramienta 6: Hoja de flujo del examen auditivo y vestibular** para obtener una herramienta de muestra que puede utilizarse para evaluar la función vestibular y mantener un seguimiento de los resultados de las pruebas de detección vestibular y del audiograma mensualmente. Debe informar oportunamente cualquier cambio en la audición o la función vestibular desde el inicio al médico tratante, y el paciente debe derivarse para una mayor evaluación. Algunas secuelas de la ototoxicidad pueden ser permanentes (pérdida de la audición, vértigo y atúfenos). La identificación temprana y la derivación son importantes para permitir la modificación adecuada del esquema de medicamento para limitar o evitar estos resultados. Consulte el **Capítulo 9, Reacciones adversas**, para obtener información sobre el manejo de la ototoxicidad.
- **Detección de cambios en la visión:** Realice pruebas de detección mensualmente para controlar la agudeza visual y la discriminación de color en pacientes que toman **etambutol (EMB), LZD, y CFZ**. Derive al paciente para una mayor evaluación si advierte cambios en la visión (agudeza o color) o si presenta dolor en los ojos. Consulte la **Herramienta 5: Hoja de flujo del examen de la vista** para realizar un seguimiento mensual de los resultados de las pruebas de detección de agudeza visual y visión de color. Observe si hay presencia de uveítis en pacientes que utilizan **rifabutin (RFB)**.
- **ECG**, al menos, después de 2, 12 y 24 semanas de tratamiento para pacientes que toman **BDQ** o semanalmente si la **BDQ** se combina con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.
- **Detección de neuropatía periférica:** Monitoree la presencia de neuropatía periférica mensualmente mientras el paciente reciba **LZD** y según la recomendación clínica para pacientes que reciban fluoroquinolonas (o altas dosis de INH).
- **Detección de depresión, agitación y psicosis:** Monitoree la depresión y los cambios de humor (incluyendo la agitación) mensualmente en pacientes que toman **cicloserina (CS)**. Las toxicidades más comunes asociadas con CS son la depresión, la psicosis y los pensamientos suicidas. El uso de herramientas estandarizadas para la evaluación y documentación de síntomas de salud mental son de mucha ayuda. También es importante educar a los miembros de la familia respecto de notificar al coordinador de caso o al médico si advierten cualquier cambio en el humor del paciente, ya que posiblemente el paciente no advierta estos efectos adversos. Consulte **Recursos** al final de este capítulo para obtener ejemplos de las herramientas de detección.

Consulte la **Herramienta 2: Lista de verificación para el monitoreo de la TB-MDR** y el **Capítulo 5, Fichas técnicas de los medicamentos**.

Interacciones con los medicamentos

Muchos medicamentos interfieren con la terapia de la TB o contribuyen a la toxicidad.

- Monitoree a los pacientes con respecto a cualquier nuevo medicamento que hayan iniciado. Esto debería incluir terapias sin prescripción médica, como:
 - suplementos de vitaminas/minerales,
 - antiácidos,
 - medicamentos tradicionales, remedios caseros y complementos “alternativos” o herbales.

Monitoreo terapéutico de medicamentos

El coordinador de caso frecuentemente también coordina la toma y el transporte de muestras de sangre para el monitoreo terapéutico de medicamentos. Existen pocos laboratorios de referencia que realicen estos niveles, y hay factores, como costos y estado del seguro del paciente, que requieren los conocimientos del coordinador de caso. Para obtener detalles sobre los tiempos de las extracciones de sangre, procesamientos y envíos de muestras, consulte en el **Capítulo 3, Laboratorio**, la sección **Monitoreo terapéutico de medicamentos**.

Situaciones en las que comúnmente se utilizan concentraciones séricas de medicamentos:

- En pacientes con **insuficiencia renal** conocida.
 - Concentraciones de **aminoglucósidos**: por lo general, las concentraciones mínimas objetivo del medicamento son <5 mcg/ml en los pacientes. (Con la dosificación de una vez por día utilizada para el tratamiento de TB, esto no suele ser un problema para pacientes con una función renal razonablemente normal. Algunos expertos monitorean en forma rutinaria las concentraciones máximas de aminoglucósidos en todos los pacientes).
 - Concentraciones de **EMB** (cuando podría ser necesario utilizar este medicamento en pacientes con una disfunción renal considerable).
- Cuando se utilizan **medicamentos de segunda línea con una ventana terapéutica estrecha** para alcanzar una toxicidad mínima y una concentración objetivo.
 - Las concentraciones de **CS**, en particular, al inicio del transcurso del tratamiento, puede ayudar al médico a determinar la dosis adecuada, minimizar las reacciones adversas del SNC y evitar actividad convulsiva. Las concentraciones objetivo son idealmente de entre 20–30 mcg/ml (debajo de 35 mcg/ml para ayudar a evitar efectos secundarios del SNC). El inicio de la dosis puede realizarse de manera “escalonada”; consulte el **Capítulo 4, Tratamiento**, sección sobre **Dosis escalonada (incremento gradual de las dosis)**.
 - Es posible que algunos expertos también verifiquen en forma rutinaria los niveles de **etionamida** y **PAS**.
- Cuando hay pocos medicamentos efectivos disponibles para incluir en el esquema, para optimizar el efecto de los medicamentos disponibles.
- En pacientes con condiciones comórbidas en las que podría conocerse o sospecharse una mala absorción o cuando un paciente no demuestra una respuesta clínica al tratamiento (es decir, mantiene un cultivo positivo a pesar del esquema de medicamentos adecuado, las dosis y DOT).
- Cuando hay preocupación por interacciones con los medicamentos posiblemente significativas, como rifamicinas y antirretrovirales.

Herramientas y estrategias de monitoreo

Como se advirtió anteriormente, el uso de herramientas de monitoreo ayudará a realizar un seguimiento de todos los detalles del manejo del caso, lo que permite al coordinador de caso y al médico tratante mantener los resultados organizados, para anticipar problemas y gestionarlos en la medida que ocurran. Algunas estrategias útiles adicionales incluyen:

- **Programación de visitas regulares** con el paciente, inicialmente en forma semanal y, luego, mensual para realizar una evaluación integral hasta completar el tratamiento.
- **Recordatorios en tiempo real** en la computadora o en el teléfono celular, un sistema de alarma, etc.
- Solicite una **consulta con un experto** de recursos regionales, como programas de control de TB estatales y Regional Training and Medical Consultation Centers (RTMCC). La curva de aprendizaje durante el manejo del primer o segundo caso de TB farmacorresistente es muy pronunciada, por lo que el uso de los recursos incluidos en este libro y la discusión con expertos ayudará a la adquisición rápida de la información necesaria. Consulte el **Apéndice 1: Recursos expertos en TB farmacorresistente**.

Monitoreo después del tratamiento

Al finalizar el tratamiento, debe obtenerse un cultivo de esputo y una radiografía de tórax. El paciente debe seguir un monitoreo posterior al tratamiento durante un mínimo de 2 años para monitorear recaídas. 6, 12 y 24 meses después de completar el tratamiento (o como se indique clínicamente), el paciente debe ser monitoreado mediante:

- revisión de síntomas,
- evaluación médica,
- esputo para cultivo y baciloscopia,
- radiografía de tórax.

Atención centrada en el paciente y aseguramiento de la adherencia al tratamiento

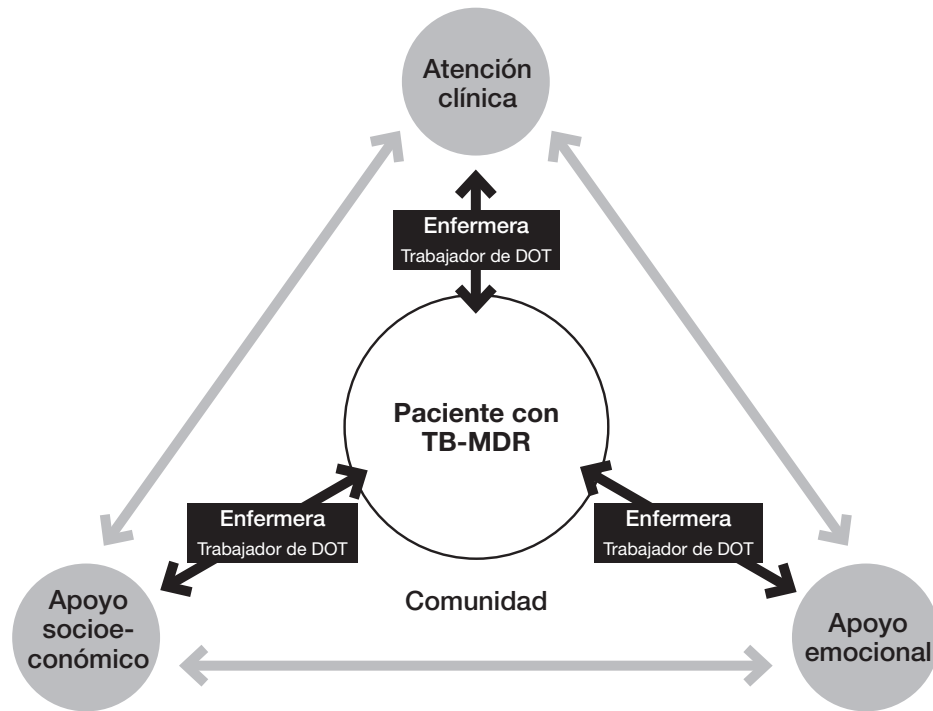
Estándar 9 de las Normas internacionales para la asistencia antituberculosa

“El enfoque centrado en el paciente para el tratamiento debe desarrollarse para todos los pacientes para promover la adherencia, mejorar la calidad de vida y aliviar las molestias. Este enfoque debe basarse en las necesidades del paciente y el respeto mutuo entre el paciente y el proveedor médico.”

Los programas modelo que utilizan el manejo de casos y el enfoque de cuidados centrado en el paciente en el cuidado basado en la comunidad de pacientes con TB farmacorresistente (Figura 1) demuestran altos niveles de éxito del tratamiento.

FIGURA 1.

Modelo basado en la comunidad del tratamiento de la TB-MDR



Adaptado con permiso de *The Community Based Model of Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment*, Jaime Bayona, MD, MPH, Socios En Salud Sucursal, Perú

La adherencia al tratamiento de la TB-MDR es esencial para prevenir la amplificación de la resistencia, aumentar las probabilidades de cura del tratamiento y evitar la transmisión continua en la comunidad. Incluso en entornos de altos recursos, la adherencia al tratamiento de la TB-MDR puede ser un desafío debido a la larga duración del tratamiento, los efectos secundarios frecuentes y graves, y las cargas sociales y económicas para los pacientes y sus familias.

Hay una variedad de factores que influyen en la adherencia al tratamiento, incluidos: la disposición de DOT; los conocimientos y las creencias de la persona; el apoyo social y emocional disponibles para el paciente; y el respaldo económico para cubrir el costo del tratamiento y la posible pérdida de ingresos para el paciente y la familia mientras este no pueda trabajar o asistir a la escuela. Para promover la adherencia y respaldar al paciente, el coordinador de caso proporcionará o coordinará las siguientes actividades:

- **DOT** (incluidos arreglos para el agente inyectable),
- **información de soporte** (educación para el paciente y la familia),
- **apoyo psicológico/social** (incluido el uso de recursos culturalmente adecuados),
- **apoyo material** (incluido el uso de incentivos y facilitadores, y una conexión con la cobertura de cuidados de la salud),
- **uso de recursos legales**, según sea indicado.

Terapia observada directamente (DOT)

Las consecuencias del fracaso del tratamiento y de una mayor farmacorresistencia adquirida hacen que la DOT **sea de gran prioridad en casos de TB farmacorresistente**. La DOT es la estrategia más efectiva para garantizar que los pacientes tomen sus medicamentos correctamente. Se recomienda como estándar de cuidados en todo el mundo. Alcanzar este estándar de cuidado, sin embargo, requiere mucho más tiempo y compromiso en el entorno de la TB farmacorresistente que en una enfermedad farmacosusceptible. Las dosis de fines de semana, los medicamentos que se administran más de una vez al día y los medicamentos que solo se toleran a la hora de dormir implicarán desafíos programáticos, y la DOT podría requerir una responsabilidad compartida.

La DOT es tan importante para el tratamiento de la TB farmacorresistente que los expertos en el campo del control de la TB en todo el mundo la consideran una estrategia esencial.

DOT significa que un trabajador de cuidados de la salud u otra persona designada observa al paciente mientras ingiere cada dosis del esquema recetado. Como con frecuencia se deben ingerir muchas píldoras, los trabajadores de DOT precisarán contar con mucho tiempo para sentarse con el paciente. También es posible que el trabajador de DOT tenga que observar que el paciente complete la infusión del agente inyectable cuando a los pacientes se les ha enseñado cómo administrarse la infusión en el hogar. Consulte la sección: **Roles y responsabilidades: trabajador de DOT**.

El coordinador de caso debe mantener una línea abierta de comunicación con el trabajador de DOT y asegurarse de que este pueda evaluar qué signos y síntomas indican una posible toxicidad del medicamento.

- Cuando el coordinador de caso no es la persona que proporciona la DOT, **el contacto regular con el proveedor de DOT y el contacto semanal con el paciente serán importantes durante la fase inicial** para garantizar que el paciente está tolerando el medicamento y que los efectos secundarios se solucionan rápidamente.
- Si bien la mayoría de los pacientes experimentará molestias leves que pueden controlarse sin un cambio en el esquema de medicamentos (Ej.: iniciar terapia adyuvante, cambiar el horario de la dosis), algunos efectos secundarios justifican la interrupción, al menos temporalmente, del medicamento que causa el síntoma. Cualquier toxicidad debe identificarse, informarse y solucionarse rápidamente (consulte el **Capítulo 9, Reacciones adversas**). Resuelva todas las molestias, incluso si no pueden realizarse cambios.
- Es muy importante utilizar formularios estandarizados para registrar dosis de DOT y toxicidades para estos pacientes complicados.
- Algunos programas hacen que los pacientes completen un formulario de conformidad de DOT o contrato del paciente para explicar y acordar claramente las expectativas.

Ningún detalle sobre la administración de los medicamentos debe suponerse o dejarse al azar.

Pregunte a los pacientes en forma rutinaria:

“¿Cómo tomó el medicamento?” (cuando los pacientes toman los medicamentos durante el fin de semana o cuando la dosis se la administran solos).

“¿Ha comido algún producto lácteo, antiácidos o vitaminas durante las 2 horas posteriores a la administración del medicamento?” (estos productos inhiben la absorción de fluoroquinolonas).

“¿Vomitó después de tomar el medicamento?” (es importante hacer esta pregunta, incluso si los medicamentos se administran mediante DOT, en caso de que el paciente haya vomitado después de que el trabajador de DOT se fuera).

Suministro del agente inyectable

La organización y el suministro de la administración de un agente inyectable para pacientes con TB-MDR puede ser un desafío, ya que muchos departamentos de salud local no tienen el personal para proporcionar infusiones o inyecciones. Si bien el suministro del agente inyectable puede ser desalentador, es importante que el paciente y el personal comprendan la importancia del agente inyectable en el esquema.

AGENTES INYECTABLES

Por qué: Agente bactericida.

Cuándo: De 5-7 veces por semana al inicio del tratamiento; con frecuencia, disminuye a 3 veces por semana después de la conversión del cultivo para minimizar la toxicidad.

Dónde: En el hospital, el hogar, la clínica, el centro de infusión.

Cómo: Por vía intramuscular o intravenosa (IV).

Por cuánto tiempo: Con frecuencia, 6 meses después de la conversión del cultivo, a menos que se desarrolle una toxicidad.

Hay diversos factores que contribuyen a la decisión de si el paciente recibirá el agente inyectable como una inyección intramuscular o mediante un catéter central insertado periféricamente (PICC), incluidos: seguro, preferencia del paciente, capacidad del departamento de salud de proporcionar una inyección o infusión, organización de DOT y disponibilidad de recibir atención en el hogar para infusiones IV. Los pacientes sin seguro social con frecuencia no pueden costear la colocación de una línea PICC, por lo que las inyecciones intramusculares podrían ser la única opción. Si debe escogerse entre administración intramuscular o IV, es necesario considerar primero la preferencia del paciente además de la seguridad, la capacidad de proporcionar DOT del agente inyectable y la logística.

Inyecciones intramusculares

Inicialmente, es posible que el personal sea escéptico sobre el hecho de que un paciente pueda tolerar inyecciones intramusculares durante más de 6 meses. Sin embargo, muchos programas de TB-MDR en los Estados Unidos e internacionalmente administran inyecciones intramusculares para todos los pacientes con TB-MDR con resultados excelentes. Algunos programas proporcionan la inyección intramuscular en el hogar del paciente, que puede ser lo más cómodo y conveniente para este. En forma alternativa, los pacientes pueden ir a la clínica/consultorio del profesional para recibir la inyección, siempre y cuando existan las medidas de control de infección, mientras el paciente sea contagioso. El personal de enfermería de la clínica o centro de salud pública podría requerir una capacitación adicional en el servicio si no han tenido experiencia reciente en la administración de inyecciones. Una buena técnica de inyección puede hacer que la experiencia sea menos dolorosa para el paciente. Puede añadirse lidocaína en la inyección para disminuir el dolor. Consulte **Recursos** al final de este capítulo para obtener información adicional.

Infusiones IV

Es posible que los pacientes prefieran recibir infusiones en lugar de inyecciones intramusculares. Encontrar personal para realizar la infusión es un gran desafío para el suministro de infusiones. Comúnmente, las enfermeras de salud pública no están capacitadas para proporcionar infusiones (o hacerlo excede los alcances de su práctica)

y podría requerirse una agencia de cuidados de la salud en el hogar para proporcionar infusiones en el hogar. Con frecuencia, las agencias de cuidados de la salud en el hogar capacitan a miembros de la familia para administrar medicamentos; las agencias lo visitan una vez por semana para evaluar el sitio de inserción de la línea PICC (u otro catéter intravenoso) y proporcionan el suministro de medicamentos. Es importante que el coordinador de caso se comunique continuamente con la agencia de cuidados de la salud en el hogar con respecto a la evaluación de si el paciente o el miembro de la familia pueden administrar la infusión de manera segura mediante la técnica completamente adecuada.

NOTA: La amikacina (AK) podría ser una mejor opción que la capreomicina (CM) para las infusiones en el hogar. Las farmacias comúnmente proporcionan soluciones precombinadas de AK, ya que se mantiene estable a temperatura ambiente durante al menos 3 semanas. Es posible que los pacientes que reciben CM tengan que aprender a reconstituir el polvo, ya que no se considera estable después de 24 horas de refrigeración (consulte el prospecto para ver las instrucciones completas).

Incluso si el coordinador de caso no está administrando directamente la infusión, es importante que esté atento y evalúe signos de infección. Adicionalmente, cuando el paciente o el miembro de la familia administra la infusión, se precisa organizar DOT para medicamentos de administración parenteral y oral. Algunos programas coordinan la DOT de los medicamentos orales con el horario de la infusión. Por ejemplo, el trabajador de DOT llega mientras la infusión se está terminando. Los programas deben establecer protocolos y procedimientos para que los trabajadores de DOT documenten la administración de la infusión. Una vez que un paciente ya no se considera contagioso, otra opción es utilizar un centro de infusión.

El cálculo de la concentración y el volumen de la administración de agentes inyectables requiere cuidadosa atención.

Por ejemplo: La CM viene en forma de polvo y, cuando se añade el diluyente, su volumen se expande (es decir, supera el volumen de diluyente añadido).

EJEMPLO DE CASO: Un paciente que pesa 55 kg tiene una receta para recibir 15 mg/kg de CM (825 mg) por vía intramuscular, 5 días por semana. La enfermera revisa el prospecto y observa que cuando se añaden 3.3 ml de diluyente a la ampolla de 1 g, 10 ml, la concentración es de, aproximadamente, 260 mg/ml.

La enfermera realiza el siguiente cálculo para determinar el volumen de la solución a inyectar para administrar 825 mg de CM:

$$260 \text{ mg} / 1 \text{ ml} = 825 \text{ mg} / x \text{ ml}$$

$$X \text{ ml} = 825 \text{ mg} / 260 \text{ mg}$$

$$X \text{ ml} = \text{solución de } 3.2 \text{ ml o } 3.17 \text{ ml}$$

Es importante que la enfermera revise el instructivo del paquete para cada medicamento inyectable para determinar el volumen adecuado.

Educación del paciente

Todos los pacientes y los miembros de la familia deben recibir educación sobre la TB-MDR, su tratamiento y la necesidad de adherencia a la terapia. Los médicos, las enfermeras, los trabajadores de salud comunitaria y otros proveedores de servicios médicos pueden proporcionar educación. El coordinador de caso tendrá una función clave en el suministro de educación, capacitación y soporte al paciente durante todo el tratamiento. Se alienta a los proveedores de servicios médicos a comunicarse con los pacientes de una manera que sea respetuosa, comprensiva y que ayude a construir una relación positiva. Los proveedores deben evitar “sermonear” a los pacientes y evitar un lenguaje que sea crítico o correctivo (Ej.: “Si no toma sus medicamentos, enfermará a otras personas...”).

La educación sobre TB continua es fundamental...

Consejos para ofrecer información clave al paciente con TB-MDR

- Utilice siempre un lugar que garantice la confidencialidad en la comunicación.
- Utilice un lenguaje que promueva el respeto mutuo y el cariño entre el paciente, los cuidadores y los proveedores de servicios médicos.
- No haga promesas que el servicio de cuidados de la salud no pueda mantener.
- Respete el derecho a elegir del paciente.
- Permita que el paciente contrarreste los estigmas y la discriminación asegurándole que su enfermedad no es el resultado de ningún comportamiento social ni moralmente inadecuado que haya tenido en el pasado y que muchos pacientes han completado exitosamente el tratamiento.

Adaptado de: *Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis*, 2014

Es posible que las siguientes fases no se adapten al curso del tratamiento para todos los casos de TB-MDR, pero proporcionará un contexto para que los coordinadores de caso puedan anticipar las necesidades y capacidades educativas de los pacientes. La analogía de la preparación para una maratón se ha sugerido para enfatizar el rol clave que puede tener el coordinador de caso en el apoyo al paciente a través de las diferentes fases de tratamiento y estableciendo objetivos intermedios alcanzables.

1. Primera fase

La primera fase va desde el diagnóstico hasta el período de tiempo en el que el paciente podría requerir aislamiento por infecciones de las vías respiratorias. (Consulte la sección: ***Inicio del tratamiento, educación inicial del paciente***). Si no se presta la suficiente atención a las necesidades médicas del paciente durante la primera fase, el paciente tiene mayor riesgo de desalentarse. La información para compartir y discutir incluye:

- **Conceptos principales:** La TB-MDR, al igual que la TB habitual, es una enfermedad contagiosa, lo que significa que puede transmitirse de una persona a otra. La TB generalmente se aloja en los pulmones, pero también puede infectar otras partes del cuerpo. Si la TB-MDR no se trata, puede matar al paciente. **La TB-MDR puede curarse** con el medicamento adecuado.
- **Reconozca y atienda los miedos y las inquietudes del paciente.** Los pacientes tienen menos probabilidades de comprender la información del tratamiento si tienen miedo o están preocupados con problemas del trabajo o de su familia.
- **Deje en claro cómo puede transmitirse la TB farmacorresistente y cómo no se transmite** (es decir, a través de relaciones sexuales, al compartir alimentos, etc.).

- **Prácticas de control de infección simples**, como cubrirse la boca al toser.
- **Planes de aislamiento por infecciones de las vías respiratorias, estrategias para mantener el hogar bien ventilado** con aire fresco, y cumplir con restricciones de visitas si está aislado en el hogar.
- **Planes del paciente con respecto al trabajo, viajes o mudanzas.**
- **Efectos secundarios esperados** y qué hacer si ocurren, incluida la generación de informes para el proveedor de DOT.
- **Cómo contactarse con el trabajador de DOT, el coordinador de caso o el médico** en caso de una urgencia cuando el departamento de salud está cerrado.
- **Recursos de apoyo social y educativo disponible** en la comunidad y en línea, según sea adecuado. Consulte **Recursos** al final de este capítulo.
- **Criterios para ausencia de infectividad** (es decir, cuando puede interrumpirse el aislamiento en el hogar, según los protocolos del programa, y el paciente puede volver al trabajo o a la escuela).

2. Segunda fase

Una vez que el paciente está estabilizado en el tratamiento, se cambiará el énfasis de la educación. Durante esta fase, **enfóquese en ayudar al paciente a gestionar cualquier efecto secundario, maximizando la nutrición** y trabajando juntos para **identificar las barreras a la adherencia al tratamiento**. Puede ocurrir farmacotoxicidad en cualquier fase del tratamiento y debe continuar monitoreándose de cerca. Si se indica intervención quirúrgica, podría ocurrir durante esta fase. La información para compartir y discutir incluye:

- **el conocimiento y la comprensión del paciente de la enfermedad, el plan de tratamiento** y los potenciales efectos secundarios graves del tratamiento,
- **el manejo de los efectos secundarios** (consulte el **Capítulo 9, Reacciones adversas**),
- **organización de DOT y monitoreo de la respuesta clínica,**
- **incentivos y facilitadores** que podrían asistir en la adherencia al tratamiento (consulte la sección: **Uso de incentivos y facilitadores**),
- **manejo y cuidados de condiciones comórbidas,**
- **apetito, estado nutricional y actividad física**, según lo tolere,
- **signos de mejora clínica,**
- **manejo del sitio de inyección** (cuidado de sitios intramusculares/IV),
- **planes del paciente con respecto al trabajo, viajes o mudanzas.**

3. Tercera fase

Si se logra una respuesta clínica continua, la tercera fase comienza cuando el agente parenteral se interrumpe y esto se mantiene hasta el final del tratamiento. Aunque parezca que ya se está al final del camino, realmente significa que sólo se ha avanzado hasta la mitad. Es posible que el paciente tenga otro año o más de medicamento oral para completar antes de alcanzar la meta. La información para compartir y discutir incluye:

- **Planes del paciente con respecto al trabajo, viajes o mudanzas.**
- **Manejo de efectos secundarios** (podrían desarrollarse diferentes efectos secundarios más adelante en la terapia que requieran un manejo adicional y, a veces, cambios en el medicamento).

- **Organización de DOT y monitoreo de la respuesta clínica.**
 - A medida que cambian las circunstancias del paciente (Ej.: regreso al hogar), realice los ajustes necesarios en colaboración con el paciente.
 - Vuelva a evaluar continuamente la confianza y la comprensión del paciente en la importancia del tratamiento ininterrumpido para evitar el fracaso del tratamiento y las recaídas.
- **Identificación de intervenciones y estrategias aceptables para resolver posibles barreras**, según sea necesario.

4. Fase final

La fase final comienza una vez que se completa el tratamiento. La maratón terminó, sin embargo, el paciente requerirá un monitoreo clínico durante los siguientes 2 años para asegurar que si ocurre una recaída, esta se identificará y se actuará rápidamente. La información para compartir y discutir incluye:

- Asegúrese de que el paciente pueda **reconocer los signos y síntomas de la TB y sepa qué debe hacer** en caso de experimentarlos.
- **Programa e informe al paciente de las citas de seguimiento.** Organice una notificación de recordatorio apropiada para el paciente.
- Repase los **planes del paciente con respecto al trabajo, viajes o mudanzas.** Proporcione al paciente la derivación adecuada y la información de contacto, según se indique.

Apoyo psicosocial

Los pacientes con TB-MDR enfrentan muchos factores estresantes, incluido el diagnóstico de una enfermedad potencialmente mortal, cuestiones de estigmas, efectos secundarios graves y dificultades económicas. Un informe de 2006 de Chalco y colegas descubrió que muchos pacientes con TB-MDR experimentan fuertes sentimientos de culpa y, en algunos casos, el estigma podría no venir del entorno social, sino de la propia familia del paciente; es posible que los familiares reaccionen de acuerdo con experiencias anteriores y creencias culturales. La mayoría de los pacientes precisarán apoyo social y emocional para enfrentar estos desafíos. El coordinador de caso suele tener un rol clave en el suministro de apoyo emocional y social escuchando al paciente y hablando con el paciente y la familia para reducir estigmas, miedos y malentendidos sobre la enfermedad.

Involucre a los miembros de la familia en los cuidados del paciente; aliente y elogie su apoyo. Haga todo lo posible para que la familia coopere y apoye el plan de tratamiento. Una inversión de tiempo inicialmente vale la pena por los beneficios que se suelen obtener. Ofrezca evaluar a los miembros de la familia para detectar TB o infección latente de tuberculosis (LTBI) y responda sus preguntas.

Evalúe la red de apoyo social del paciente y las fortalezas y las barreras a la adherencia al tratamiento. Asegúrese de establecer planes para resolver cuestiones como enfermedad mental, abuso de sustancias e indigencia.

Considere servicios a la comunidad que puedan ayudarlo a resolver estos desafíos:

- servicios sociales y programas de apoyo para indigentes en lo que se refiere a servicios médicos,
- organizaciones basadas en la comunidad,
- asesoría en leyes de inmigración,
- asesoría sobre consumo de drogas y alcohol,
- programas de salud mental.

La clave para asistir exitosamente a los pacientes con estos desafíos es desarrollar una relación de confianza con el paciente y familiarizarse con los recursos en su comunidad. Idealmente, los coordinadores de caso estarán familiarizados y tendrán relaciones continuas con recursos valiosos de la comunidad antes de sus primeros casos de TB farmacorresistente.

Enfermedad mental y abuso de sustancias

Algunos pacientes con TB tienen mayor riesgo de abuso de sustancias y cuestiones de salud mental. Los programas de tratamiento de abuso de sustancias son socios importantes de proveedores y clínicas de TB. En forma similar, el tratamiento de una enfermedad de salud mental es primordial para mantener la adherencia de los pacientes a una terapia de la TB.

- Monitoree cuidadosamente el éxito o la recaída de un paciente con problemas de abuso de sustancias durante el tratamiento de la TB para anticipar toxicidad y evitar complicaciones de adherencia al tratamiento. Facilite la derivación a programas y servicios que puedan funcionar con el paciente en la reducción de daños.

Incluso pacientes que no tengan problemas de salud mental subyacentes necesitarán soporte en este aspecto y monitoreo durante el prolongado y arduo tratamiento contra la TB farmacorresistente. La depresión situacional afectará a muchos pacientes y puede ser muy debilitante. La **CS**, que suele utilizarse para tratar la TB-MDR, se conoce por estar asociada con neurotoxicidad considerable que resulta en depresión y, a veces, psicosis, en particular cuando las concentraciones séricas del medicamento son altas. Monitoree a los pacientes para detectar estos síntomas y brindar soporte y derivación, según sea necesario. Consulte **Recursos** al final de este capítulo para obtener herramientas para monitorear la depresión y la psicosis.

- Tenga en cuenta que algunos medicamentos que tratan la depresión, como los **inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (SSRI)** no se recomiendan en pacientes que toman **LZD**.

Antecedentes religiosos y culturales

La proporción de pacientes nacidos en el extranjero que padecen TB-MDR y residen en los Estados Unidos es considerable (aproximadamente, el 90% en 2013). Los antecedentes culturales, las tradiciones espirituales, las experiencias previas del tratamiento de la enfermedad y los antecedentes de acceso a cuidados del paciente podrían afectar la forma en que el paciente ve el camino hacia la salud. La evaluación de la comprensión y las creencias del paciente sobre sus diagnósticos y planes de tratamiento puede proporcionar a los coordinadores de caso y proveedores información importante para negociar mutuamente enfoques aceptables al tratamiento.

TABLA 2.

Comparación de recursos culturales y religiosos durante el diagnóstico y el tratamiento de la TB-MDR

Ejemplos de posibles barreras	Estrategias para apoyarse en las fortalezas culturales
<ul style="list-style-type: none"> • El estigma cultural sobre la TB • Preocupación de que la enfermedad puede interferir con el proceso de inmigración o provocar la deportación • Dificil acceso a los servicios de salud por los siguientes motivos: <ul style="list-style-type: none"> • Falta de seguro médico o elegibilidad para un seguro. • Barreras del idioma o culturales combinadas con la dificultad general de transitar por sistemas de atención de la salud complejos en los Estados Unidos. • Preferencia por parte del paciente de: <ul style="list-style-type: none"> • Buscar en la medicina y modalidades de sanación tradicionales cuando se presenta una enfermedad. • Buscar a un médico de su propia cultura que puede no estar familiarizado con el diagnóstico y el tratamiento de la TB farmacorresistente. • Para las mujeres: Pérdida de importancia para su familia si ya no puede continuar con sus actividades habituales o si su cónyuge le expresa desaprobación. • Temor al diagnóstico en sí mismo si la persona ha perdido a un amigo o familiar a causa de la TB farmacorresistente. 	<p>Explore los recursos locales para ayudar a sortear los obstáculos y crear lazos con el paciente, a fin de facilitar la comunicación y el entendimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intérpretes médicos capacitados. • Navegadores para pacientes capacitados. • Personal bilingüe del departamento de salud. • Personas familiarizadas con ambas culturas que faciliten la comunicación y permitan establecer un vínculo. • Profesionales en salud de la misma cultura del paciente. • Líderes comunitarios, organizaciones comunitarias. • Servicios a través de la iglesia. • Curanderos tradicionales. • Otros departamentos de salud locales con experiencia en el trabajo con grupos étnicos específicos. • Intérpretes de la corte, intérpretes de acceso telefónico, departamentos de lenguas en las universidades. • Programas de servicios sociales y de salud para refugiados. <p>Conecte a los pacientes con servicios y atención de soporte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recursos legales, especialmente para inmigrantes. • Servicios de consejería o grupos de apoyo de pares. • Acceso a consejería espiritual o religiosa, en particular durante el período de aislamiento.

Existen pocos materiales traducidos para el paciente que pertenezcan específicamente a la TB farmacorresistente; sin embargo, existe una cantidad de sitios de Internet que ofrecen material de educación general para pacientes con TB en diferentes idiomas. Hay sitios adicionales que contienen información cultural que podría ser útil para que el coordinador de caso anticipe las necesidades y prácticas culturales del paciente. Consulte el **Apéndice 4, Recursos multiculturales**.

Apoyo económico

Los pacientes con TB farmacorresistente podrían enfrentarse a dificultades económicas debido al costo del tratamiento, la pérdida de trabajo, la interrupción de la escolaridad y el estigma. Los costos asociados con el tratamiento y el manejo de pacientes con TB farmacorresistente podrían variar ampliamente y dependen de la cantidad y el tipo de farmacorresistencia así como del alcance de la enfermedad. En el caso de pacientes que no tienen cobertura de seguros de salud o que poseen una cobertura limitada, los cargos asociados con el costo de medicamentos, exámenes de diagnóstico y cirugía podrían imponer una carga financiera extrema sobre las personas y las familias.

Cobertura de atención médica

- En estados que tienen acceso a Medicaid extendido conforme a la Ley de Cuidados Económicos y de Protección al Paciente (Patient Protection and Affordable Care Act, PPACA o ACA), puede proporcionarse atención hospitalizada o ambulatoria a pacientes adultos con TB que cumplan los criterios de ingresos y elegibilidad legal a través de todo el alcance de Medicaid. Es posible que estos pacientes también sean elegibles para Medicaid para TB que suele proporcionar servicios ambulatorios sin costo, además de todo el alcance de Medicaid.
- En algunas jurisdicciones, se pueden proporcionar todos los cuidados para TB sin cargo en entornos de salud pública.
- Es posible que aquellos pacientes que sean inmigrantes indocumentados también puedan inscribirse en Medi-Cal de alcance completo. Consulte **Recursos** al final de este capítulo para obtener más información.
- Algunas organizaciones que proporcionan servicios legales de inmigración *pro bono* pueden resultar muy útiles en la exploración de las opciones disponibles para personas indocumentadas o inmigrantes de bajos ingresos.

Muchos pacientes experimentan un período de desempleo prolongado asociado con el período de infectividad y debido a discriminación laboral. El coordinador de caso puede intervenir y educar a los empleadores para ayudar a proteger el trabajo de un paciente durante el período en que debe mantenerse en aislamiento respiratorio. El coordinador de caso también puede ser útil para asistir en la búsqueda de fuentes alternativas de ingresos u otra asistencia (es decir, obtener beneficios de discapacidad) para el paciente y su familia mientras no pueda trabajar (consulte las secciones: **Programas de asistencia a pacientes e Incentivos y facilitadores**).

La resolución de cualquier desafío financiero al comienzo del transcurso del tratamiento del paciente significará mucho para establecer la base de la confianza.

Programas de asistencia a pacientes

La distribución de medicamentos utilizados para tratar TB farmacorresistente varía a lo largo del país, con algunos estados que mantienen la distribución y la compra central. El costo de estos medicamentos también es variable, pero, en general, son costosos, particularmente cuando se considera la extensión del tratamiento. Los Programas de Asistencia a Pacientes (PAP) podrían resultarle útiles para compensar los costos. La Tabla 3 muestra algunos medicamentos utilizados para tratar la TB farmacorresistente que se sabe que se incluyen en los PAP. Tenga en cuenta que la información de los PAP cambia periódicamente, y algunas ofertas son de tiempo limitado.

El Programa de Asistencia para Medicamentos del SIDA (ADAP), fundado por la Ley de Cuidados Ryan White, brinda a personas VIH positivo medicamentos recetados a bajo costo o sin costo para tratar VIH/SIDA y condiciones relacionadas. En octubre de 2007, ADAP anunció que se agregaban 8 medicamentos utilizados para tratar la TB-MDR/XDR en el formulario de ADAP: moxifloxacina, CM, ETA, CS, ácido paraaminosalicílico, imipenem/cilastina, LZD y levofloxacina. El formulario de ADAP ahora incluye la mayoría, por no decir todos, los medicamentos utilizados para tratar la TB pansusceptible y la TB farmacorresistente. Para consultar sobre la elegibilidad de un paciente para este programa, comuníquese con el coordinador local de ADAP en el departamento de salud estatal.

TABLA 3.

Medicamentos antituberculosos y Programas de Asistencia a Pacientes (PAPs)*

Marca registrada	Nombre genérico	Fabricante/ Programa de asistencia	Criterio de elegibilidad	Teléfono/Información de contacto del PAP
Treactor-SC	Etionamida	PAP Pfizer/ RxPathways	Residentes de los EE. UU., Puerto Rico o Islas Vírgenes sin seguro o con seguro insuficiente	866-706-2400 www.pfizerxpathways.com
Levaquin	Levofloxacin	Janssen Pharmaceuticals/ Fundación de Asistencia a los Pacientes Johnson & Johnson	Residentes de los EE. UU. o de un Territorio de los EE. UU. sin recursos suficientes	800-652-6227 www.janssenprescriptionassistance.com/levaquin-cost-assistance
Avelox	Moxifloxacin	Merck Sharp and Dohme Corp.	Residentes de los EE. UU. sin cobertura para prescripciones y si se cumple con las estipulaciones de ingresos	800-727-5400 PAP de Merck Helps www.merckhelps.com/Programs.aspx
Zyvox	Linezolid	Pfizer/Zyvox Assist	Residentes de los EE. UU. o Puerto Rico sin seguro o con seguro insuficiente	866-706-2400 Pfizer RxPathways www.pfizerxpathways.com My Pfizer Brands www.mypfizerbrands.com Zyvox Assist: 855-239-9869 www.zyvoxassist.com Nota: Este es un cupón de un solo uso que vence el 31/12/2016
Augmentin	Amoxicilina/ clavulanato	GlaxoSmithKline/ Bridges to Access	Residente de los EE. UU., sin recursos	866-PATIENT 866-728-4368 www.bridgestoaccess.com
Lamprene	Clofazimina	Novartis	(TB-MDR)	301-796-8240 FDA, Medicina nueva en investigación (IND) para un paciente individual

***Tenga en cuenta lo siguiente:** La información de los PAP cambia periódicamente. La información incluida en esta tabla tiene vigencia a partir del 1 de octubre de 2015.

Uso de incentivos y facilitadores

El uso de **incentivos y facilitadores** es otra estrategia que ha dado resultados para asistir al paciente a mantener la adherencia al tratamiento. Pueden utilizarse facilitadores, como transporte y cupones de comida, para solucionar algunas de las dificultades económicas experimentadas durante el tratamiento. Adicionalmente, la motivación del paciente comúnmente declina una vez que el paciente se comienza a sentir mejor y esto podría afectar el compromiso del paciente con el plan de tratamiento. Intervenciones simples realizadas para facilitar la experiencia del paciente, así como la de su familia, pueden significar mucho al momento de ganar compromiso con el tratamiento.

Para obtener más información sobre incentivos y facilitadores, consulte la sección **Recursos** al final de este capítulo.

Indigencia

Cuando se diagnostica TB-MDR en alguien que es indigente o tiene riesgo de volverse indigente, es necesario brindar un apoyo adicional para garantizar que pueda procurarse una vivienda estable y que pueden tratarse y manejarse las comorbilidades en forma temprana.

- Un estudio realizado en 2014 por Marks, et al., indicó que los pacientes con TB que recientemente habían quedado en la indigencia tenían una probabilidad 5 veces mayor de adquirir farmacorresistencia durante el tratamiento que los pacientes sin un antecedente reciente de indigencia.
- Podría ser necesario un monitoreo más cercano de pacientes con TB-MDR recientemente indigentes para garantizar que estén respondiendo al tratamiento.
- Consulte **Recursos** al final de este capítulo.

Uso de recursos legales

A veces se requieren recursos legales cuando un paciente con TB farmacorresistente contagiosa mantiene la falta de adherencia a pesar de las intervenciones para superar obstáculos y para lograr la cooperación del paciente. El coordinador de caso debe conocer el proceso para derivar a dichos pacientes, y debe asegurarse de que todas las medidas menos restrictivas que se hayan tomado hayan quedado documentadas. Cuando la obstinación persiste, los programas de control de TB locales, regionales o estatales pueden proporcionar información adicional sobre las regulaciones y las leyes estatales relacionadas con la TB.

Continuidad del cuidado médico

La función del coordinador de caso se torna cada vez más importante cuando el paciente con TB farmacorresistente se está tratando en el sector privado o cambia de proveedor durante el tratamiento. Cuando el paciente con TB farmacorresistente se mueve entre instalaciones (como un hospital o una cárcel) y la comunidad durante el tratamiento, el coordinador de caso debe asegurarse de que el tratamiento, el monitoreo y la educación adecuados del paciente continúen. Esto podría requerir:

- establecer relaciones con un nuevo grupo de personal,
- brindar capacitación o información sobre TB farmacorresistente para el personal que cuida al paciente,
- establecer procesos para compartir información.

Hospitalización y planificación del alta

Algunos pacientes podrían requerir admisión hospitalaria para permitir el manejo oportuno de los efectos secundarios y las reacciones adversas del medicamento.

- **Si el paciente está hospitalizado, el coordinador de caso necesitará proporcionar soporte al paciente así como al personal del hospital.** Al personal del hospital que no atiende regularmente a pacientes con TB, se le debe recordar que debe observar cada dosis de los medicamentos (y no dejarlos junto a la cama). Es posible además que necesite información respecto de los aspectos del cuidado de pacientes con TB farmacorresistente.
- Se debe alentar al personal del hospital a consultar con un experto cuando sea necesario.

La comunicación frecuente y oportuna con el equipo de tratamiento basado en el hospital del paciente con respecto a la **planificación del alta** debe incluir:

- adquisición de medicamentos antes del alta;
- plan para DOT;
- coordinación de servicios de terapia para infusión si el departamento de salud no puede proporcionarlos;
- planificación para aislamiento en el hogar si el paciente recibirá el alta mientras todavía se lo considera contagioso (consulte la **Tabla 4** y la sección sobre **Control de infección: aislamiento en el hogar** para obtener más lineamientos sobre cuándo se considera que el paciente sigue siendo contagioso);
- planificación de cómo tratar cuestiones psicosociales (como enfermedad mental, indigencia y abuso de sustancias);
- programación de citas de seguimiento en la clínica y pruebas de monitoreo, y suministro de un número de contacto para llamar si surgiera algún problema;
- aseguramiento de que el hospital está trabajando con el paciente para tratar el **cuidado continuo de condiciones comórbidas**, como VIH, diabetes mellitus y enfermedad renal.

Traslados entre jurisdicciones

Si el paciente se traslada fuera de la jurisdicción del coordinador de caso, deben establecerse planes concretos para la transferencia de cuidados antes de la mudanza. Incluso si el paciente se muda fuera del país, debe identificarse un profesional aceptable y una jurisdicción responsable, y se los debe informar sobre la enfermedad del paciente y el historial de tratamiento. (Consulte **Recursos** para ver el sitio web de CDC sobre notificación internacional sobre casos de TB). Brinde al paciente suficientes medicamentos para que duren todo el período de traslado hasta que pueda volver a establecer la DOT

en la nueva jurisdicción. Podría resultar útil tener la información de contacto de familia y amigos, tanto en su área como en el destino, si el paciente no llega a destino a tiempo.

Según sea adecuado, considere la derivación a programas como **CureTB** o **TBNet**. Ambos programas están disponibles sin costo para pacientes o médicos clínicos. Estos programas pueden funcionar con pacientes que están considerando mudarse antes de completar la terapia. **Nota:** La disponibilidad de medicamentos de segunda línea, cultivos de TB y DOT podría ser limitada en algunos países.

- **CureTB** es un programa de derivación binacional basado en San Diego, California, para pacientes con TB que se trasladan entre los Estados Unidos y México o América Central. CureTB conectará a los pacientes con proveedores de servicios de TB en los países a los que están viajando y compartirán información clínica relevante con los proveedores receptores.
- **TBNet** es un programa de navegación internacional para pacientes con tuberculosis dentro de la Red de médicos emigrantes. Este programa está diseñado para proporcionar una coordinación puente en el manejo de casos para pacientes con TB móviles y con carencia de cuidados, dentro y fuera de los Estados Unidos. La inscripción de TBNet se recomienda firmemente a cualquier paciente con TB-MDR que posiblemente se mude. Este programa también brinda un informe de resultados de tratamiento al sitio inscripto antes de cerrar el caso. Nota: TBNet requiere el consentimiento del paciente para la inscripción.

Consulte **Recursos** para obtener información de contacto para CureTB y TBNet.

Manejo conjunto con proveedores de servicios médicos en el sector privado

Si el paciente es atendido por un proveedor privado:

- Organice una cita para conocer al profesional de la salud y el personal de la oficina tan pronto como sea posible.
- Explique su función y responsabilidad legal sobre el monitoreo del paciente durante el transcurso del tratamiento; **explique las normas** en su estado o jurisdicción respecto de la responsabilidad del profesional de la salud de informar al departamento de salud.
- Transmita con sus acciones y palabras las áreas específicas, como la DOT, en las que usted y el equipo del departamento de salud pueden ayudar en el manejo conjunto del paciente.
- Explique la **necesidad absoluta de una DOT** y destaque al profesional el beneficio de la DOT para el paciente. El contacto diario con el paciente, a través de la administración de la DOT, garantizará que sea posible identificar y solucionar rápidamente cualquier problema que este pueda experimentar. Los pacientes generalmente toman la información que les proporcionan sus médicos clínicos. Manifieste la necesidad de que los profesionales de la salud apoyen la motivación del paciente en aceptar el tratamiento por DOT.
- Explique las prácticas de **control de infección** necesarias para mantener la seguridad del personal del consultorio y otros pacientes.
- Indique al proveedor los recursos que podrían estar disponibles para ayudar a tratar las condiciones comórbidas del paciente, como la diabetes, la desnutrición y el VIH.
- **Comparta esta Guía práctica y una lista de recursos de consultoría** con el profesional. Enfatice la importancia de involucrar a un experto en TB farmacorresistente durante todo el transcurso del tratamiento. En algunas áreas, la consulta continua con expertos regionales es de rutina. Consulte el **Apéndice 1, Recursos expertos en TB farmacorresistente**.
- Si el profesional y el personal tienen la infraestructura y los recursos para resolver los problemas con el paciente (Ej.: interactuar con las compañías de seguros, buscar

los suministros de medicamentos difíciles de encontrar, asegurarse de que el paciente sea constante durante todo el monitoreo, solicitar y hacer seguimiento de las pruebas de detección de farmacorresistencia, niveles en sangre, etc.), manténgase involucrado en forma activa para asegurarse de que **todo** se complete y se realice el seguimiento adecuado.

- Manténgase en contacto con el personal de la oficina en forma regular. Asegúrese de que se realicen pruebas de monitoreo esenciales según se indique. Continúe ofreciéndose como un recurso, un solucionador de problemas y un defensor. Anticípese a las necesidades de personal, como un audiólogo que acepte el seguro del paciente o un intérprete en el que el paciente confíe.
- Asegúrese de que el personal del consultorio haya sido adecuadamente evaluado si ha ocurrido una exposición sin protección al paciente.

Acuerde cómo y cuándo se compartirá información importante (resultados de muestras de esputo y otros resultados de laboratorio, y resultados radiográficos) entre el proveedor privado y la agencia de salud pública.

Pacientes encarcelados

Se requiere una coordinación especial de los cuidados cuando se encarcela a un paciente con TB-MDR en el momento del diagnóstico o durante el transcurso del tratamiento. A continuación se mencionan algunas áreas de atención especial:

- **Aislamiento por infecciones de las vías respiratorias:** Los pacientes requerirán aislamiento y es posible que no regresen junto a la población general hasta que se consideren no contagiosos (consulte la sección: **Control de infección** para obtener criterios sugeridos). La necesidad de aislamiento respiratorio podría requerir traslado a un hospital o a diferentes instalaciones y una coordinación adicional para garantizar que todos los profesionales involucrados sepan el plan de tratamiento. Ocasionalmente, los pacientes están en aislamiento durante períodos prolongados y podrían requerir terapia física u ocupacional para evitar una falta de condición física y una depresión situacional debidas a falta de movimiento y estimulación.
- **Adherencia y DOT:** Será importante educar al personal de las instalaciones con respecto a la DOT; no asuma que siempre se da la importancia necesaria a los medicamentos cuando estos se administran en un centro correccional. No se puede forzar a los pacientes a tomar sus medicamentos cuando están encarcelados, y el personal deberá trabajar en forma cercana para tratar los efectos secundarios y los posibles obstáculos a la adherencia al tratamiento.
- **Traslado de reclusos:** Durante el largo transcurso del tratamiento, los pacientes podrían trasladarse a diferentes instalaciones o recibir libertad condicional. Para asegurarse de que un paciente no sea trasladado sin informárselo al personal médico, puede colocarse un aviso o carta de atención en el registro del recluso, donde se indique la necesidad de garantizar la continuidad del cuidado de la TB. En el caso de un paciente con TB que probablemente sea trasladado, se recomienda ampliamente la inscripción a TBNet para garantizar que las interrupciones en el tratamiento sean mínimas, que ocurra un seguimiento y una transferencia de cuidados adecuados, y que se informen los resultados.
- **Coordinación de cuidados:** El programa de TB local debe involucrarse de cerca con el manejo del tratamiento de la TB-MDR y también puede incluir a un experto en TB-MDR para brindar consulta. El coordinador de caso debe mantener una comunicación regular con el personal clínico y de enfermería de la instalación y ser proactivo en la coordinación de cuidados cuando se traslade a un recluso a otra instalación (Ej.: programar una teleconferencia con el personal de ambas instalaciones para revisar el plan de cuidados). Otros miembros clave que deben

involucrarse en la coordinación de cuidados incluyen el farmacéutico de la instalación, los funcionarios médicos correccionales estatales y el administrador de la instalación.

- **Custodia federal:** Brinde especial consideración a los pacientes con TB-MDR que están en custodia federal o que podrían transferirse a la custodia de una agencia de aplicación de la ley federal. En el caso de pacientes que fueron diagnosticados con TB-MDR mientras estaban encarcelados o detenidos, el personal del departamento de salud debe verificar qué organismo tiene la custodia legal. El personal del departamento de salud deberá comunicarse con el personal del servicio de salud respectivo de la agencia de aplicación de la ley para coordinar la continuidad del cuidado y para preparar y planificar una posible transferencia, liberación o deportación. Las transferencias pueden realizarse hacia otra jurisdicción y/o con la custodia de una agencia de aplicación de la ley diferente por razones que no están relacionadas al estado de salud. Es importante tener en cuenta que la agencia de aplicación de la ley que tiene la custodia legal puede diferir con el centro de detención o correccional que brinda alojamiento, seguridad y cuidados para el preso, detenido o recluso.
- **Deportación:** Los pacientes con tuberculosis MDR corren el riesgo de ser deportados si un juez de inmigración federal ordena que se los traslade. El personal del Departamento de salud debe determinar si el paciente se encuentra bajo custodia de la Oficina de Inmigración y Aduanas (ICE) de los EE. UU. o si tiene una orden de la ICE y está programado que se transfiera su custodia a la ICE, de conformidad con la ejecución de la condena o resolución de los cargos penales. El personal del Departamento de salud debe comunicarse de inmediato con la Unidad de Salud, Seguridad y Preparación Pública del Cuerpo de Servicios de Salud de la ICE para coordinar el manejo del caso y prepararse ante cualquier resultado posible de los procesos judiciales. Debe verificarse la inscripción de TBNet para garantizar la continuidad de los servicios de atención para estos pacientes. Consulte **Recursos** para obtener información de contacto.

Control de infección

Como se especifica en la guía de 2014 de la OMS para el manejo programático de la TB farmacorresistente, la TB farmacorresistente es similar en transmisibilidad a la TB farmacosusceptible y requiere estrategias de control de infección similares. A fin de detener la transmisión del complejo *M. tuberculosis*, incluida la TB farmacorresistente, primero debe considerarse el diagnóstico correcto, iniciarse el tratamiento adecuado, y se deben establecer las medidas de control de infección adecuadas. Los pacientes con TB farmacorresistente infecciosa o potencialmente infecciosa deben ser alojados en un cuarto de presión negativa dentro del hospital o, si son pacientes ambulatorios, en un lugar aislado de familiares o amigos médicamente vulnerables.

Cuando se está tratando un paciente con TB farmacorresistente o si se sospecha de este, debe ponerse mayor énfasis en la adherencia estricta de las medidas de control de infección, ya que existe muy poca información sobre la eficacia del tratamiento de TB-MDR latente en contactos expuestos. Desafortunadamente, las prácticas de control de infección y aislamiento pueden ser muy difíciles para el paciente y su familia, y pueden perpetuar y exacerbar innecesariamente la estigmatización de pacientes con TB farmacorresistente. Al determinar la duración del aislamiento, la seguridad de la sociedad, así como la de la familia y contactos del paciente, debe sopesarse respecto de la salud mental y moral del paciente y los recursos requeridos para su aislamiento.

- Consulte **Recursos** al final de este capítulo para conocer las publicaciones que reflejan las prácticas estándares actuales respecto de la TB y control de infección. Las jurisdicciones de salud locales son una fuente importante y pueden tener lineamientos específicos.

Evaluación de la infectividad y los criterios para la liberación del aislamiento de infecciones por vía aérea

La siguiente información puede utilizarse para guiar las decisiones al evaluar la infectividad y determinar cuándo puede interrumpirse el aislamiento:

- Los estudios de investigación han demostrado que la mayoría de las transmisiones de la TB ocurren antes de que se haya iniciado el tratamiento con medicamentos y que los pacientes con baciloscopía positiva transmiten de manera más eficiente que aquellos con baciloscopía negativa. Sin embargo, un estudio de epidemiología molecular de 1999 en San Francisco concluyó que el 17% de los casos secundarios fue resultado de la transmisión de la TB a partir de casos de cultivo positivo con baciloscopía negativa. Estudios posteriores en Holanda y China corroboraron este hallazgo. Consulte el **Capítulo 10, Contactos** para conocer consideraciones adicionales sobre la transmisión y la evaluación de infectividad.
- En el caso de la TB farmacosusceptible, se considera que un paciente que recibe tratamiento de la TB no es infeccioso cuando: ha tomado y tolerado entre 2 y 3 semanas de un esquema de tratamiento adecuado; muestra mejoras clínicas; y las baciloscopías han mostrado una mejora si inicialmente eran positivas. Si inicialmente el paciente muestra una baciloscopía negativa, puede considerarse no infeccioso después de 5 días de tratamiento eficaz con respuesta clínica. En un informe de 2014 de Sudáfrica, los pacientes con TB-MDR se volvieron no infecciosos cuando mostraron una baciloscopía negativa, comenzaron un esquema eficaz y mostraron evidencia de mejoras clínicas.
- Dado que la transmisión de la TB-MDR tiene consecuencias posibles más graves para los contactos, **es necesario ser muy cauteloso con respecto a enviar al paciente con tuberculosis MDR de regreso a su casa, colegio, sitio de trabajo o residencias institucionales. Todos los entornos deben ser evaluados por el departamento de salud local antes de determinar si es seguro que un paciente regrese a ellos.**
 - **Tenga especial cuidado al considerar si los pacientes pueden regresar a lugares donde hay niños pequeños, personas inmunocomprometidas y personas que no hayan estado expuestas anteriormente al paciente.**
 - Algunos expertos considerarían que los pacientes con TB-MDR son **posiblemente** infecciosos siempre y cuando sus cultivos de esputo sigan siendo positivos. Estos expertos recomiendan el aislamiento durante la hospitalización y no liberarían a pacientes con TB-MDR en entornos de alto riesgo hasta que los cultivos de esputo sean negativos. Consulte la **Tabla 4 para conocer un ejemplo de los criterios usados para determinar cuándo se puede terminar el aislamiento de un paciente con TB-MDR o con sospecha de TB-MDR en un entorno de alto o bajo riesgo.**

TABLA 4.

Criterios para la terminación del aislamiento en entornos de alto y bajo riesgo*

Categoría de paciente	Entorno	Criterios
Caso de TB (o bajo sospecha y en tratamiento por TB) a un riesgo mayor de TB-MDR	Riesgo alto o menor	<ul style="list-style-type: none"> • Obtenga pruebas NAAT directas, si están disponibles, para resistencia a la RIF o la INH. • Si las pruebas NAAT directas no están disponibles, mientras que las pruebas de susceptibilidad fenotípicas para la RIF están pendientes, a discreción del controlador de TB local, se pueden aplicar criterios para pacientes con TB-MDR conocida o criterios para pacientes que no están en mayor riesgo de TB-MDR.
	Alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Tres muestras respiratorias consecutivas recogidas en días diferentes, incluido al menos un esputo temprano por la mañana o inducido, o BAL, presentan baciloscopia negativa, y ninguna muestra de esputo posterior presenta baciloscopia positiva; • Al menos 14 dosis diarias de tratamiento para la TB-MDR tomadas y toleradas por DOT; • Mejora clínica; y • Al menos 2 cultivos consecutivos de un esputo negativo sin un posterior cultivo positivo.
Caso de TB-MDR conocida	Riesgo menor**	<ul style="list-style-type: none"> • Tres muestras de esputo consecutivas recogidas en días diferentes presentan baciloscopia negativa; • Al menos 14 dosis diarias de tratamiento para la TB-MDR tomadas y toleradas por DOT; y • Mejora clínica.

Definiciones:

Entorno de alto riesgo

- Un hogar o entorno de trabajo donde otras personas compartan el aire con el paciente con TB y que se caracterice por 1 o más de los siguientes factores:
 - Gran cantidad o alta densidad de personas.
 - La presencia de personas con alto riesgo de progresión a TB activa (p. ej., niños <5, personas con infección por VIH).
 - La presencia de personas que anteriormente no hayan estado expuestas al paciente con TB.

Entorno de riesgo menor

- Un entorno **residencial** sin características de alto riesgo, y:
 - Ninguna persona comparte el aire con el paciente con TB; o
 - Las personas que comparten el aire con el paciente con TB no tienen mayor riesgo de progresión a TB activa si se contagian; o
 - Todas las personas con mayor riesgo de progresión a TB si se contagian, incluidos los niños menores de 5 años, que comparten el aire con el paciente con TB ya estuvieron expuestas anteriormente al paciente con TB, se realizaron una evaluación médica y comenzaron la terapia, incluido el tratamiento de ventana de una presunta LTBI (TB1), según corresponda.
- Un entorno de **trabajo** sin características de alto riesgo y donde no se sabe o espera razonablemente que haya contactos que tengan mayor riesgo de progresión a TB activa si se contagian.

*Adaptado de los Lineamientos conjuntos del CDPH/CTCA de 2009 para la evaluación de la infectividad de los pacientes con tuberculosis y la colocación en entornos de alto y bajo riesgo

Se puede considerar a un paciente para su colocación en un entorno de menor riesgo sin cumplir con estos criterios si no habrá presentes personas que no hayan estado anteriormente expuestas (consulte la sección: **Aislamiento en el hogar)

Aislamiento en el hogar

Muchos pacientes con TB farmacorresistente no requieren hospitalización y pueden estar con aislamiento en el hogar al comienzo del tratamiento. Algunos pacientes pueden ser hospitalizados para iniciar el tratamiento y poder ser dados de alta antes de no ser más infecciosos. Se deben tener en cuenta varios factores al considerar si el aislamiento en el hogar es adecuado.

- Ambiente físico (¿es la casa muy pequeña y poco ventilada? ¿existe hacinamiento?),
- Riesgo médico de los otros miembros del hogar (¿niños pequeños, personas inmunocomprometidas?),
- Estabilidad de los miembros del hogar (probabilidad relativa de que no van a entrar nuevos miembros),
- Adherencia anticipada del paciente,
- Seguridad y protección de quienes cuidarán al paciente en su hogar.

Puesto que al paciente no se le puede excluir de su familia y hogar de forma indefinida, deben hacerse todos los esfuerzos para garantizar la seguridad de los contactos.

Los proveedores de servicios médicos y otros servicios que entren en el hogar para administrar la DOT u otro servicio de salud (Ej.: entrevistas al paciente, infusión en el hogar) deben cumplir con las medidas vigentes de control de infección para evitar exposición ocupacional al estar en contacto con un paciente de TB farmacorresistente considerado potencialmente infeccioso. Para obtener la información básica necesaria para prepararse para el cuidado de pacientes con TB infecciosa en el hogar, consulte con el Instituto Nacional de Salud y Seguridad Ocupacional (NIOSH) y los programas de seguridad y salud ocupacional estatal, programas de TB estatal o con su Regional Training and Medical Consultation Center (RTMCC).

Las decisiones acerca del aislamiento en el hogar deben tomarse previa consulta con el encargado del control de TB o el jefe del programa local y los expertos en TB farmacorresistente.

En algunos casos, el aislamiento en el hogar no será posible. En estos casos, si los recursos lo permiten, considere lo siguiente:

- Los pacientes pueden hospedarse en un cuarto de motel que tenga un suministro de aire que ventile al exterior.
- Se puede alquilar o comprar una casa móvil y utilizarla para hospedar al paciente hasta que ya no sea considerado infeccioso.

Transporte

Las precauciones que se deben considerar para el traslado del paciente con TB farmacorresistente infecciosa son:

- **En vehículo particular:** Mantenga las ventanas abiertas y en lo posible al paciente con máscara. Al pararse a comer, procure hacerlo al aire libre.
- **En ambulancia:** Seleccione una empresa de ambulancias que tenga vehículos con presión negativa y alta eficiencia en filtración de partículas del aire (HEPA). El paciente debe usar máscara de cirugía y el conductor y personal de la ambulancia usar máscaras N-95.
- **Vuelos de aerolíneas comerciales:** Los lineamientos de la OMS consideran que los pacientes con TB-MDR son infecciosos hasta que el esputo obtenga un cultivo negativo y prohíben que estos viajen en aviones u otros transportes públicos hasta que el esputo obtenga un cultivo negativo (consulte **Recursos**).
- **Ambulancia aérea:** Contacte a la aseguradora del paciente, al trabajador social o coordinador de casos de su hospital, o al directorio de expertos para buscar una empresa de ambulancias aéreas o hacer los arreglos para un vuelo privado para

transportar a su paciente de forma segura. Las OMS y la Asociación Internacional de Transporte Aéreo publicaron lineamientos en relación al transporte de pacientes con tuberculosis potencialmente infecciosa en avión (consulte **Recursos**).

Manejo del suministro de medicamentos

Disponibilidad de medicamentos

Muchos medicamentos para la tuberculosis de segunda línea no se encuentran regularmente disponibles en farmacias o mayoristas locales. Si su farmacia local no cuenta con el medicamento, pídale que lo soliciten y pregunte cuánto tardará en conseguirlo. Si una farmacia o un mayorista sostiene que un medicamento no se encuentra disponible, existen pasos adicionales para ayudar a determinar si el medicamento realmente no está disponible.

1. Consulte el sitio web de escasez de medicamentos de la Food and Drug Administration (FDA) de los EE. UU. o el sitio web de escasez de medicamentos de la American Society of Health-System Pharmacists para verificar si se ha informado la falta de un medicamento (consulte **Recursos**).
2. Pídale a la farmacia o al mayorista que consulte con otros centros de distribución.
3. Llame (o pídale a la farmacia que llame) al fabricante del medicamento y pregunte:
 - Si está disponible.
 - Cómo obtener el medicamento (Ej.: a través de mayoristas o directamente a través del fabricante).
 - Si el medicamento se encuentra en un lugar de distribución que requiere una solicitud especial (como ha sido el caso de AK).
 - Si se aproxima la fecha de vencimiento del medicamento (se acerca la fecha de vencimiento y los mayoristas ya no lo tendrán disponible y se podrá requerir un acuerdo especial para liberar la medicación).
 - Si no se encuentra disponible, cuándo estará disponible.

Si **no está disponible** en la farmacia o el mayorista:

- Contacte a la enfermera consultora de TB en el departamento de salud del estado o al controlador de TB del estado; si su programa estatal de TB administra medicamentos de TB, la farmacia central debería transportar o tener acceso a medicamentos de segunda línea.
- Contacte a los hospitales locales para comprobar si tienen un suministro para compartir.
- Trate de identificar un paciente en el área que haya tomado recientemente el medicamento y vea cómo el gestor del caso del paciente obtuvo el medicamento.

Adicionalmente, si la farmacia local no puede obtener el medicamento sin demoras, comuníquese con su hospital local o clínica de TB cercana y pregunta si puede pedir prestada una cantidad del medicamento.

Escasez de medicamentos

La escasez de medicamentos se ha convertido en algo común en los Estados Unidos y la mayoría de los programas de TB han sufrido el impacto de la falta de medicamentos de primera y segunda línea. CDC ha recibido informes sobre la dificultad para obtener INH, RIF, estreptomina (SM), CS, ETA, AK, y CM.

Sugerencias para gestionar el suministro de medicamentos y abordar la escasez de medicamentos:

- Si su estado no tiene una farmacia central que almacene y distribuya medicamentos para el tratamiento de TB farmacorresistente, usted debe conseguir y tener a mano una reserva de medicamentos para algunos meses y así prevenir la interrupción del tratamiento por causa de la escasez.
- Si se le indica que el medicamento solicitado **no está disponible en ese momento** o **se encuentra fuera de inventario**, informe esto de inmediato al programa de control de TB de su estado y complete el *Formulario de informe de escasez de medicamentos antituberculosos y pruebas de diagnóstico* en el sitio web de la National TB Controllers Association. La FDA también es un posible recurso. Consulte **Recursos**.

El suministro de medicamentos antituberculosos también puede verse afectado por las políticas de las aseguradoras. Algunas aseguradoras limitarán la cantidad de días o semanas que una farmacia puede suministrar determinados medicamentos. Las fluoroquinolonas y macrólidos, en particular, pueden requerir una autorización de tratamiento especial de la aseguradora. Entre las sugerencias para abordar este problema, se incluyen:

- Solicite a la farmacia que lo ayuden a anticipar cualquiera de estas restricciones en el plan de prescripciones del paciente.
- Escriba una carta a su aseguradora en la que explique la afección médica, la duración del uso previsto del medicamento y la necesidad de ese medicamento en particular sobre otro medicamento de la lista, a fin de solicitar autorización para la cobertura de la prescripción. Para un procesamiento más eficiente, incluya el nombre del paciente, la fecha de nacimiento, la ID del seguro y los números de póliza, así como la información del que suscribe.

Almacenamiento y seguridad de los medicamentos

- La mayoría de los medicamentos usados para tratar la TB farmacorresistente pueden almacenarse a temperatura ambiente (de 59 a 86 °F; de 15 a 30 °C); no obstante, mantenga los siguientes medicamentos **refrigerados**:
 - **PASER en gránulos**: almacenar a menos de 59 °F (15 °C); también puede almacenarse en el congelador.
- Trabaje con la agencia que proporciona los medicamentos parenterales, a fin de asegurarse que las suspensiones no excedan las fechas de vencimiento.
- Asegúrese de manipular y eliminar las agujas de manera segura.

Para obtener más detalles sobre cada medicamento, consulte el **Capítulo 5, Fichas técnicas de los medicamentos**.

Herramienta 2: Lista de verificación para el monitoreo de TB-MDR*

Nombre del paciente: PACIENTE MODELO Fecha de inicio del tratamiento: 5 de mayo de 2015 Esquema de tratamiento: EMB, moxifloxacina, amikacina, linezolid, PAS

Actividad	Inicio	Mes de tratamiento																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
MONITOREO CLÍNICO																			
Cultivo y baciloscopia de esputo ¹	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RxT ²	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peso ³	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Revisión de síntomas ⁴	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pruebas de susceptibilidad ⁵	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONITOREO DE LABORATORIO PARA TOXICIDAD/COMORBILIDADES																			
BHC ⁶	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Creatinina ⁷	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LF ⁸	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
K+, Ca, Mg ⁹	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nivel del medicamento ¹⁰	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TSH ¹¹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIH ¹²	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Embarazo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PROCEDIMIENTOS DE MONITOREO																			
Audiograma ¹³	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Examen vestibular ¹⁴	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Examen visual ¹⁵	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neuropatía periférica ¹⁶	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Artralgias ¹⁷	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depresión ¹⁸	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ECG ¹⁹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Importante: Las recomendaciones de monitoreo pueden cambiar si cambia el esquema de tratamiento o el estado del paciente. Una casilla indica que se recomienda la actividad de monitoreo. Marque la casilla cuando la actividad se haya completado.																			
<p>1 Recoja tres baciloscopías y muestras de cultivo cada 2 semanas hasta la conversión de la baciloscopia y, luego, de 2 a 3 muestras una vez al mes hasta que los cultivos se hayan vuelto negativos. Una vez que se hayan convertido los cultivos, recoja, al menos, 1 muestra al mes durante toda la terapia.</p> <p>2 Realice una RxT al inicio y monitorea cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses en el segundo año del tratamiento.</p> <p>3 Monitorea el peso una vez al mes y ajuste los medicamentos según sea necesario.</p> <p>4 Obtenga los resultados de las pruebas de susceptibilidad de primera y segunda línea al inicio. Repita si el paciente recibe RIPE y sus cultivos siguen siendo positivos antes de los medicamentos recetados para la TB-MDR, y nuevamente si los cultivos del paciente no se convierten después de 3 meses de tratamiento.</p> <p>5 Monitorea los síntomas mensualmente.</p> <p>6 Realice una vez a la semana durante el primer mes y luego una vez al mes para pacientes que reciben linezolid.</p> <p>7 Obtenga creatinina al inicio y una vez al mes mientras el paciente recibe un agente inyectable.</p> <p>8 LFT al inicio y, luego, una vez al mes mientras el paciente recibe PZA, etonamida o PAS.</p> <p>9 K+, Ca++ y Mg++ al inicio y una vez al mes mientras el paciente recibe un agente inyectable.</p> <p>10 Deben obtenerse los niveles terapéuticos del medicamento (TDM) para los pacientes que reciben cicloserina después de 2 semanas de terapia y si aparecen signos de toxicidad. Puede realizarse un TDM para otros medicamentos según sea necesario desde el punto de vista clínico.</p>																			
<p>11 Monitorea la TSH al inicio y cada 3 meses mientras el paciente reciba etionamida o PAS, y con mayor frecuencia, si se presentan síntomas o anomalidades.</p> <p>12 Realice prueba de VIH al inicio.</p> <p>13 Realice audiograma al inicio y una vez al mes mientras el paciente reciba un agente inyectable.</p> <p>14 Realice examen vestibular al inicio y una vez al mes mientras el paciente reciba un agente inyectable.</p> <p>15 Realice prueba de agudeza visual y de sensibilidad a los colores al inicio y una vez al mes mientras el paciente reciba etambutol o linezolid.</p> <p>16 Monitorea la presencia de neuropatía periférica al inicio y una vez al mes mientras el paciente reciba linezolid y según la recomendación clínica para pacientes que reciben fluoroquinolonas.</p> <p>17 Monitorea la presencia de artralgias al inicio y una vez al mes mientras el paciente reciba PZA o fluoroquinolonas.</p> <p>18 Monitorea la presencia de depresión, agitación o cambios en el estado mental al inicio y una vez al mes mientras el paciente reciba cicloserina.</p> <p>19 Realice un ECG al inicio y, al menos, a las 2, 12 y 24 semanas para pacientes que reciben bedaquilina y al inicio y después del inicio del tratamiento para pacientes que reciben fluoroquinolonas según la indicación clínica.</p>																			

Adaptado de una lista de verificación desarrollada por Departamento de Salud Pública de California, Rama para el Control de TB, Servicio de TB-MDR

Herramienta 4: Hoja de flujo de laboratorio

	FECHA:								
HEMO	Conteo de glóbulos blancos								
	Hbg/Hct								
	Plaquetas								
Química	Na+								
	K+								
	Cl-								
	CO ₂								
	Ca ⁺⁺								
	Mg ⁺⁺								
	Total Bili								
	Glucosa								
	BUN								
	Creatinina								
	Ácido úrico								
	Fosf. Alc.								
	AST (SGOT)								
	ALT (SGPT)								
	T. Proteína								
	Albúmina								
ABG	PH								
	PaO ₂								
	PaCO ₂								
	HCO ₃								
	Sat. de O ₂								
Orina	Dens. espec.								
	pH								
	Cetona								
	Glucosa								
	Proteína								
	Hemo								
Elim. de la cr.									
Otros	TSH								
	PT/PTT								
	HgbA1C								
	CD4								
	Carga viral								
	Embarazo								
Niveles de medicamento									

Revisado en septiembre de 2015. Adaptado de una hoja de flujo de laboratorio desarrollada por Los Angeles County TB Control Program.

Herramienta 6: Hoja de flujo del examen auditivo y vestibular

Fecha	¿Cambios en la audición, zumbido o sensación de oído tapado?	¿Mareos, debilidad o inestabilidad?	Romberg	Marcha	Marcha talón-dedos	Audiograma		Firma	Comentario/acción
						Oído izquierdo	Oído derecho		
Inicio	Oído izq.: S / N Oído der.: S / N	Sí / No	Normal Pérdida del equilibrio	Buena Zigzagueante Tambaleante	Bien Errática Titubeante Oscilante	En lím. norm. Anor. Estable	En lím. norm. Anor. Estable		
	Oído izq.: S / N Oído der.: S / N	Sí / No	Normal Pérdida del equilibrio	Buena Zigzagueante Tambaleante	Bien Errática Titubeante Oscilante	En lím. norm. Anor. Estable	En lím. norm. Anor. Estable		
	Oído izq.: S / N Oído der.: S / N	Sí / No	Normal Pérdida del equilibrio	Buena Zigzagueante Tambaleante	Bien Errática Titubeante Oscilante	En lím. norm. Anor. Estable	En lím. norm. Anor. Estable		
	Oído izq.: S / N Oído der.: S / N	Sí / No	Normal Pérdida del equilibrio	Buena Zigzagueante Tambaleante	Bien Errática Titubeante Oscilante	En lím. norm. Anor. Estable	En lím. norm. Anor. Estable		
	Oído izq.: S / N Oído der.: S / N	Sí / No	Normal Pérdida del equilibrio	Buena Zigzagueante Tambaleante	Bien Errática Titubeante Oscilante	En lím. norm. Anor. Estable	En lím. norm. Anor. Estable		
	Oído izq.: S / N Oído der.: S / N	Sí / No	Normal Pérdida del equilibrio	Buena Zigzagueante Tambaleante	Bien Errática Titubeante Oscilante	En lím. norm. Anor. Estable	En lím. norm. Anor. Estable		
	Oído izq.: S / N Oído der.: S / N	Sí / No	Normal Pérdida del equilibrio	Buena Zigzagueante Tambaleante	Bien Errática Titubeante Oscilante	En lím. norm. Anor. Estable	En lím. norm. Anor. Estable		
	Oído izq.: S / N Oído der.: S / N	Sí / No	Normal Pérdida del equilibrio	Buena Zigzagueante Tambaleante	Bien Errática Titubeante Oscilante	En lím. norm. Anor. Estable	En lím. norm. Anor. Estable		

NOTA: Si durante el examen mensual se observan cambios con respecto al examen inicial, informe al clínico tratante y derive con un especialista para seguir evaluando.

Adaptado del Informe de audición/visión/vestibular del Texas Center for Infectious Disease

Recursos

MONITOREO DURANTE EL TRATAMIENTO

Detección de depresión y psicosis

Beck Depression Inventory (disponible en inglés y español)
Harcourt Assessment, San Antonio, TX; <http://www.pearsonclinical.com/psychology/products/100000159/beck-depression-inventoryii-bdi-ii.html>

Personal Health Questionnaire Depression Scale (PHQ-9)
http://cqaimh.org/pdf/tool_phq9.pdf

Zung Self-Rating Depression Scale
<http://healthnet.umassmed.edu/mhealth/ZungSelfRatedDepressionScale.pdf>

Mental Health Assessment Tool—Heartland National Tuberculosis Center (2013)
http://www.heartlandntbc.org/assets/products/mental_health_screening_tool.pdf

Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) and Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS)
<http://www.ids-qids.org/>

Nursing protocol for preventing psychiatric adverse events associated with cycloserine—Utah Department of Health (2010)
http://health.utah.gov/epi/diseases/TB/guidelines/nursing_protocol.pdf

ATENCIÓN CENTRADA EN EL PACIENTE Y ASEGURAMIENTO DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Suministro del agente inyectable

Administration of Amikacin Injection, Heartland National TB Center
http://www.heartlandntbc.org/assets/products/administration_of_amikacin_injection.pdf

Administration of Capreomycin Injection, Heartland National TB Center
http://www.heartlandntbc.org/assets/products/administration_of_capreomycin_injection.pdf

Capreomycin package insert:
http://www.akorn.com/documents/catalog/package_inserts/17478-080-50.pdf

Outpatient infusion therapy for MDR-TB: A practical guide (2004) New Jersey Medical School National Tuberculosis Center.
<http://globaltb.njms.rutgers.edu/downloads/products/InfusionTherapy.pdf>

Educación del paciente

For patient information sheets in multiple languages on some of the second-line anti-TB medications (CFZ, ETA, PAS, levofloxacin, MFX, pyridoxine) see British Columbia Centre for Disease Control website:

<http://www.bccdc.ca/health-info/diseases-conditions/tuberculosis/more-resources>

For a patient education flip chart, see:

<https://drtbnetwork.org/mdr-tb-patient-education-flipchart>

Ejemplos de divulgación/consentimiento del paciente

Disclosure and consent for second-line drug therapy for treatment of TB disease:

Texas Department of State Health Services (2007)

www.dshs.state.tx.us/idcu/investigation/forms/TB-411.pdf

Consent for treatment of TB (2nd-line medications)

http://health.utah.gov/epi/diseases/TB/forms/atbd/consent_secondline.pdf

Apoyo económico (cobertura de salud, incentivos y facilitadores, indigencia)

National Immigration Law Center: www.nilc.org

Centers for Disease Control and Prevention. CDC's *Self-Study Module 6: Managing Tuberculosis Patients and Improving Adherence* has section on incentives and enablers.

<http://www.cdc.gov/tb/education/ssmodules/pdfs/module6v2.pdf>

Homelessness and TB Toolkit, Curry International Tuberculosis Center

<http://www.currytbcenter.ucsf.edu/homelessnessandtbtoolkit/index.html>

CONTINUIDAD DEL CUIDADO MÉDICO

Traslados entre jurisdicciones

Centers for Disease Control and Prevention: Process for international notification of TB cases

<http://www.cdc.gov/tb/programs/international/default.htm>

CureTB: 619-542-4013 http://www.sandiegocounty.gov/hhsa/programs/phs/cure_tb/

TBNet: 512-327-2017 <http://www.migrantclinician.org/services/network/tbnet.html>

Pacientes encarcelados

ICE Health Service Corps, Public Health, Safety, and Preparedness Unit: 202-732-4542
o 202-732-3467

Tuberculosis Case Management for Undocumented and Deportable Inmates/Prisoners/ Detainees in Federal Custody. Disponible en: http://tbcontrollers.org/docs/corrections/Federal_TBCaseMgmt_for_Undoc-Deport_Corrections_v3_08-12-2014.pdf

CONTROL DE INFECCIÓN

CDC's Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, MMWR 2005; 54 (No. RR-17), disponible en: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm

Curry International Tuberculosis Center, 2011: *Tuberculosis Infection Control: A Practical Manual for Preventing TB* <http://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/tuberculosis-infection-control-practical-manual-preventing-tb-printed-book>

Transporte: Vuelos de aerolíneas comerciales

World Health Organization. *Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control; 3rd edition.* http://www.who.int/tb/publications/2008/WHO_HTM_TB_2008.399_eng.pdf.

International Air Transport Association. *Suspected communicable disease: General guidelines for cabin crew.* March 2015. <http://www.iata.org/whatwedo/safety/health/documents/health-guidelines-cabin-crew-2011.pdf>.

MANEJO DEL SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS

U.S. Food and Drug Administration Drug Shortage website: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm>

American Society of Health-System Pharmacists Drug Shortage website: <http://www.ashp.org/menu/DrugShortages.asp?to>

TB Drugs & Diagnostics Shortages Reporting Form at the National TB Controllers Association website: <http://www.tbcontrollers.org/>.

Accesibilidad de todos los sitios web verificada el 10 de octubre de 2015.

Referencias

Manejo de casos de TB-MDR: funciones y responsabilidades

- Centers for Disease Control and Prevention. Self-Study Modules on Tuberculosis. Module 6: Managing TB Patients and Improving Adherence. Atlanta, Georgia. 2014. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tb/education/ssmodules/>. Consultado el 10 de octubre de 2015.
- Commission for Case Manager Certification: Definition of Case Management, 2015. Disponible en: <http://ccmcertification.org/about-us/about-case-management/definition-and-philosophy-case-management>. Consultado el 10 de octubre de 2015.
- 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.
- National Tuberculosis Controllers Association and National TB Nursing Consultant Coalition. Tuberculosis Nursing: A Comprehensive Guide to Patient Care. Atlanta: The National Tuberculosis Controllers Association and National Tuberculosis Nursing Consultant Coalition. 2nd Edition. 2011. Disponible en: <http://www.tbcontrollers.org/resources/tb-nursing-manual>. Consultado el 10 de octubre de 2015.
- New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute. Tuberculosis Case Management for Nurses: Self-Study Modules. 2001. Disponible en: <http://globaltb.njms.rutgers.edu/educationalmaterials/productlist.html>. Consultado el 10 de octubre de 2015.
- Palacios E, Guerra D, Llaro K, Chalco K, Sapag R, Furin J. The role of the nurse in the community-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(4):343-346.
- Tahan HA. A ten-step process to develop case management plans. *Lippincotts Case Manag*. 2002;7(6):231-242.

Inicio y monitoreo del tratamiento

- Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Situro) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR*. 2013;62(9):1-12.
- Jahnavi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Singapore Med J*. 2010; 51(12):957-962.
- Partners in Health. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, 2nd Edition. Boston, MA. USAID TB CARE II. 2013. Disponible en: http://parthealth.3cdn.net/69677e8432341d0193_hwm6vyf2f.pdf. Consultado el 10 de octubre de 2015.
- Holland DP, Hamilton CD, Weintrob AC, et al. Therapeutic drug monitoring of antimycobacterial drugs in patients with both tuberculosis and advanced human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*. 2009;29(5):503-510.
- Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs*. 2002; 62(15):2169-2183.
- Seaworth BJ. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(1):73-105.
- Toczek A, Cox H, du Cros P, Cooke G, Ford N. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;17(3):299-307.
- World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2014. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/. Consultado el 10 de octubre de 2015.
- Wu S, Zhang Y, Sun F, et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*. 26 de noviembre de 2013. [Publicación electrónica previa a su publicación en papel].

Atención centrada en el paciente y aseguramiento de la adherencia al tratamiento

- Baral SC, Aryal Y, Bhatrai R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. *BMC Public Health*. 2014;14:46.
- Chalco K, Wu DY, Mestanza L, et al. Nurses as providers of emotional support to patients with MDR-TB. *Int Nurs Rev*. 2006; 53(4):253-260.
- Farmer P, Kim JY. Community based approaches to the control of multidrug resistant tuberculosis: introducing "DOTS-plus." *BMJ*. 1998;317(7159):671-674.
- Lutge EE, Wiysonge CS, Knight SE, Volmink J. Material incentives and enablers in the management of tuberculosis. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012, Issue 1. Art. No.: CD007952.

- Marks SM, Flood J, Seaworth B, et al. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, United States, 2005–2007. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(5): 812-820.
- M'Imunya JM, Kredo T, Volmink J. Patient education and counseling for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2012, Issue 5. Art. No.: CD006591.
- Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, Engel ME, Fretheim A, Volmink J. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Med.* 2007;4(7):e238.
- Nicoll LH, Hesby A. Intramuscular injection: an integrative research review and guideline for evidence-based practice. *Appl Nurs Res.* 2002;16(2):149-162.
- Ogston-Tuck S. Intramuscular injection technique: an evidence-based approach. *Nurs Stand.* 2014; 29(4):52-59.
- Toczek A, Cox H, duCros P, Cooke G, Ford N. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(3):299-307.
- TB CARE 1. *International Standards for Tuberculosis Care.* Edition 3. TB CARE 1. The Hague. 2014. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf. Consultado el 10 de octubre de 2015.
- Peloquin CA, Auclair B. Pharmacology of the second-line antituberculosis drugs. In: Bastian I, Portaels F, eds. *Multidrug-resistant tuberculosis.* AA Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2000: 163-174.
- World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2014. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/. Consultado el 10 de octubre de 2015.

Continuidad del cuidado médico

- Centers for Disease Control and Prevention. *Reported Tuberculosis in the United States, 2013.* Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, October 2014.
- Mitruka K, Winston CA, Navin TR. Predictors of failure in timely tuberculosis treatment completion, United States. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(8):1075–1082.

Control de infección

- Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet.* 1999; 353:444–449.
- California Department of Public Health and California Tuberculosis Controllers Association. Guidelines for the assessment of tuberculosis patient infectiousness and placement into high and lower risk setting. 2009. Disponible en: http://www.ctca.org/fileLibrary/file_52.pdf. Consultado el 10 de octubre de 2015.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings. *MMWR* 2005;54(No. RR-17).
- Curry International Tuberculosis Center, 2011. *Tuberculosis Infection Control: A Practical Manual for Preventing TB.* Disponible en: <http://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/tuberculosis-infection-control-practical-manual-preventing-tb-printed-book>. Consultado el 10 de octubre de 2015.
- Martinez L, Blanc L, Nunn P, Raviglione M. Tuberculosis and air travel: WHO guidance in the era of drug-resistant TB. *Travel Med Infect Dis.* 2008;6(4):177-181.
- Dharmadhikari A, Mphahlele M, Venter K, et al. Rapid impact of effective treatment on transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(9):1019–1025.
- Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1135–1142.
- World Health Organization, 2006. *Tuberculosis and Airline Travel: Guidelines for Prevention and Control,* 2nd Edition. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.363_eng.pdf. Consultado el 10 de octubre de 2015.
- Yang C, Shen X, Peng, Y, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in China: a population-based molecular epidemiologic study. *Clin Infect Dis.* 2015;61(2):219-27.

Manejo del suministro de medicamentos

- Centers for Disease Control and Prevention. Interruptions in supplies of second-line antituberculosis drugs—United States, 2005–2012. *MMWR.* 2013;62(02);23-26.

Reacciones adversas

Colaboradores de la 3.era edición: **BARBARA J. SEAWORTH, MD** Y **DAVID E. GRIFFITH, MD**

Introducción	246	Neurotoxicidad	261
Gastrointestinal	247	Neuropatía periférica	
Hepatotoxicidad		Toxicidad para el sistema nervioso central	
Reacciones dermatológicas	253	Efectos psiquiátricos	
Exantemas maculopapulares y prurito		Convulsiones	
Reacciones de rubor		Síndrome serotoninérgico	
Fotosensibilidad e hiperpigmentación		Ototoxicidad (toxicidad en el	
Reacciones liquenoides a medicamentos		octavo nervio)	266
Habones y urticaria		Nefrotoxicidad	267
Reintroducción de medicamentos (tabla)		Toxicidad oftálmica	269
Desensibilización oral (tabla)		Efectos adversos	
Reacciones graves a los		musculoesqueléticos	271
medicamentos	257	Otras reacciones adversas	272
Reacciones sistémicas		Hipotiroidismo	
Síndrome de hipersensibilidad (DRESS)		Prolongación del intervalo QT	
Reacciones de hipersensibilidad a la RIF		Referencias	275
Anormalidades hematológicas	259		

Las reacciones adversas y la toxicidad deben preverse con cualquier tratamiento para la TB farmacorresistente.

Introducción

El tratamiento de la tuberculosis (TB) farmacorresistente requiere el uso de diversos medicamentos y la mayoría de los pacientes experimentan cierta dificultad para tolerarlos. No obstante, la respuesta de un paciente individual no puede predecirse. La administración de los medicamentos no debe interrumpirse en anticipación de una reacción o por temor a que ocurra una. Incluso algunas personas mayores o muy enfermas pueden tolerar los esquemas complejos para el tratamiento de la TB farmacorresistente. Por el contrario, otras personas pueden tener graves dificultades para tolerar esquemas relativamente simples.

Los pacientes deben estar bien informados sobre sus esquemas de tratamiento de la tuberculosis, a fin de que puedan involucrarse firmemente en el éxito de la terapia.

- **Antes de iniciar un esquema de tratamiento, es fundamental analizar los beneficios y los riesgos de la terapia.** El paciente debe comprender la necesidad del tratamiento, la importancia de cada medicamento en el esquema de tratamiento, y los posibles efectos secundarios y toxicidades.
- **Asegure a los pacientes que se hará todo lo posible para hacer el tratamiento lo más sencillo posible, pero haga énfasis en que es fundamental tener suficientes medicamentos efectivos en el esquema para alcanzar una cura.** Los pacientes deben saber que, si bien los efectos secundarios pueden ser inevitables, serán abordados y tratados de la manera más agresiva posible. Los pacientes deben estar mentalmente preparados para posibles molestias y para el largo camino que les espera.
- **Ayude a los pacientes a comprender que esta puede ser la última oportunidad de curarse y que esquemas de tratamiento futuros podrían ser aún más tóxicos y menos efectivos.**
- Evite la suspensión temporal del tratamiento cuando sea posible, para así maximizar la efectividad del tratamiento.

Preste atención a los síntomas que informe cada paciente. Una evaluación cuidadosa puede hacer que algunos síntomas se atribuyan a causas distintas a la toxicidad del medicamento. La mayoría de los pacientes estarán dispuestos a continuar con el medicamento a pesar de los efectos secundarios cuando: 1) comprenden el beneficio del medicamento; 2) saben que muchos de estos síntomas mejoran después de las primeras semanas y 3) están seguros de que los proveedores de servicios médicos están haciendo lo mejor posible para evaluar y resolver sus problemas. Expresar su agradecimiento a los pacientes por sus esfuerzos en cooperar. Estos reconocimientos a menudo ayudan al paciente a continuar con la terapia.

No suspenda el uso de un medicamento que deja al paciente en riesgo de una recaída o de fracaso del tratamiento sin antes consultar a un experto en el manejo de la TB farmacorresistente. Asimismo, la dosis de un medicamento no debe reducirse, a menos que hacerlo sea posible sin comprometer la efectividad del esquema

de tratamiento. En algunos casos, la incomodidad y las reacciones a medicamentos pueden persistir y deberán ser toleradas para asegurar el éxito del esquema. En otros casos, los eventos adversos graves deberán tolerarse a fin de curar la TB multifarmacorresistente (MDR) o extremadamente farmacorresistente (XDR). Por ejemplo, algunos pacientes con enfermedad avanzada y con resistencia extensa pueden necesitar aminoglucósidos para curarse. Estos pacientes deben estar informados de que la pérdida de la audición puede ser inevitable con el fin de evitar el fracaso del tratamiento o la muerte por TB.

Se puede explicar a los pacientes que tratar la TB farmacorresistente es más parecido a una quimioterapia contra el cáncer que a un tratamiento contra una infección común. El tratamiento de esta enfermedad mortal es una maratón, no una carrera corta de velocidad, y puede haber contratiempos. La aparición de efectos adversos es probable en el camino hacia el objetivo de una cura duradera. Las reuniones frecuentes con las familias para aclarar los objetivos y abordar el manejo de los síntomas pueden fortalecer la alianza proveedor-paciente, de suma importancia para respaldar a los pacientes durante el tratamiento.

Gastrointestinal

El efecto secundario más difícil al comienzo del tratamiento usualmente se relaciona con el malestar gastrointestinal. Con mayor frecuencia, se informan náuseas y vómitos, pero los calambres abdominales y el aumento de flatulencias pueden ser igualmente problemáticos para algunos pacientes. La anorexia con o sin náuseas, los vómitos o el sabor metálico que causa la etionamida (ETA) pueden impedir el aumento de peso y hasta causar una pérdida de peso preocupante. Las náuseas, los vómitos y la anorexia también se corresponden con una posible hepatotoxicidad, por eso, si estos síntomas aparecen, deben controlarse las enzimas hepáticas y la bilirrubina total.

Las causas comunes de los síntomas gastrointestinales incluyen:

- **Gastritis,**
- **Hepatitis o hepatotoxicidad,**
- **Enfermedad biliar,**
- **Pancreatitis,**
- **Enfermedad de úlcera péptica,**
- **Enfermedad inflamatoria intestinal,**
- **Colitis por *Clostridium difficile*,**
- **Intolerancia a la lactosa,**
- **Falla renal aguda o nefrotoxicidad,**
- **TB gastrointestinal en etapa temprana,**
- **Gastroparesia diabética,**
- **Embarazo.**

Náuseas y vómitos

Tratamiento para náuseas y vómitos:

- **Primero pregúntele al paciente. El paciente puede tener alguna idea respecto de cuál medicamento le está causando problemas. Sus opiniones deben ser reconocidas y respetadas (incluso si no pueden hacerse cambios).**

- Motive al paciente a continuar con los medicamentos y asegúrele que, para la mayor parte de los pacientes, muchas de las reacciones adversas se minimizan con el paso de las primeras semanas y pueden hacerse tolerables o eliminarse por completo. Ofrezca tratamiento adicional para los síntomas.
- El **embarazo** puede considerarse una posible etiología de las náuseas y los vómitos cuando sea posible, especialmente si los síntomas aparecen después de un período de tolerancia inicial.
- Si el paciente tiene meningitis tuberculosa, las náuseas y los vómitos pueden ser signos de aumento en la presión intracraneal en lugar de un problema de intolerancia a los medicamentos. Obtenga imágenes urgentemente, a fin de evaluar la presencia de hidrocefalia, y solicite una consulta neuroquirúrgica de ser necesario.

Las siguientes son intervenciones específicas que pueden utilizarse dependiendo del medicamento:

La ETA tiende a causar más síntomas en el tracto gastrointestinal superior, como náuseas y vómitos, y el **paraaminosalicilato (PAS)** más síntomas en el tracto gastrointestinal inferior, como calambres abdominales y diarrea, aunque con frecuencia se superponen. Los pacientes pueden tolerar uno de estos dos medicamentos, pero muchos no toleran ambos juntos. Si se sospecha que la ETA o el PAS están causando los síntomas, suspenda la dosis durante 3 a 4 días para evaluar si esto ayuda a aliviar las náuseas y los vómitos. Informe al paciente que se trata de una prueba para determinar qué medicamento está causando los efectos secundarios y que el medicamento volverá a administrarse con una dosis más baja y se aumentará lentamente hasta alcanzar la dosis terapéutica.

Si el paciente mejora con el medicamento suspendido, se puede reintroducir 1 medicamento a la vez a una dosis más baja (ETA 250 mg, PAS de 2 a 4 gramos) para identificar si la dosis más baja es mejor tolerada. La dosis de medicamento puede aumentarse gradualmente durante las siguientes 2 semanas. Ambos medicamentos pueden administrarse en 2 o 3 dosis durante el día, lo que puede mejorar la tolerancia. Muchos pacientes toleran mejor la dosis más alta de ETA por la noche (ETA 250 mg por la mañana, 500 mg al acostarse; o toleran solo 500 mg al acostarse). El objetivo debe ser aumentar la dosis de ETA a, al menos, 500 mg por día y la dosis de PAS a, al menos, 6 a 8 gramos por día. En algunos casos, puede ser mejor administrar la ETA a una dosis de 500 mg por día o el PAS a una dosis de 6 gramos por día si el paciente lo tolera, en lugar de aumentar a una dosis que no puede ser tolerada. Esto dependerá del paciente y del peso del paciente. Deben obtenerse los niveles del medicamento en suero para documentar si el nivel es terapéutico.

La linezolid (LZD) también puede estar asociada a las náuseas y los vómitos. Si la dosis de LZD es de 600 mg/día, se puede considerar que la reducción de la dosis a 300 mg/día mejora la tolerancia gastrointestinal y, por lo general, no está relacionada con pérdida de la eficacia. La mayoría de los informes en los que se señaló la eficacia con dosis de 300 mg por día fueron en pacientes que tuvieron la reducción de la dosis después de un período con una dosis de 600 mg. Debe documentarse un nivel terapéutico si la dosis se reduce. Algunos pacientes requieren una dosis diaria de 400 a 450 mg para lograr el nivel terapéutico. Estas dosis solo están disponibles con la formulación líquida del medicamento.

Las fluoroquinolonas, la clofazimina (CFZ) y la bedaquilina (BDQ) también pueden causar náuseas y vómitos. La dosis de las fluoroquinolonas, como la **levofloxacin (LFX)** o la **moxifloxacin (MFX)**, no debe reducirse a causa de náuseas. Las fluoroquinolonas son medicamentos esenciales en el esquema de tratamiento y los efectos bactericidas son dependientes de la dosis. Si hay toxicidad gastrointestinal y la dosis de **CFZ** es superior a 100 mg por día, debe reducirse a 100 mg por día. La **BDQ** también puede estar asociada a las náuseas y los vómitos. En la actualidad, no hay información sobre el impacto de una reducción de la dosis de BDQ en la severidad de los efectos secundarios gastrointestinales o la eficacia del medicamento. La dosis de BDQ no debe cambiarse.

Administre antieméticos o antiácidos antes del medicamento o según sea necesario.

Nota: Los antiácidos no pueden administrarse dentro de las 2 horas de haber administrado fluoroquinolonas.

Las siguientes son algunas opciones específicas para el manejo de los síntomas gastrointestinales (dosis para adultos):

- **Prometazina** (Phenergan) 12.5 a 25 mg, VO, IV o, en caso necesario, 30 minutos antes de la dosis y cada 6 horas según sea necesario.
- **Ondansetron** (Zofran) 8 mg, VO, 30 minutos antes de la dosis. La dosis puede repetirse después de 8 horas.
- **Metoclopramida** (Reglan) 10 mg, VO o IV cada 6 horas, según sea necesario.
- **Lorazepam** (Ativan) 0.5 mg sublingual 30 minutos antes de la dosis; puede ser útil para pacientes que han desarrollado náuseas anticipatorias gracias a sus efectos ansiolíticos y de amnesia anterógrada.
- También hay disponibles muchos otros antieméticos. Probar otro agente puede ser útil en algunos pacientes cuando las opciones mencionadas anteriormente no funcionan o no están disponibles en su farmacia.
- Pruebe administrar el medicamento responsable **al acostarse**; algunos síntomas de los efectos adversos pueden ser más tolerables mientras el paciente duerme.
 - Esto es relativamente fácil cuando el paciente está hospitalizado, pero en un entorno ambulatorio, es posible que la terapia observada directamente (DOT) solo esté disponible una vez al día. Quizá sea necesario permitir que el paciente se autoadministre la dosis nocturna. Se puede considerar la DOT por video para monitorear la adherencia, porque incluso los pacientes que más cumplen pueden tener dificultades para tomar un medicamento que probablemente los haga sentir mal.
- **Dele una merienda liviana** (galletas o tostada, té, una bebida de jengibre o soda) antes del medicamento.
- **Suministre los medicamentos a distintas horas** durante el día para evitar tomar muchos medicamentos juntos. Esto puede realizarse fácilmente durante la hospitalización, pero puede representar un desafío en el entorno de la comunidad.
- **Trate la gastritis o reflujo gastroesofágico.** Los inhibidores de la bomba de protones o los bloqueadores de los receptores H2 pueden ser útiles. Evite el uso de antiácidos o sucralfato dentro de las 2 horas de la administración de la dosis de fluoroquinolonas, dado que estos agentes pueden interferir con la absorción de fluoroquinolonas.
- **Minimice el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES).** Esto puede resultar difícil si el paciente también tiene artralgias y mialgias por otros medicamentos. Pruebe el acetaminofén con precaución, ya que se ha informado que incrementa el riesgo de hepatotoxicidad de otros medicamentos antituberculosos.
- Diagnostique y trate las infecciones coexistentes por *Helicobacter pylori*.
- **Promueva la hidratación.** Las bebidas deportivas con electrolitos pueden ser útiles (pero tenga en cuenta que el contenido de glucosa de estas bebidas no es aceptable para la mayoría de los pacientes diabéticos).
- Si el olor de algún medicamento contribuye a los síntomas de náuseas y vómitos, intente ocultar el olor colocando el medicamento en una cápsula de gelatina que puede conseguirse en las farmacias.
- Si los vómitos o la diarrea son significativos, deberán evaluarse y corregirse los electrolitos, el nitrógeno ureico en la sangre (BUN) y la creatinina.

Evalúe los efectos de las intervenciones que ha usado para disminuir las náuseas y los vómitos. A pesar de haber establecido algunas estrategias con antieméticos, es posible que tenga que suspender el medicamento si el paciente padece náuseas a diario y durante la mayor parte del día que afectan su nutrición e hidratación. Cuando se puede diseñar un esquema adecuado sin este medicamento, la solución puede ser sencilla, pero deja al paciente con un esquema que probablemente fracasará. El paciente tendrá que tolerar las náuseas y los vómitos, al menos, en la fase inicial del tratamiento.

- Antes de abandonar un esquema de tratamiento, considere la hospitalización con mejor acceso a terapias antieméticas, hidratación IV y esparcimiento de los medicamentos.
- En casos refractarios, como último recurso, un tubo de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) puede ser efectivo y permitir que continúe el tratamiento a pesar de los síntomas persistentes.
- Para los pacientes que han desarrollado un rechazo psicológico a tragar píldoras, la terapia cognitiva conductual puede ser útil.
- En la mayoría de los casos, el tratamiento debe incluir, al menos, 4 medicamentos activos que probablemente sean efectivos.
- **La consulta con un experto es especialmente importante cuando se consideran cambios en un esquema.**

Elimine (o al menos minimice) el consumo de alcohol para evitar la irritación gastrointestinal y el riesgo de hepatotoxicidad.

Diarrea

La diarrea, junto con el aumento de flatulencias y calambres o cólicos, puede ser difícil para el paciente, pero rara vez lleva a interrumpir los medicamentos.

- Al comenzar el tratamiento, es común que el PAS cause diarrea. Informe a los pacientes que la diarrea por lo general se resuelve o mejora considerablemente al pasar algunas semanas.

• **Siempre comience con el PAS en dosis pequeñas y luego vaya incrementando la dosis poco a poco durante las próximas 2 semanas para minimizar este problema tanto como sea posible.** Consulte la Figura 3, "Dosis escalonada (incremento gradual del medicamento)" en el **Capítulo 4, Tratamiento.**

- Las fluoroquinolonas y la LZD también pueden causar deposiciones muy blandas o diarrea, junto con el incremento de flatulencias. Esto suele mejorar después de las primeras semanas, pero puede persistir debido en parte a la duración de la terapia.
 - Los lactobacilos o las comidas como el yogurt, con cultivos vivos, pueden mejorar los síntomas al reemplazar la flora normal (no deben administrarse dentro de las 2 horas de la dosis de las fluoroquinolonas).
 - La loperamida (Imodium) 2 a 4 mg, VO, puede darse al comienzo y, luego, 1 a 2 mg después de cada deposición muy blanda hasta un máximo de 8 a 16 mg/día para adultos. La loperamida está aprobada para niños de más de dos años. Puede ser usada de forma intermitente, especialmente cuando los pacientes necesitan asistir a actividades sociales o regresar al trabajo. No debe usarse todos los días.
 - Estimule a sus pacientes a que toleren cierto nivel de deposiciones blandas y flatulencias y recuérdelos que las fluoroquinolonas y la LZD son medicamentos clave del esquema de tratamiento.
- La diarrea es uno de los efectos secundarios más comunes de la LZD, y, al igual que con las náuseas y los vómitos, puede aliviarse con una reducción de la dosis de LZD de 600 mg/día a 300-450 mg/día.

Si la diarrea es severa, otras etiologías incluyen:

- **Colitis por *C. difficile*** (especialmente si se utilizan antibióticos de amplio espectro; ej.: fluoroquinolonas, LZD).
- **Otras causas infecciosas o no infecciosas de diarrea.**
- **Enfermedades parasitarias.**
- **Intolerancia a la lactosa**, especialmente si el paciente está hospitalizado y recibe comidas que no forman parte de su dieta normal.

Raramente se requiere discontinuar un medicamento por diarrea severa. Los intentos por continuar con los medicamentos deben basarse en la importancia del medicamento en el esquema de tratamiento y en la disponibilidad de otros medicamentos que pueden servir de sustitutos.

Hepatotoxicidad

- Cualquier malestar gastrointestinal puede representar una hepatotoxicidad. **Si se sospecha que existe una hepatotoxicidad, interrumpa todo medicamento antituberculoso que pueda ser hepatotóxico hasta que los resultados de laboratorio estén disponibles.** La alanina aminotransferasa (ALT) es la enzima del hepatocito que está más directamente asociada con daño en el hepatocito. Si las enzimas están normales, continúe los medicamentos utilizando las estrategias mencionadas para reducir las náuseas y los vómitos.
- La ALT es más específica para el daño del hepatocito que la aspartato aminotransferasa (AST). La elevación de la AST puede indicar lesión en el músculo, el corazón o el riñón. No obstante, la elevación de la AST o la ALT puede indicar la presencia de hepatotoxicidad inducida por medicamentos. Una vez que se excluya esta posibilidad, deben evaluarse otras posibles causas de la elevación de las enzimas hepáticas, como el consumo de alcohol.
- **Si se detectan niveles elevados de enzimas hepáticas o bilirrubina, además de la hepatotoxicidad inducida por medicamentos, considere otras causas, como cálculos biliares o hepatitis viral. Todas estas causas son posibles de tratar, y de hacerlo, pueden facilitar el tratamiento de la TB.**
- Si los niveles de la enzima hepatocelular están por debajo de 3 veces el límite máximo normal y no existe evidencia de ictericia (bilirrubina total <3.0 mg/dl), continúe con los medicamentos utilizando estrategias para lidiar con las náuseas y los vómitos, y observe cuidadosamente al paciente. Si los síntomas continúan, repita el análisis de enzimas hepáticas para descartar hepatotoxicidad. Si se incrementan los niveles de bilirrubina, pero la elevación de las enzimas hepatocelulares es moderada, esto puede indicar obstrucción hepatobiliar en lugar de daño hepático inducido por los medicamentos. Evalúe la situación para detectar causas directas e indirectas de hiperbilirubinemia. Si la bilirrubina es mayor que 3.0 mg/dl, generalmente deben suspenderse los medicamentos hepatotóxicos.
- Si los niveles de bilirrubina y fosfatasa alcalina están elevados (patrón colestático), lo más probable es que la rifampicina (RIF) sea la causante del daño hepático. Si el daño hepático es predominantemente transaminitis (AST/ALT elevados), la PZA y la isoniacida (INH) son las causas más probables del daño hepático. No obstante, hay una superposición en el patrón del daño hepático causado por estos medicamentos, y todos, individualmente o combinados, pueden contribuir con la hepatotoxicidad.
- Si los niveles de las enzimas están por arriba de 3 veces el límite máximo normal en presencia de síntomas que coinciden con hepatotoxicidad o por arriba de 5 veces el límite máximo normal incluso en ausencia de síntomas, suspenda el uso de todos los medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Si al menos se mantienen 3 medicamentos no hepatotóxicos en el esquema de tratamiento (por ejemplo, etambutol [EMB], aminoglucósidos, LFX o cicloserina [CS]); entonces estos pueden ser continuados. Si no, entonces deben suspenderse todos los medicamentos para la tuberculosis. Las fluoroquinolonas casi nunca son hepatotóxicas, pero ocasionalmente la MFX ha estado implicada.

- Monitoree los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina semanalmente.
 - Si se suspendieron todos los medicamentos antituberculosos, cuando las enzimas hepáticas disminuyen a menos de dos veces de lo normal (algunos expertos prefieren esperar a que las enzimas se normalicen o vuelvan al nivel inicial), puede reintroducirse un medicamento potencialmente hepatotóxico a la vez (junto con otros medicamentos que no sean hepatotóxicos).
 - Si el primer medicamento potencialmente hepatotóxico se reintroduce con éxito, entonces, el resto de los medicamentos potencialmente hepatotóxicos deben reintroducirse uno a la vez.
 - Observe atentamente para detectar reacciones clínicas y repita el monitoreo de enzimas hepáticas y bilirrubina, al menos, dos veces a la semana hasta que el medicamento se haya tomado durante, al menos, una semana y los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina estén estables. Luego, puede agregarse al esquema y monitorearse el siguiente medicamento. El resto de los medicamentos deben ser reintroducidos de la misma manera.
 - Si la reintroducción de un medicamento tiene como resultado síntomas clínicos de hepatotoxicidad e incrementa los niveles de enzimas, detenga ese medicamento y elimínelo del esquema.
 - Incluso si se identifica un medicamento como causante de la hepatotoxicidad, reintroduzca cada medicamento individualmente porque, en algunos casos, más de un medicamento puede ser responsable.
- Monitoree enzimas hepáticas al menos una vez al mes durante el tiempo restante del tratamiento.

Los pacientes que padecen alguna enfermedad hepática subyacente están en mayor riesgo de presentar un daño hepático inducido por medicamentos. Algunos estudios han encontrado que los pacientes VIH positivo en tratamiento con terapia antirretroviral (TARV) concomitante tienen una incidencia mayor de hepatitis. Varios informes han notado que los pacientes VIH positivo que padecen hepatitis C presentan hepatotoxicidad en más del 20% de los casos.

La TARV puede estar asociada con hepatitis inducida por medicamentos, con incidencias que dependen de los medicamentos utilizados. El síndrome de reconstitución inmune con hepatitis granulomatosa a partir de TB diseminada puede observarse en pacientes con SIDA después del inicio de la TARV. La hepatitis C, la elevación de la bilirrubina sérica inicial, el bajo conteo de CD4 y la terapia con fluconazol han sido asociados con la hepatitis. El riesgo del daño hepático inducido por medicamentos antituberculosos en pacientes con hepatitis B es variable. Parece ser mayor el riesgo en pacientes que presentan una infección activa crónica que en aquellos que solo son seropositivos.

Si permanecen en el esquema de tratamiento, al menos, 3 medicamentos que no son hepatotóxicos, entonces estos pueden ser continuados ante resultados elevados de pruebas de función hepática.

Reacciones dermatológicas

Exantemas maculopapulares y prurito

Los exantemas maculopapulares y el prurito son efectos secundarios tempranos comunes básicamente de todos los medicamentos antituberculosos. Estos efectos pueden resolverse después de las primeras semanas de terapia sin interrumpir los medicamentos. Si la reacción es leve, continúe el tratamiento y trate el exantema y el prurito de manera sintomática.

No debe continuar con los medicamentos si se presentan síntomas sistémicos, fiebre, urticaria, compromiso de las membranas mucosas, vesículas en la piel, edema en los labios u ojos, sibilancia o compromiso de vías respiratorias.

En estas circunstancias, consulte con un experto en TB, un dermatólogo y, posiblemente, un alergista para la desensibilización (según disponibilidad) antes de reintroducir cualquiera de los medicamentos antituberculosos.

- Para casos de reacciones dermatológicas leves, varios agentes pueden ser útiles y permitir la continuación del medicamento. Pueden administrarse antes del medicamento antituberculoso o según sea necesario.
 - **Difenhidramina** (Benadryl) Para reducir la irritación en la piel, administrar 25-50 mg, VO, IV o intramuscular antes del medicamento, y luego cada 4 a 6 horas según sea necesario. Si los pacientes presentan somnolencia, adviértales de no manejar u operar máquinas.
 - **Otros antihistamínicos:** Clorfeniramina (Chlortrimeton) 4 mg, VO, antes del medicamento y luego cada 4 a 6 horas según sea necesario; hidroxizina (Atarax) 25 mg, VO o intramuscular 4 veces al día (puede incrementarse hasta 50 mg 4 veces al día); o loratadina (Claritin) 10 mg, VO, antes del medicamento.
 - Puede usarse una **crema con hidrocortisona** de aplicación tópica.
 - **Puede probar con una dosis baja de prednisona** (10-20 mg/día) por varias semanas si otras medidas no son útiles.

Evalúe otras posibles etiologías de exantemas y prurito:

- La escabiosis y las mordidas de insectos pueden confundirse con un exantema causado por un medicamento.
- La dermatitis por contacto. Pregunte al paciente si está usando algún producto nuevo, como lociones, jabones, perfumes, etc.
- La fototoxicidad (los bloqueadores solares pueden ser útiles, pero también causar dermatitis por contacto).
- Otros medicamentos, especialmente agentes nuevos, deben ser evaluados como etiologías posibles.
- Otras causas dermatológicas: psoriasis, pitiriasis, dermatitis atópica, etc.
- La resequedad de la piel puede ser la causa del prurito, especialmente en pacientes con diabetes. Considere el libre uso de lociones como vaselina y lanolina (pueden comprarse en una tienda de comestibles, donde sea más económico). La CFZ produce un problema serio de piel seca.
- Hipotiroidismo.
- Con el uso de INH, ETA, CFZ y corticoesteroides pueden aparecer lesiones acneiformes. Esto usualmente se soluciona después de varios meses. Mientras tanto, el tratamiento tópico estándar del acné puede ser útil.
- Las lesiones inusuales de la piel pueden asociarse con infección por VIH.

Reacciones de rubor

La piel colorada y con picazón sin exantemas aparece usualmente en la cara y el cuero cabelludo luego de 2-3 horas de haber tomado los medicamentos. Puede que los ojos también se pongan rojos y llorosos. Esto es causado generalmente por la RIF o la PZA y, por lo general, es leve y se resuelve sin terapia. Si resulta molesto para el paciente, puede administrarle un antihistamínico para tratar o prevenir la reacción.

Los pacientes que toman INH pueden experimentar rubor o picazón en la piel con o sin exantema, además de la posibilidad de bochornos, palpitaciones o dolores de cabeza de 2 a 3 horas después de consumir comidas con tiramina (queso, salame, salchicha de soja, alimentos fermentados, vino tinto), algunos pescados (atún) y productos de soja.

Recomiende a los pacientes no ingerir comidas que precipiten estas reacciones mientras estén en tratamiento con INH.

Fotosensibilidad e hiperpigmentación

Advierta a los pacientes sobre el potencial de fotosensibilidad mientras estén tomando PZA, CFZ o fluoroquinolonas. Aconseje a los pacientes limitar su exposición al sol y utilizar bloqueadores solares. La fotosensibilidad puede ocurrir por períodos prolongados, incluso después de suspender el medicamento que la provoca.

Se han informado casos de pseudoictericia (coloración anormal de tono café en la piel), causada por la rifabutina (RFB). La esclerótica está clara y los niveles de bilirrubina y otras enzimas hepáticas son normales.

También puede ocurrir hiperpigmentación, generalmente peor en personas de piel oscura, con el uso CFZ y puede aumentar marcadamente con la exposición solar. La hiperpigmentación mejora después de interrumpir el medicamento.

Aconseje a los pacientes limitar su exposición al sol y utilizar bloqueadores solares.

Reacciones liquenoides a medicamentos

Pápulas planas y violáceas, que ocasionan prurito, pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero son más comunes en las muñecas, la espinilla/canilla y la espalda. También pueden aparecer en las membranas mucosas y en el cuero cabelludo. El diagnóstico diferencial con liquen plano puede hacerse con una biopsia que muestre infiltración eosinofílica. Las lesiones pueden resolverse mientras se continúa utilizando el medicamento. La hidrocortisona tópica o los antihistamínicos pueden servir para controlar el prurito. Los medicamentos no deben discontinuarse a no ser que existan otros igualmente efectivos para sustituirlos. Puede ser difícil identificar el medicamento responsable en un esquema de múltiples medicamentos porque las lesiones se resuelven con lentitud y el EMB, la INH, la estreptomina (SM) y la CS han sido identificados como causantes de estas lesiones.

Habones y urticaria

Los habones y la urticaria pueden ser causadas por casi cualquier medicamento en el esquema de tratamiento de la tuberculosis. Se atribuyen comúnmente a INH, RIF, PZA, ETA, fluoroquinolonas y EMB, pero también pueden deberse a agentes más nuevos, como LZD y BDQ.

Debe suspenderse el uso de todos los medicamentos potencialmente responsables hasta que las reacciones se resuelvan. **Si la reacción inicial no era severa y NO había evidencia de anafilaxia, angioedema o de problemas en las vías respiratorias, intente identificar el medicamento responsable mediante la reintroducción (volver a administrar) de cada medicamento en el esquema uno a la vez (Tabla 1).**

Por lo general, se comienza con el medicamento más importante del esquema a no ser que se tengan fuertes sospechas de que es este el causante de la reacción. En esa situación, puede hacerse un intento de desensibilización (Tabla 2).

Las Tablas 1 y 2, modificadas por el Programa de Control de TB de Filadelfia, presentan una posible manera de reintroducir varios medicamentos. Después de la desensibilización, **debe continuar con los medicamentos los 7 días de la semana por el resto de la terapia.**

El paciente puede recibir un tratamiento previo con Benadryl 25 mg con o sin una dosis pequeña de prednisona (10–20 mg) 30 minutos antes de la primera dosis cuando se utiliza el enfoque de reintroducción o el proceso de desensibilización. Si la dosis inicial es bien tolerada, administre 25 mg de Benadryl (sin prednisona) 30 minutos antes de la segunda dosis. Si el medicamento es bien tolerado, la tercera dosis debe administrarse sin medicamento previo. La dosis puede aumentarse durante el uso del medicamento previo siguiendo las tablas a continuación. El uso de medicamento previo hace que el proceso de reintroducción sea más sencillo para el paciente y el departamento de salud cuando es necesario ejecutarlo en un entorno ambulatorio.

El medicamento previo no previene las exantemas, pero, por lo general, hace que la reacción sea menos severa y puede mitigar efectos sistémicos asociados, especialmente los más graves. Algunos pacientes pueden beneficiarse de un breve curso de esteroides de dosis baja si la reacción clínica resultante es solo un exantema prurítico leve.

TABLA 1.

Dosis sugerida para la reintroducción de medicamentos cuando se presenta una reacción alérgica no anafiláctica*

Medicamento	Dosis: día 1	Dosis: día 2	Dosis: día 3
INH	50 mg	300 mg	
RIF	75 mg	300 mg	600 mg
PZA	250 mg	1 gramo	Dosis completa
ETA	125 mg	375 mg	500–750 mg
CS	125 mg	250 mg	500–750 mg
EMB	100 mg	500 mg	Dosis completa
PAS	1 gramo	4 gramos	6–8 gramos
SM	125 mg	500 mg	Dosis completa

* Philadelphia TB Program 1998

Las dosis de los siguientes medicamentos no fueron obtenidas del Programa de Filadelfia; sin embargo, basándose en las dosis de la Tabla 1, puede suponerse que son las siguientes:			
Amikacina (AK)	125 mg	500 mg	Dosis completa
Capreomicina (CM)	125 mg	500 mg	Dosis completa
Fluoroquinolona	50 mg	200–250 mg	Dosis completa

REACCIONES
ADVERSAS

Si la reacción inicial fue severa, la reintroducción debe hacerse con una dosis más pequeña del medicamento (1/10) de la dosis del Día 1 que aparece en la Tabla 1, y posteriormente deben aumentarse las dosis con precaución. Realice la reintroducción de los medicamentos en un lugar donde el proveedor de servicios médicos pueda responder a cualquier reacción.

Si una dosis de prueba de cualquier medicamento causa una reacción, el medicamento debe ser discontinuado, a no ser que se determine que es esencial para el esquema. Si ese es el caso, puede considerarse la desensibilización (Tabla 2).

TABLA 2.

Desensibilización oral para INH, RIF y EMB

Tiempo desde el inicio (hora:minuto)	Dosis de INH* (mg)	Tiempo desde el inicio (hora:minuto)	Dosis de RIF** (mg)	Dosis de EMB** (mg)
0:00	0.1	0:00	0.1	0.1
0:15	0.5	0:45	0.5	0.5
0:30	1	1:30	1	1
0:45	2	2:15	2	2
1:00	4	3:00	4	4
1:30	8	3:45	8	8
2:00	16	4:30	16	16
2:30	32	5:15	32	32
3:30	50	6:00	50	50
5:30	100	6:45	100	100
7:30	150	7:30	150	200
8:30	150	11:00	300	400
17:30	150			
Temprano la mañana siguiente	150 dos veces al día x 3 días		300 dos veces al día x 3 días	400 3 veces al día x 3 días

* Holland 1990

** Matz 1994

Los protocolos de desensibilización oral únicamente deben implementarse cuando el hospital o área clínica tengan la capacidad de monitorear y responder a una posible reacción anafiláctica y en situaciones clínicas en las que se determine que el medicamento es esencial para el éxito de la terapia. Dado que la INH y la RIF son medicamentos tan importantes, la desensibilización se intenta más comúnmente con estos dos medicamentos.

Con frecuencia, se utiliza terapia con esteroides mientras se lleva a cabo la desensibilización y luego se suspende gradualmente durante un período de 2 a 3 semanas.

Una vez que la desensibilización se haya completado exitosamente, es esencial que el paciente tome el medicamento 7 días a la semana por lo que resta del tratamiento para prevenir otra reacción más severa.

No intente protocolos de desensibilización cuando se presentan reacciones anafilácticas o si la reacción fue severa con síntomas sistémicos importantes o en las membranas mucosas, como ocurre con el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.

Reacciones graves a los medicamentos

Reacciones sistémicas

Afortunadamente, las reacciones anafilácticas son poco frecuentes con los medicamentos antituberculosos, pero pueden presentarse. La reacción anafiláctica se presenta a los pocos minutos de la administración del medicamento. El paciente usualmente muestra problemas de respiración, como estridor, sibilancia, sensación de tener la garganta cerrada, inflamación de la lengua y ronquera. Otros síntomas incluyen shock, urticaria, angioedema, confusión y prurito. También pueden ocurrir náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarrea. Una vez que el paciente se estabiliza, es esencial identificar el agente causante de estos síntomas. Puede ser necesario el uso de una pequeña dosis de provocación del medicamento, que debe ser administrado en el hospital e, idealmente, con la asistencia de un alergista/inmunólogo. Una vez que se identifica un agente que causa la anafilaxia, **no incluya este medicamento en el esquema de tratamiento. No intente desensibilizar al paciente de estos agentes.**

Las reacciones asociadas con la toxicidad sistémica (fiebre alta, urticarias y ampollas muy extendidas, además de compromiso de membranas y mucosas) son características del síndrome de Stevens-Johnson. La necrólisis epidérmica tóxica es muy probable cuando hay desprendimiento extensivo de la piel. Esta debe distinguirse del síndrome de la piel escaldada, que requiere terapia con antibióticos. **Cada una de estas reacciones necesita terapia inmediata, usualmente con esteroides sistémicos y cuidados de apoyo.** Si existen dudas acerca del diagnóstico, se debe solicitar una consulta dermatológica y una biopsia de piel. Se ha determinado que INH, RIF, EMB, SM, ofloxacina, LZD y CS son agentes causantes. **Nunca debe reutilizar un medicamento que se ha identificado como responsable de alguna de estas reacciones.**

La reacción anafiláctica se presenta a los pocos minutos de la administración del medicamento.

Síndrome de hipersensibilidad (DRESS)

El síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos se ha descrito con varios medicamentos antituberculosos. Recientemente, se determinó que muchos de los pacientes con este grupo de reacciones presentan “reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos” (DRESS).

- Los medicamentos antituberculosos más comúnmente relacionados con el DRESS son la **RIF**, la **INH** y el **EMB**.
- Algunas personas que experimentan DRESS pueden estar recibiendo tratamiento con alopurinol y medicamentos antituberculosos de primera línea. Se ha utilizado el alopurinol para reducir el ácido úrico elevado, que es característico en personas que toman **PZA**. Si bien la mayoría de los pacientes con ácido úrico elevado no necesitan más tratamiento que una buena hidratación, si es necesario abordar estos niveles elevados, no debe usarse alopurinol.
- También han estado implicados una gran variedad de otros medicamentos como sulfamidas, dapsona, minociclina y muchos de los agentes antiepilépticos. La biopsia de la piel y la biopsia del hígado pueden ayudar a establecer el diagnóstico.

El DRESS es poco frecuente y puede poner en riesgo la vida. El síndrome incluye un fuerte exantema causado por el medicamento acompañado de anomalías hematológicas (eosinofilia, linfocitosis atípica), linfadenomegalia, compromiso de sistemas

de órganos (hepático, renal, pulmonar) y síntomas sistémicos significativos. Por lo general, el DRESS comienza **de 2 a 8 semanas después de la exposición al medicamento**. La fiebre suele ser la primera manifestación y puede alcanzar los 40 grados centígrados y está acompañada de malestar, linfadenomegalia y exantema. El exantema comienza como una erupción morbiliforme, pero avanza hasta convertirse en una erupción difusa y confluyente con eritema infiltrativo. Por lo general, el exantema comienza en el tronco, las extremidades superiores y el rostro. El rostro puede inflamarse. El compromiso facial es simétrico y está relacionado con exantema persistente. Existe compromiso de las membranas mucosas en hasta un tercio de los pacientes. Por lo general, avanza hasta comprometer las extremidades inferiores y llega a más de la mitad del cuerpo. El exantema puede avanzar hasta convertirse en vesículas, pústulas, edema dérmico difuso y dermatitis exfoliativa eventual.

La linfadenopatía es un hallazgo predominante y está presente hasta en el 50% de los pacientes. La biopsia demuestra generalmente hiperplasia linfoide benigna. El compromiso de órganos incluye más frecuentemente al hígado y, con menos frecuencia, puede comprometer a riñones y pulmones. El compromiso hepático puede manifestarse como hepatomegalia con ictericia, pero más frecuentemente es asintomático. Si se interrumpe el medicamento responsable de los síntomas, por lo general, las anomalías son leves y se resuelven rápido. Puede ocurrir un compromiso grave y avanzar a falla hepática. El compromiso renal se manifiesta como nefritis intersticial y se ha asociado con la coadministración de alopurinol. El compromiso pulmonar puede incluir tos, fiebre y disnea con hipoxemia. Puede observarse neumonía intersticial acompañada de derrame pleural en la radiografía de tórax. Se han observado casos poco frecuentes de compromiso de múltiples órganos adicionales.

Las anomalías de laboratorio incluyen niveles levemente elevados de ALT o fosfatasa alcalina en más del 80% de los pacientes, leucocitosis con recuentos de eosinófilos > 700 en la mayoría de los casos y linfocitosis atípica en 30-70% de los pacientes. Si hay compromiso renal, puede haber un aumento en el nivel de creatinina, proteinuria de grado bajo y eosinófilos en la orina.

La erupción cutánea y otras anomalías generalmente se resuelven lentamente cuando se suspende el medicamento. Pueden pasar más de 2 meses hasta que el paciente experimente un alivio completo; pueden producirse remisiones y recaídas no relacionadas con la terapia del medicamento. El DRESS se ha relacionado con una reactivación del virus del herpes humano 6 (HHV-6) y los exantemas cutáneos pueden coincidir con la reactivación del virus.

El manejo del DRESS se basa en la interrupción de los medicamentos posiblemente culpables y evitar la incorporación de medicamentos nuevos hasta que se haya resuelto la reacción. Esto puede no ser posible con pacientes con TB, ya que deben recibir tratamiento para la TB, especialmente si es infecciosa y si se requiere terapia con esteroides para controlar el DRESS. En ocasiones, no es posible distinguir si una reacción se debe a la incorporación de un nuevo medicamento o a una exacerbación de la reacción subyacente. Interrumpir e iniciar los medicamentos o tratar con un esquema más leve puede provocar farmacoresistencia y fracaso del tratamiento, por ello, el equilibrio entre prevenir un daño y brindar tratamiento requiere destreza y experiencia clínicas significativas.

La mayoría de los expertos no recomienda la reintroducción del agente causal de esta reacción una vez que se ha identificado.

Se debe consultar a un clínico especializado en TB además de a un dermatólogo. Se prefiere el uso de corticoesteroides tópicos de alta potencia aplicados de 2 a 3 veces por día en lugar de esteroides sistémicos, pero pueden usarse solo de 1 a 2 semanas. En ocasiones, es posible que sea necesario el uso de esteroides sistémicos en dosis altas por un período prolongado.

Reacciones de hipersensibilidad a la RIF

Se han informado una variedad de reacciones a la terapia con RIF. Una de estas reacciones son los **síntomas de gripe** que se caracteriza por fiebre, escalofríos, dolor de cabeza y de huesos. Estos síntomas comienzan después de 1 o 2 horas de haber tomado el medicamento y se resuelven espontáneamente después de 6 a 8 horas. Es típico que este síndrome se desarrolle después de varios meses de haber empezado la terapia y es más común con la terapia intermitente. Muchos pacientes pueden tolerar la RIF si se les cambia de intermitente a terapia diaria.

Para la mayoría de las otras reacciones de hipersensibilidad, debe suspenderse la RIF. No intente la desensibilización. Muchos pacientes requieren terapia con esteroides para controlar las reacciones.

Estas reacciones incluyen:

- **Vasculitis cutánea,**
- **Aplasia de las células rojas,**
- **Leucopenia y agranulocitosis,**
- **Trombocitopenia,**
- **Coagulación intravascular diseminada,**
- **Anemia hemolítica,**
- **Infiltración pulmonar,**
- **Reacciones lupoides,**
- **Falla renal aguda.**

Anormalidades hematológicas

Las anomalías hematológicas pueden representar enfermedad subyacente, ya sea una afección comórbida, como falla renal crónica, VIH, alcoholismo, con deficiencias nutricionales que pueden provocar anemia o un tumor. *La M. tuberculosis* puede ser directamente responsable de las anomalías hematológicas, como se observa con la TB diseminada que compromete directamente la médula ósea o en relación con una disminución en la producción de médula ósea debido a enfermedad crónica a causa de *M. tuberculosis*. La TB gastrointestinal puede producir anemia debido a hemorragia en el tracto gastrointestinal, y enfermedad pulmonar asociada con hemoptisis también puede relacionarse con una anemia grave.

Las anomalías hematológicas a causa de farmacotoxicidad pueden comprometer cualquier línea celular y pueden relacionarse con la mayoría de los medicamentos. No obstante, las causas más comunes de anomalías hematológicas se relacionan con la INH, la RIF y la LZD, cualquiera de los cuales puede causar anomalías de todas las líneas celulares. La mayoría de los medicamentos para la TB pueden asociarse ocasionalmente con anomalías hematológicas. Consulte la Tabla 3.

TABLA 3.

Anormalidades hematológicas asociadas con medicamentos antituberculosos

Medicamento	Conteo de glóbulos blancos ↓	Conteo de glóbulos blancos ↑	Neutrófilos polimorfonucleares ↓	Plq ↓	Plq ↑	Pan ↓	Aplasia de las células rojas	Coagulación intravascular diseminada o anomalías en la coagulación	Hgb ↓	Anemia hemolítica	Eos ↑	Anemia aplásica
Amikacina											X	
Amox/clav	X		X	X	X				X	X	X	
Capreomicina	X	X									X	
Glofazimina	X							X	X		X	
Cicloserina									X			
Etambutol	X		X	X							X	
Etionamida	X			X								
Imipenem	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
Isoniacida	X		X	X			X	X	X	X	X	X
Kanamicina												
Levofloxacina	X	X		X					X	X	X	X
Linezolid	X			X		X	X		X			
Moxifloxacina	X	X	X	X	X			X	X	X	X	
PAS			X	X								
Pirazinamida				X					X			
Rifabutina			X	X								
Rifampicina	X	X	X	X			X	X	X	X		
Estreptomycina	X			X				X		X	X	

REACCIONES ADVERSAS

Neurotoxicidad

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica se caracteriza por la polineuropatía simétrica en casi todos los casos. Los primeros síntomas son hormigueo, punzadas y ardor en el metatarso o en las puntas de los dedos de los pies. Si es progresiva, puede ocurrir pérdida sensorial, pueden perderse los reflejos en los tobillos y presentarse debilidad para la flexión dorsal de los dedos de los pies. Los síntomas pueden progresar de forma centripeta y comprometer las manos y los dedos. Puede desarrollarse inestabilidad en el andar por pérdida propioceptiva. Por lo general, el diagnóstico se puede hacer clínicamente. Los medicamentos comúnmente implicados son la **INH**, la **ETA**, la **CS** y la **LZD**. En raras ocasiones, las fluoroquinolonas y el EMB han sido relacionados con el desarrollo de neuropatía, aunque recientemente se agregó la neuropatía como una advertencia en “recuadro negro” para las fluoroquinolonas.

Es más probable que se produzca neuropatía en pacientes con diabetes, alcoholismo, infección por VIH, hipotiroidismo, embarazo, nutrición deficiente e ingesta dietaria inadecuada de piridoxina.

Las profilaxis con piridoxina (50 mg diarios para pacientes con TB farmacorosceptible con un esquema de tratamiento estándar) generalmente son suficientes. Si los síntomas se desarrollan o progresan, la dosis puede incrementarse a 100 mg diarios.

La profilaxis con piridoxina (100 mg diarios) debe ser incluida para todos los pacientes (incluidos los niños, en proporción a su peso) que están recibiendo tratamiento para la TB-MDR con INH, ETA, CS o LZD. Si los síntomas se desarrollan o progresan, pueden probarse dosis de 150 mg; no obstante, se ha informado neuropatía relacionada a piridoxina con dosis de más de 100 mg diarios y algunos expertos no administran más de 100 mg. No deben usarse dosis de más de 200 mg.

Hay pocos casos informados de neuropatía atribuidos a la piridoxina en dosis de 100 mg o mayores.

La neuropatía asociada con la LZD tiende a manifestarse después de 4 meses de terapia y probablemente es dependiente de la dosis. El uso inicial de 600 mg de LZD una vez al día seguido de una reducción de la dosis de 300 a 450 mg por día (o, como alternativa, 600 mg 3 o 4 veces a la semana si se desarrolla toxicidad) generalmente permite continuar con el uso de LZD en el esquema de tratamiento. Debe hacer un seguimiento muy atento a los pacientes una vez que desarrollan neuropatía periférica, ya que los síntomas pueden no mejorar, o incluso empeorar, cuando se interrumpe la LZD. Debe equilibrarse el grado de neuropatía tolerable para cada paciente individual frente a los medicamentos alternativos disponibles para el tratamiento, las toxicidades de estos medicamentos y la oportunidad de una cura duradera para la TB farmacorosistente.

Las intervenciones adicionales incluyen:

- **Corregir deficiencias vitamínicas y nutricionales.**
- **Tratar problemas médicos adicionales.**
- **Evaluar y corregir electrolitos.**
- **Identificar otros medicamentos que potencialmente causan neuropatía periférica y cambiarlos si es posible.**
- **Considerar si la dosis de ETA o CS puede reducirse sin comprometer el esquema.** Controle la concentración sérica si se disminuyen las dosis.
- **La fisioterapia puede ayudar pero a menudo no está disponible.**

- **Los agentes antiinflamatorios no esteroideos o el acetaminofén también pueden ayudar.**
- **La gabapentina** (Neurontin) ha sido útil para muchos pacientes. Los adultos deben recibir inicialmente una dosis única de 300 mg, VO, el Día 1, aumentarla a 300 mg dos veces al día el Día 2 y 300 mg 3 veces al día el Día 3. La dosis puede ser ajustada hasta 1800 mg en 3 dosis divididas según sea necesario para aliviar al paciente. La gabapentina también está asociada con un rango amplio de efectos adversos, lo que incluye náuseas y vómitos; así como las artralgias y síntomas del SNC. Si hay insuficiencia renal, disminuya la dosis.
- **Puede probarse la pregabalina** (Lyrica) en pacientes que no responden a la gabapentina. La dosis inicial es de 50 a 75 mg por día en dos dosis separadas, con aumento escalonado hasta la dosis efectiva habitual de 150 a 300 mg dos veces al día.
- **Puede probar una dosis baja de un antidepresivo tricíclico** (amitriptilina [Elavil] 25 mg, PO, al acostarse) **si no hay contraindicaciones.** La dosis de amitriptilina puede aumentarse (a 150 mg máximo) si las dosis más bajas no ayudan. No obstante, la LZD no puede administrarse con un medicamento tricíclico ni con un inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina (SSRI) por su leve actividad en las enzimas monoamino oxidasas (MAO) que contribuye al riesgo del síndrome serotoninérgico.
- **Puede probar con carbamazepina** (Tegretol), un anticonvulsivo, a una dosis de 100 a 400 mg, PO, dos veces al día. La discrasia sanguínea y la función hepática elevada pueden complicar la terapia; a los pacientes que reciben este medicamento se les debe realizar regularmente un conteo completo de glóbulos rojos y el monitoreo de las enzimas hepáticas.
- **Muy pocas veces, se descontinúa el medicamento, solo en caso de que haya disponibilidad de un medicamento alternativo y siempre que no se comprometa el esquema.**

Toxicidad para el sistema nervioso central

Una gran variedad de efectos secundarios leves pueden ocurrir tempranamente durante la terapia. Estos incluyen: somnolencia, dolores de cabeza, problemas de concentración, irritabilidad, cambios leves de humor, insomnio y agitación. Advierta a los pacientes sobre estos efectos y trate que comprendan que generalmente son menos problemáticos después de las primeras semanas de la terapia. **Se desarrolla tolerancia hacia la mayoría de estos efectos y el paciente aprende a lidiar con ellos.** Estos síntomas relativamente leves no deben llevar a interrumpir un medicamento a no ser que se presenten circunstancias inusuales.

- Administre el medicamento a cierta hora del día para minimizar los efectos, por ejemplo, al acostarse en pacientes que experimentan somnolencia. Consulte al paciente con respecto al horario de los medicamentos.
- Los analgésicos o AINES pueden ayudar a aliviar dolores de cabeza.
- Limitar el consumo de cafeína por las noches puede mejorar los trastornos del sueño.
- El ejercicio también puede ser efectivo.

El respaldo de las personas encargadas del cuidado y los familiares y la aceptación de los cambios de ánimo y la irritabilidad del paciente harán estos efectos secundarios más tolerables.

Efectos psiquiátricos

Depresión

La depresión puede ser relativamente leve y manejable con atención y apoyo de la familia y los proveedores de servicios médicos. Es de esperarse algún nivel de depresión situacional en la mayoría de los pacientes que luchan contra las dificultades de la terapia de la TB farmacorresistente.

La depresión inducida por medicamentos es especialmente problemática con CS y ETA. La depresión relacionada con CS puede ser grave y, en ocasiones, está relacionada con las ideas suicidas. Los pacientes que reciben CFZ y experimentan hiperpigmentación a causa del medicamento han desarrollado una depresión reactiva debida a los cambios en la coloración de la piel.

Por lo general, la CS no debe formar parte de un esquema de tratamiento inicial si hay depresión significativa.

- Evalúe y atienda conflictos psicosociales subyacentes.
- Evalúe a los pacientes respecto al abuso de sustancias y refiéralos a un psicólogo si es apropiado.
- Esté siempre atento a los indicadores de ideas suicidas en pacientes con depresión, especialmente aquellos que reciben CS o ETA. Si la depresión es grave o hay ideas suicidas, se debe interrumpir la administración de CS y ETA, y se debe observar al paciente atentamente con apoyo psicológico hasta que esté estable.
- Cuando la depresión es importante, intente la terapia con antidepresivos o considere la consulta psiquiátrica. **Nota: No se deben dar antidepresivos tricíclicos y SSRI a pacientes que están tomando LZD, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico.**
- Obtenga los niveles de CS. Reduzca la dosis si los niveles son >35 mg/dl. Ajuste la dosis hasta alcanzar niveles cercanos al límite inferior del rango objetivo (el rango objetivo de nivel máximo a las 2 horas después de la dosis es de 20 a 35 mg/dl).
- Reduzca la dosis de CS y ETA de 750 mg por día a 500 mg por día para ver si se alivió la depresión.
- Si la depresión progresa o no mejora con un intento de terapia con antidepresivos, descontinúe la CS y, posiblemente, la ETA también.
- Por lo general, la CS no debe formar parte de un esquema de tratamiento inicial si hay depresión significativa. Cuando no hay medicamentos alternativos disponibles y la depresión se controla con terapia, algunos pacientes pueden tolerar CS y ETA.
- La INH se ha relacionado con la depresión que, a su vez, ha sido descrita como severa en varios informes. La interrupción del medicamento está asociada con una recuperación rápida.

Psicosis

- Si hay presencia de psicosis severa, hospitalice al paciente y manténgalo bajo vigilancia durante 24 horas.
- Solicite consulta psiquiátrica.
- Suspenda los medicamentos que posiblemente contribuyan hasta que el paciente se estabilice.
- **Los medicamentos con más probabilidad de causar psicosis son la CS y las fluoroquinolonas; la INH puede estar implicada ocasionalmente.**
- Debe administrarse piridoxina (100 a 150 mg) si aún no es parte del tratamiento.
- Al primer signo de psicosis, comience con terapia antipsicótica (haloperidol [Haldol] VO, IV o intramuscular 0.5 a 5 mg).
- Si la CS es parte del esquema de tratamiento, interrúmpala y obtenga un nivel aleatorio de CS.

- Cuando los síntomas se resuelvan, debe reintroducirse primero el medicamento con menos probabilidades de haber contribuido con los síntomas, uno a la vez, con supervisión.
- Si no hay un medicamento alternativo, puede reiniciarse la CS en dosis bajas. No aumente la dosis a las cantidades anteriores sin antes evaluar las concentraciones séricas. Si se presenta cualquier episodio psicótico, descontinúe la CS rápida y permanentemente.
- Cuando el paciente se haya estabilizado, todos los medicamentos hayan sido reintroducidos de manera exitosa y se hayan resuelto todos los síntomas, puede reducir los medicamentos antipsicóticos manteniendo al paciente bajo observación.
- Considere y aborde todas las otras etiologías, especialmente donde intervengan drogas ilícitas, alcohol y problemas médicos (meningitis, hipotiroidismo y depresión).
- Si no existen otras opciones de tratamiento, algunos pacientes pueden tolerar la cicloserina junto con un medicamento antipsicótico. Estos pacientes requieren vigilancia especial. Utilice esta terapia solo después de consultar con un experto en el manejo de la TB farmacorresistente y cuando se determine que la CS es esencial para el esquema y no hay otra alternativa disponible.

Ideas suicidas

- **Hospitalice al paciente y manténgalo bajo vigilancia las 24 horas.**
- Descontinúe la CS.
- Solicite consulta psiquiátrica.
- Inicie terapia con antidepresivos.
- Si el paciente también está recibiendo INH o ETA, interrumpa estos medicamentos y solo reintrodúzcalos cuando el paciente esté estable. Si se reinicia la INH, se administra a dosis de 300 mg por día. Si se reinicia la ETA, debe administrarse inicialmente a dosis de 250 mg una vez al día y luego debe aumentarse a 500 mg y, por último, hasta 750 mg por día si el paciente está estable y tolera el aumento escalonado de la dosis.
- Si el paciente está recibiendo una fluoroquinolona, verifique la concentración sérica de la fluoroquinolona y reduzca la dosis si la concentración sérica es mayor al rango terapéutico. No baje la dosis si el nivel sérico es terapéutico.
- Mantenga al paciente en el hospital hasta que haya pasado el riesgo de suicidio.

Convulsiones

Medidas inmediatas:

- Hospitalice al paciente. Asegúrese de que haya una ventilación adecuada, apoye el gasto cardíaco y proteja las vías aéreas durante el tratamiento de las convulsiones.
- Suspenda la CS, las fluoroquinolonas, la LZD, la INH, el imipenem (evalúe también la interrupción de meropenem), e inicie la terapia anticonvulsiva (fenitoina, ácido valproico). Monitoree los niveles de los medicamentos antiepilépticos, ya que es posible la interacción con los medicamentos y la sinergia tóxica. Si el paciente está recibiendo CS, obtenga un nivel de CS aleatorio, ya que la actividad convulsiva está estrechamente relacionada con niveles de CS séricos elevados.
- En casos de toxicidad por INH: Si se conoce la dosis de INH, el paciente debe recibir tratamiento inicialmente con un bolo intravenoso lento de piridoxina, en 3 a 5 minutos, en una base gramo a gramo, equivalente a la dosis de INH. Si se desconoce la cantidad de INH recibida, entonces considere la administración inicial de un bolo intravenoso de piridoxina de 5 gramos en adultos u 80 mg/kg en niños. Si continúan las convulsiones, puede repetirse la dosificación de piridoxina. Es poco frecuente que haya que administrar más de 10 gramos de piridoxina. Se desconoce la dosis máxima segura de piridoxina en casos de intoxicación por INH. Si el paciente no responde a la piridoxina, puede administrarse diazepam.

- Determine si hay otras etiologías para las convulsiones.
- Revise el nivel sérico de electrolitos, calcio y magnesio.

Cuando se hayan resuelto las convulsiones, reinicie los medicamentos uno por uno, en general, primero el medicamento más efectivo del esquema.

- La CS no deberá reiniciarse a menos que sea estrictamente necesario. Este no siempre será el caso.
- Continúe con la terapia anticonvulsiva durante el tiempo que resta de terapia para la TB farmacorresistente.

Un historial de convulsiones previo no indica que el uso de cicloserina, fluoroquinolonas, LZD e INH esté absolutamente contraindicado. Si existe un medicamento alternativo disponible, no incluya la CS.

Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico consiste en signos y síntomas clínicos que ocurren en presencia de un exceso de actividad de serotonina. Tres mecanismos pueden contribuir a la elevación de los niveles de la serotonina: 1) inhibición del metabolismo de la serotonina (uso de los inhibidores de la MAO), 2) bloqueo de los receptores de la serotonina en la neurona presináptica (uso de SSRI o antidepresivos tricíclicos) y 3) incremento en la liberación de la serotonina almacenada (uso de anfetamina).

La LZD es un inhibidor débil, reversible y no selectivo de la MAO.

Si bien la LZD no es lo suficientemente potente para ocasionarlo por sí sola, el síndrome serotoninérgico puede presentarse cuando la LZD es administrada simultáneamente con otros medicamentos que incrementan los niveles de serotonina o cuando la dieta es muy alta en tiramina (queso, carnes curadas, productos fermentados o salsa de soja, vino tinto). Aunque es un fenómeno raro, puede ser grave e incluso fatal. Debido a que el síndrome no desaparece a menos que se retire el medicamento responsable, reconocer este padecimiento es muy importante.

El cuadro clínico varía desde una toxicidad leve hasta grave.

El síndrome serotoninérgico se caracteriza por hallazgos neuromusculares.

Los criterios diagnósticos más recientes se enfocan en la presencia de, al menos, uno de los siguientes: clonías, convulsiones, mioclonías, ataxia, incoordinación, trismos mandibulares, rigidez, escalofríos, rigor, nistagmos, temblor o hiperreflexia. Además pueden encontrarse taquicardias, fiebre, midriasis, diaforesis, sonidos de hiperactividad intestinal, diarrea, agitación y delirio.

El síndrome generalmente se desarrolla apenas se ha introducido el medicamento causante o por el aumento en la dosis de un medicamento que ha sido usado previamente.

- Debe realizarse un examen físico para valorar las clonías, los reflejos de los tendones profundos, el tamaño de la pupila, la sequedad de las mucosas, los sonidos del intestino y la diaforesis.
- **Parte esencial de la evaluación es llevar un buen registro de la historia de los medicamentos, que incluya el uso de cualquier medicamento disponible en el mercado sin prescripción médica, suplementos herbarios y dietéticos, y drogas ilícitas (además de cualquier medicamento de prescripción reciente).**

- El diagnóstico diferencial incluye el envenenamiento anticolinérgico, la hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno. La historia de los medicamentos ayudará a identificar la causa.
- Muchos casos se han asociado con el **uso concomitante de LZD y un SSRI, o de un antidepresivo tricíclico**. La vida media de estos medicamentos es larga y, si se planea una terapia con LZD, estos agentes se deben retirar por lo menos dos semanas antes de su uso. El paciente debe ser observado cuidadosamente. Existen informes del síndrome serotoninérgico que indican que se manifiesta incluso dos semanas después del retiro de estos agentes.

Cuando se identifica el síndrome serotoninérgico, la LZD debe discontinuarse.

Los SSRI o los tricíclicos no pueden suspenderse precipitadamente y aun si son discontinuados, seguirían ejerciendo los efectos debido a su vida media prolongada. Con cuidados de apoyo y la interrupción de la LZD, el síndrome se resolverá a menudo en un plazo de 24 a 48 horas. No hay ensayos controlados disponibles para guiar el manejo del síndrome serotoninérgico en su forma más severa. Varios medicamentos han sido útiles, incluidas las benzodiazepinas y el lorazepam. Algunos pacientes necesitan una corrección térmica y cardiorrespiratoria agresiva.

Ototoxicidad (toxicidad en el octavo nervio)

Todos los aminoglucósidos y la CM son tóxicos para el octavo nervio craneal y pueden causar toxicidad vestibular y auditiva.

- Mayores dosis aumentan el riesgo de toxicidad. Sin embargo, incluso los pacientes que poseen concentraciones séricas del medicamento que siempre están en el rango terapéutico, podrían desarrollar toxicidad auditiva y vestibular.

Toxicidad vestibular

- Al menos mensualmente, evalúe la toxicidad vestibular. [Consulte el **Capítulo 8, Monitoreo y manejo de casos** para obtener instrucciones].
- Pregunte al paciente si presenta tinnitus y mareos y observe al paciente atentamente para detectar si tiene inestabilidad.

La sensación de oído tapado y el zumbido intermitente son síntomas tempranos de toxicidad vestibular. Cuando se informan estos síntomas, en ocasiones, es posible limitar la toxicidad y continuar con el agente inyectable durante otro mes o más disminuyendo el intervalo de la dosis a 2 o 3 veces por semana.

Observe al paciente con detenimiento. **La toxicidad se relaciona con la dosis total y es acumulativa.** Es imposible predecir para cada paciente en forma individual cuál es la dosis que puede tolerar. La CS, las fluoroquinolonas, la ETA, la INH o la LZD pueden causar cierto grado de falta de equilibrio. Antes de interrumpir el agente inyectable, evalúe si los síntomas se deben a estos u otros medicamentos. Se pueden suspender todos los medicamentos durante varios días para ver si los síntomas mejoran. Los síntomas de toxicidad vestibular generalmente no mejoran rápidamente después de interrumpir el medicamento, aunque podría presentarse cierta mejora después de un tiempo si se interrumpe el inyectable antes de que ocurra una toxicidad considerable. El medicamento inyectable deberá suspenderse solo después de haber excluido cuidadosamente todas las otras causas de los síntomas.

Si el tinnitus y la inestabilidad se desarrollan y esto se atribuye a una toxicidad vestibular, suspenda el uso del agente inyectable. Esta es una de las pocas reacciones adversas que suelen causar una toxicidad intolerable permanente y que requieren la interrupción de una clase de agentes. Si se continúa el uso del agente inyectable o se intenta sustituir un inyectable por otro, se desarrollará vértigo persistente, inestabilidad, tinnitus y ataxia. **La toxicidad vestibular inducida por medicamentos frecuentemente es irreversible.**

Toxicidad auditiva

Prevención y monitoreo

La pérdida de la audición es un efecto directo de toxicidad en el octavo nervio craneal por medicamentos inyectables. Cierta nivel de pérdida de la audición ocurre en casi todos los pacientes tratados por TB-MDR. En primer lugar, suele ocurrir la pérdida de sensibilidad auditiva de alta frecuencia, pero eso no suele afectar la capacidad de conversación. Con un tratamiento continuado, los efectos son acumulativos. La pérdida de la audición puede ser reversible o permanente.

- Haga un audiograma de referencia y repítalo mensualmente. Observe la habilidad del paciente en participar en conversaciones normales.
- Considere cambiar los inyectables a 3 veces por semana, después de 3 a 4 meses de tratamiento, una vez que los cultivos sean negativos.
- Evite los diuréticos de asa porque estos incrementan la toxicidad en el octavo nervio.
- La estreptomina tiene menos efecto de toxicidad auditiva que otros medicamentos inyectables, pero tiene más efecto de toxicidad vestibular.
- Un estudio retrospectivo sugirió que la CM podría ser menos tóxica que la AK.
- La resistencia a la estreptomina es común y debe excluirse antes de sustituirla por otro inyectable.

Algunos pacientes deben tolerar una pérdida significativa de la audición para lograr curarse de la TB farmacorresistente. La decisión de continuar con la terapia con un inyectable cuando ocurre pérdida significativa de la audición debe discutirse con un experto en manejo de la TB farmacorresistente y también con el paciente.

Nefrotoxicidad

Prevención y monitoreo

Todos los aminoglucósidos y la capreomicina pueden causar nefrotoxicidad. Es importante realizar una evaluación continua de la función renal.

- Si le preocupa que puedan existir anomalías en la función renal, haga una prueba inicial de eliminación de la creatinina en 24 horas. Observe semanalmente las concentraciones séricas de la creatinina durante las primeras semanas y posteriormente, al menos, en forma mensual.
- Promueva una hidratación adecuada.
- Verifique los niveles del medicamento.
 - Los autores han obtenido excelentes beneficios terapéuticos mientras limitaban la toxicidad ajustando la dosis a niveles máximos objetivo de aproximadamente 25 mcg/ml, 1 hora después de la administración intravenosa o 2 horas después de la inyección intramuscular.
 - Las concentraciones mínimas deben ser de menos de 5 mcg/ml o indetectables antes de la siguiente dosis.

- En el caso de adultos de más de 59 años, muchos médicos clínicos experimentados prefieren disminuir la dosis de los medicamentos inyectables a 10 mg/kg y monitorear las concentraciones del medicamento. Los niveles objetivo deben ser los mismos que para personas más jóvenes.
- En el caso de pacientes con una eliminación de la creatinina inferior a 30 ml/min o aquellos que reciben hemodiálisis, se recomiendan 12-15 mg/kg, de 2 a 3 veces por semana. Algunos expertos recomendarían que considere una dosificación de 3 veces por semana en pacientes con eliminación de creatinina de 50-70 ml/min y una dosificación de dos veces a la semana si es inferior a 50 ml/min. (Consulte el **Capítulo 7, Comorbilidades y situaciones especiales: Falla renal, Tabla 1**, para cálculos de eliminación de la creatinina).

- **Monitoree el nivel sérico de los medicamentos y ajuste los medicamentos a la dosis respectiva.** Las concentraciones mínimas del medicamento son especialmente útiles cuando existe evidencia de insuficiencia renal.

Consulte el Capítulo 5, Fichas técnicas de los medicamentos, y el Capítulo 3, Laboratorio, para obtener más detalles. Las concentraciones mínimas deben ser de menos de 5 mcg/ml antes de la siguiente dosis. Es posible que la disminución de la dosis para alcanzar concentraciones inferiores a 20 mcg/ml no sea posible.

En caso que se desarrolle una disminución de la función renal durante el tratamiento, es recomendable:

- Si hay una disminución de la función renal, repita la eliminación de la creatinina en 24 horas.
- Promueva una hidratación adecuada.
- Detenga el agente inyectable entre 1-2 semanas para permitir que se establezca la función renal.
- Revise la concentración sérica de electrolitos y corrija si es necesario.
- Evalúe otros medicamentos que el paciente esté tomando y ajuste la dosis o el intervalo entre las dosis si es necesario. Si la eliminación es de menos de 30 ml/minuto, ajuste las dosis de EMB, PZA, algunas fluoroquinolonas, CS, todos los aminoglucósidos y CM.
- **Para la eliminación de la creatinina entre 50 y 70 ml/min, el paciente podría tolerar las dosis de aminoglucósidos entre 12-15 mg/kg, 3 veces por semana.**
- **Para la eliminación de la creatinina entre 30 y 50 ml/min, debe intentar una dosis de 12 mg/kg de aminoglucósidos dos veces por semana.**

- **Monitoree los niveles máximos y mínimos de medicamentos.** Es especialmente importante obtener una concentración máxima terapéutica y que las concentraciones mínimas sean de menos de 5 mcg/ml antes de administrar otra dosis del medicamento.

- Observe cuidadosamente la función renal.

Pérdida de electrolitos

Todos los aminoglucósidos y la capreomicina pueden causar alteraciones en los electrolitos por pérdidas tubulares renales de potasio, magnesio y sales de calcio. Estos efectos son más pronunciados con la capreomicina. La pérdida de cloruro e hidrógeno puede ocurrir por la alcalosis resultante. Un defecto en la reabsorción tubular renal del cloruro puede estar causado por estos medicamentos. Las náuseas, el vómito y la diarrea pueden contribuir también a las anomalías en los electrolitos. Las alteraciones de los electrolitos con estos medicamentos pueden precipitar la aparición de arritmias cardíacas graves, incluso fatales.

- Realice una evaluación inicial y, al menos, un seguimiento mensual del potasio, calcio y magnesio durante el tratamiento con medicamentos inyectables.
- Reemplace electrolitos, según sea necesario.
- Evalúe la función renal al reemplazar electrolitos.
- Si un valor de potasio aislado está bajo, verifique también el calcio y el magnesio.
- Un nivel bajo de calcio sérico está comúnmente causado por hipoalbuminemia. Si el calcio está bajo, verifique la albúmina y el calcio libre para obtener el valor corregido.
- Si hay presencia de hipomagnesemia, se la debe tratar para corregir la hipocalcemia e hipocalcemia.

Si existen anomalías **severas** de electrolitos, hospitalice y observe al paciente.

- Efectúe un electrocardiograma.
- Detenga los medicamentos que contribuyen a la prolongación del intervalo QT (fluoroquinolonas, CFZ, BDQ). Consulte **Otras reacciones adversas: Prolongación del intervalo QT.**
- Detenga los medicamentos (digoxina, antidepresivos tricíclicos) que pueden precipitar las arritmias. Considere cambiar de CM a AK, ya que la CM se ha asociado con pérdidas de electrolitos más severas.

Toxicidad oftálmica

Prevención y monitoreo

El medicamento más común que causa toxicidad al nervio óptico es el **EMB**. Aunque hay informes de casos y series pequeñas de pacientes que han desarrollado toxicidad severa, irreversible y repentina en el nervio óptico, la mayor parte de los expertos consideran que la dosis de 15 mg/kg de EMB administrada durante menos de 2 meses rara vez es asociada con cambios tóxicos al nervio óptico. Los pacientes que reciben EMB en altas dosis o en forma prolongada tienen mayor riesgo de sufrir toxicidad del nervio óptico. El EMB en altas dosis (25 mg/kg) generalmente no debe utilizarse durante más de 2 meses. El intervalo de dosificación del EMB debe ajustarse si la eliminación de la creatinina es de <50 ml/min para minimizar la toxicidad ocular.

La LZD produce una neuropatía óptica tóxica que suele ser reversible. Si no existe ninguna otra opción razonable, se ha vuelto a iniciar la LZD con una dosis inferior (300 mg) exitosamente sin recurrencia en un estudio publicado en 2012 en Corea.

El ETA y la INH también son causas poco frecuentes de toxicidad del nervio óptico.

La toxicidad por CFZ produce la maculopatía pigmentaria en “ojo de buey” y degeneración retiniana generalizada.

La pérdida visual por la rifabutina es parte de una panuveítis que es reversible con ajuste de la dosis de RFB.

Al utilizar cualquiera de estos medicamentos:

- Realice una evaluación inicial de la agudeza visual (optotipos de Snellen) y una prueba de sensibilidad a los colores (prueba de Ishihara) al comienzo del tratamiento.
- Durante el tratamiento, realice mensualmente una prueba de agudeza visual y de sensibilidad a los colores.
- Eduque a los pacientes sobre la importancia de informar cualquier cambio en la agudeza visual o en la sensibilidad de colores rojos y verdes, escotomas, cambios en el campo visual, eritema o dolores oculares.

- Mejore el control de la diabetes.
- Corrija las deficiencias nutricionales; considere un multivitamínico para personas con desnutrición (espere hasta que toleren la terapia de la TB antes de comenzar con el multivitamínico; recuerde administrar las dosis 2 horas antes o después de las fluoroquinolonas si el multivitamínico contiene hierro u otros cationes divalentes).
- **Siempre que surja alguna duda sobre toxicidad visual, interrumpa inmediatamente el medicamento que probablemente esté causando el síntomas y derive al paciente a un oftalmólogo.** La RFB es una excepción a esta regla y frecuentemente puede continuarse, especialmente si puede disminuirse la dosis. Evalúe posibles deficiencias nutricionales, especialmente de las vitaminas del complejo B y el folato.

Neuritis retrobulbar

Presentados generalmente como un proceso unilateral, durante la administración de EMB, los síntomas de dolor ocular o cambios en la visión deben ser evaluados por un oftalmólogo para detectar una posible neuritis retrobulbar debida a inflamación del nervio óptico asociada al uso de un medicamento. Si aparecen síntomas:

- Detenga el uso de EMB.
- Refiera al paciente a un oftalmólogo.
- No reinicie el EMB a no ser que se identifique otra causa de neuritis o problemas visuales.
- Rara vez se han informado casos de toxicidad por LZD, ETA, INH y CFZ; detenga su uso cuando estos medicamentos estén implicados.

Muchos pacientes notan que la visión mejora gradualmente al detener el medicamento responsable. Esto es más común cuando la toxicidad se reconoce en forma temprana y el medicamento se interrumpe rápidamente después de que aparecen los síntomas. No obstante, algunos pacientes informan tener ceguera repentina y permanente.

Uveítis

La RFB, especialmente en dosis de más de 300 mg por día (o administrada con medicamentos que disminuyen la eliminación, como los inhibidores de la proteasa, azoles antimicóticos y macrólidos), puede causar panuveítis. Generalmente, los pacientes presentan ojos eritematosos, dolor en los ojos y visión borrosa.

- Detenga el uso de RFB hasta que se hayan resuelto los síntomas y luego reintroduzca una dosis más baja. Se necesita una dosis más baja con otros medicamentos que causan disminución de la eliminación de la RFB, como por ejemplo, los inhibidores de la proteasa, azoles y macrólidos. Si se reduce la dosis, asegúrese de que sigue siendo terapéutica si el medicamento es fundamental para el tratamiento.
- Consulte con un oftalmólogo.
- Considere otras etiologías, especialmente en pacientes VIH positivo; excluya infecciones bacterianas y virales.
- Use gotas tópicas con esteroides si se descarta una infección ocular.

Algunos pacientes pueden mejorar incluso cuando se continúa el tratamiento con RFB. Si la reaparición de la uveítis es un problema, detenga el uso de la RFB.

Efectos adversos musculoesqueléticos

Mialgias y artralgias

El dolor y sensibilidad en los músculos y las articulaciones son efectos secundarios relativamente comunes asociados con varios medicamentos usados para tratar a los pacientes con TB farmacorresistente. Uno o más de los siguientes medicamentos pueden estar implicados: **PZA, fluoroquinolonas, RFB, INH, ETA y BDQ**. Las alteraciones en los electrolitos asociadas con los aminoglucósidos y la CM también pueden causar dolores musculares y calambres. La insuficiencia de la tiroides también puede contribuir.

- No descontinúe los medicamentos.
- Los AINES usualmente son útiles. Monitoree más atentamente la función renal al usar dosis más altas de AINES; tenga precaución en pacientes con enfermedad renal crónica subyacente.
- Si existe inflamación aguda, eritema o calor, evalúe para determinar la presencia de infección o enfermedades inflamatorias:
 - **Si hay presencia de líquido realice un aspirado articular.**
 - **Envíe el líquido para realizar un cultivo para prueba de rutina, micobacterias y patógenos fúngicos, conteo celular, proteínas, glucosa y cristales.**
 - **Si se diagnostica gota, establezca el tratamiento (por lo general, ibuprofeno). Evalúe el nivel de ácido úrico y considere la interrupción de la PZA.**
 - **Consulte con un reumatólogo si hay evidencia de artritis inflamatoria o autoinmune.**
- Evalúe al paciente para detectar hipotiroidismo o hipertiroidismo.
- Obtenga electrolitos séricos, calcio y magnesio. Corrija las deficiencias.

Tendinitis y ruptura de tendón

Se han informado rupturas de tendón, más comúnmente del tendón de Aquiles, con el uso de **fluoroquinolonas**. Esto es más probable que ocurra cuando el paciente se somete a nuevas actividades físicas y en pacientes de edad avanzada, diabéticos y que reciben esteroides.

Cuando la inflamación del tendón es **leve**:

- Administre agentes antiinflamatorios no esteroideos.
- Descanse la articulación y evite las actividades extenuantes.
- Evalúe la dosis de fluoroquinolona y redúzcala si es posible. Las concentraciones séricas del medicamento pueden ayudarle a dirigir la terapia con fluoroquinolonas.

Cuando ocurre una **inflamación significativa** en los tendones o en la vaina tendinosa:

- Generalmente debe detener el uso de las fluoroquinolonas.
- Si existe alguna probabilidad de que el esquema de tratamiento vaya a fracasar sin las fluoroquinolonas, informe al paciente del riesgo de una ruptura del tendón y del riesgo de fracaso del tratamiento. Intente continuar con las fluoroquinolonas cuidadosamente.

Otras reacciones adversas

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo puede desarrollarse con **PAS** o **ETA**; cuando se utilizan ambos medicamentos, la incidencia de hipotiroidismo puede ser del 40% o más. Los lineamientos para la **BDQ** indican a los clínicos monitorear para detectar hipotiroidismo, pero no se ha documentado una causa clara del medicamento.

- Evalúe la función tiroidea inicial antes de comenzar con estos medicamentos y corrija si es necesario. Evalúe la función tiroidea cada 1 a 2 meses, a menos que una evaluación clínica indique que debe hacerlo antes. Realice evaluaciones clínicas mensualmente para el hipotiroidismo, aunque estas puedan no ser tan efectivas como los hallazgos de laboratorio.
- Cuando la hormona estimulante de la tiroides (TSH) comienza a incrementarse, busque evidencia clínica de hipotiroidismo. Comience a observar con más frecuencia.
- Cuando la TSH se eleva a 1.5 veces por encima del límite superior del rango normal, comience un tratamiento de reemplazo hormonal:
 - **La mayoría de los adultos requieren entre 100-150 mcg de synthroid diarios.**
 - **Adultos jóvenes y saludables pueden comenzar con 75 a 100 mcg de synthroid diarios.**
 - **Pacientes mayores deben comenzar el tratamiento con 50 mcg diarios.**
 - **Pacientes con enfermedad cardiovascular significativa deben comenzar con 25 mcg diarios.**
- Repita el nivel de TSH después de 1-2 meses de tratamiento, ajuste la dosis de ser necesario y continúe con el monitoreo mensual mientras se administra el tratamiento. El tratamiento hormonal puede interrumpirse cuando se interrumpa el medicamento para la TB.

- **Ajuste los niveles de las hormonas tiroideas de reemplazo hasta que la TSH del paciente esté en un rango normal.**

- Incremente lentamente la hormona tiroidea en pacientes con enfermedad cardiovascular significativa.

Prolongación del intervalo QT

Durante los ensayos clínicos, el tratamiento con **BDQ** provocó la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG). Se determinó que la prolongación del intervalo QT se desarrolla dentro de la primera semana de tratamiento y puede persistir varios meses incluso después de la interrupción del medicamento. A pesar de su asociación con la prolongación del intervalo QT, no se han informado casos de *torsade de pointes*.

Se recomienda el monitoreo del ECG y los electrolitos séricos antes y durante la terapia con **BDQ** (con monitoreo continuo del ECG hasta que el intervalo QT se normalice si la prolongación persiste después de la interrupción del medicamento). El potasio y el magnesio deberían mantenerse en el rango normal con la reposición de electrolitos. Las fluoroquinolonas, especialmente la **MFX**, también pueden causar prolongación del intervalo QT. Los lineamientos emitidos por los CDC recomiendan monitorear con ECG semanalmente en pacientes que reciben **BDQ** junto con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT. No hay consenso de los lineamientos sobre el uso concomitante de **BDQ**, con **MFX** o **CFZ**.

Si bien la **delamanida (DLM)** aún no está aprobada en los Estados Unidos, también está asociada con prolongación del intervalo QT.

Sabor metálico

El sabor metálico se informa como una reacción adversa en los pacientes que toman **ETA** y **claritromicina (CLR)**. Las fluoroquinolonas también pueden causar cambios en el gusto. Estimule al paciente a tolerar este efecto secundario. Puede ser útil chupar caramelos de limón u otros caramelos duros, o bien mascar chicle. El sabor normal vuelve cuando se detiene el tratamiento.

Ginecomastia

El crecimiento de la glándula mamaria puede ser un efecto secundario problemático de la terapia con **ETA**, especialmente en pacientes masculinos. También se ha informado **galactorrea**. Estimule al paciente a tolerar este efecto secundario. La resolución ocurre después que se detiene el tratamiento.

Alopecia

La pérdida de cabello ocurre con **INH** o **ETA**. Durante los primeros meses del tratamiento, puede haber pérdida significativa de cabello, pero esto es temporal y no progresa durante el tratamiento. No se han informado cambios cosméticos significativos con **ETA**, pero se han informado casos poco frecuentes debido a **INH**.

Infecciones superficiales por hongos

Puede ocurrir candidiasis vaginal o peneana. Esto es más común con la terapia con **fluoroquinolonas** y **LZD**, y también es más probable que ocurra en los diabéticos. También puede ocurrir candidiasis cutánea en los pliegues de la piel. Los agentes tópicos antimicóticos o los medicamentos antimicóticos orales de corto plazo son útiles; tenga en cuenta la interacción con los medicamentos entre las rifamicinas y los azoles antimicóticos orales. Excluya otras enfermedades si no hay una pronta respuesta al tratamiento.

Entumecimiento no específico

El entumecimiento transitorio, especialmente alrededor de la boca, se presenta con el uso de **SM**. A diferencia de la toxicidad vestibular o auditiva, estos síntomas asociados con la **SM** no son progresivos, y no siempre es necesario interrumpir la administración de **SM**. Si los síntomas son particularmente difíciles de tolerar y el esquema de tratamiento no se vería comprometido, considere una reducción de la dosis para aliviar los síntomas. No obstante, asegúrese de que los niveles del medicamento en suero sigan siendo terapéuticos. Otra opción: Si la dosis diaria produjo niveles terapéuticos, use esta misma dosis 2 o 3 veces a la semana.

Hipo-/hiperglucemia

Se han informado varios casos de hipoglucemia debido a **LZD**. Estos se documentaron mediante suspensión y reintroducción. La hipoglucemia se asoció con más frecuencia con diabetes. Se ha informado que las **fluoroquinolonas** de generación posterior causan tanto hipoglucemia como hiperglucemia, especialmente en personas de edad avanzada y pacientes con diabetes. La **gatifloxacina (GFX)** (ya no está disponible en los Estados Unidos) estuvo implicada con mayor frecuencia, pero la **MXF** y la **LFX** también pueden causar disglucemia.

Resumen

- Las reacciones adversas y la toxicidad deben preverse con cualquier tratamiento para la TB farmacorresistente. Los pacientes deben estar bien informados para saber qué esperar y mantenerse activamente involucrados en sus terapias.

- Es esencial controlar atentamente la toxicidad e informar las molestias, a fin de mantener la buena voluntad y cooperación del paciente en relación con el esquema.

- En muchos casos, algún grado de toxicidad tendrá que ser tolerado (aunque debe ser tratado y minimizado). En muchos casos, los medicamentos responsables de tener efectos adversos no pueden ser interrumpidos permanentemente; tanto los pacientes como el personal de salud deben entender el objetivo del tratamiento de obtener una cura podría fallar si no se mantiene un esquema agresivo de múltiples medicamentos.

- Los efectos secundarios comunes incluyen:
 - Reacciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolores abdominales, anorexia, perturbación del sabor y hepatotoxicidad),
 - Reacciones dermatológicas (exantemas, bochornos, fototoxicidad, alopecia, infecciones superficiales por hongos e hipersensibilidad),
 - Reacciones de hipersensibilidad sistémicas,
 - Anormalidades hematológicas (leucopenia, trombocitopenia, anemia, aplasia de las células rojas, anomalías de la coagulación y eosinofilia),
 - Neurotoxicidad (neuropatía periférica, toxicidad del SNC, depresión, psicosis, convulsiones e ideaciones suicidas),
 - Ototoxicidad (pérdida de la audición y alteración vestibular),
 - Toxicidad oftálmica (ceguera, insensibilidad al color, uveítis, neuritis retrobulbar),
 - Nefrotoxicidad (disfunción renal, pérdida de electrolitos),
 - Trastornos musculoesqueléticos (mialgias, artralgias, tendinitis y rupturas de tendón),
 - Reacciones endocrinas (hipotiroidismo, ginecomastia).

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.
- Bedaquiline (Sirturo) for multidrug-resistant tuberculosis. *Med Lett Drugs Ther*. 2013;1416(1423): 66-68.
- Berger A, Schaumburg H, Schroeder, C, Apfel S., Reynolds R. Dose response, coasting, and differential fiber vulnerability in human toxic neuropathy: a prospective study of pyridoxine neurotoxicity. *Neurology*.1992;32:1367-1370.
- Bernard L, Stern R, Lew D, Hoffmeyer P. Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and citalopram. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1197.
- Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2013 Oct 25;62(RR-09):1-12. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2013 Nov 15;62(45):906.
- Doster B, Murray FJ, Newman R, Woolpert SF. Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. U.S. Public Health Service tuberculosis therapy trials. *Am Rev Respir Dis*. 1973;107(2):177-190.
- Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Q J Med*. 2003;96(9):635-642.
- Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(2, pt 1):249-255.
- Havlir D, Torriani F, Dube M. Uveitis associated with rifabutin prophylaxis. *Ann Intern Med*. 1994; 121(7):510-512.
- Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. *Chest*. 1990;98(6):1518-1519.
- Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2003;36(11):1404-1410.
- Kumar A, Sandramouli S, Verma L, Tewari HK, Khosla PK. Ocular ethambutol toxicity: is it reversible? *J Clin Neuroophthalmol*. 1993;13(1):15-17.
- Kwon YS, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Hepatitis C virus infection and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest*. 2007;131(3):803-808.
- Lanternier F, Dalban C, Perez L, Bricaire F, Costagliola D, Caumes E. Tolerability of antituberculosis treatment and HIV serostatus. *Int Tuberc Lung Dis*. 2007;11(11):1203-1206.
- Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1578-1583.
- Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1508-1518.
- Leibold JE. The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Ann N Y Acad Sci*. 1966;135(2): 904-909.
- MacIntyre CR. A case of uveitis associated with rifabutin in an HIV-negative patient with pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Infect Dis in Clin Prac*. 2000;9(8):330-331.
- Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3,pt1):815-817.
- The Medical Letter. Drugs that cause photosensitivity. *Med Lett Drugs Ther*. 1995;37(946):33-36.
- The Medical Letter. Drugs that may cause psychiatric symptoms. *Med Lett Drugs Ther*. 2002;44(1134): 59-62.
- Melamud A, Kosmorsky GS, Lee MS. Ocular ethambutol toxicity. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(11):1409-1411.
- Micromedex® Healthcare Series [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare.
- Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Acetaminophen, isoniazid, and hepatic toxicity. *Ann Intern Med*. 1991;114(5):431.
- National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Vitamin B6—Dietary Supplement Fact Sheet. <http://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional.pdf>. Consultado el 1 de noviembre de 2015.

- Philadelphia Tuberculosis Control Program, Lawrence Flick Memorial Tuberculosis Clinic. *Guidelines for the Management of Adverse Drug Effects of Antimycobacterial Agents*. Philadelphia: Philadelphia Tuberculosis Control Program; 1998.
- Quantrill SJ, Woodhead MA, Bell CE, Hardy CC, Hutchison AJ, Gokal R. Side-effects of antituberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure. *Eur Respir J*. 2002;20(2):440-443.
- Rom WN, Gary SM, Bloom BR, eds. Side effects. In: Rom WN, Gary SM, Bloom BR, eds. *Tuberculosis*. Boston: Little, Brown and Company; 1996:790-801.
- Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. ATS Hepatotoxicity of Antituberculous Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculous therapy: American Thoracic Society document. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):935-952.
- Seaworth BJ. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(1):73-105.
- Seaworth BJ, Longfield RN. Therapy of Multiple-Drug Resistant Tuberculosis. In: Schlossberg D, ed. *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*. 6th edition. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
- Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1430-1442.
- Steinberg M, Morin AK. Mild serotonin syndrome associated with concurrent linezolid and fluoxetine. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64(1):59-62.
- Story RE, Ditto AM. A 32-year-old man with tuberculosis, fever, and rash. *Ann Allergy, Asthma, Immun*. 2004;92(5):495-499.
- Viswanathan P, Iarikov D, Wassel R, Davidson A, Nambiar S. Hypoglycemia in patients treated with linezolid. *Clin Infect Dis*. 2014;59(8):e93-95.
- Yew WW, Wong CF, Wong PC, Lee J, Chau CH. Adverse neurological reactions in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis after coadministration of cycloserine and ofloxacin. *Clin Infect Dis*. 1993;17(2):288-289.

Contactos

Colaborador de la 3.era edición: **RANDALL E. REVES, MD, MSc**

Desafíos: La falta de datos y consenso	278
Investigación de contactos	279
Evaluación de riesgo de transmisión de TB	
Historia de exposición a la TB de los contactos	
Infección de tuberculosis latente (LTBI)	281
La importancia del tratamiento de la LTBI	
Principios generales para la evaluación y el manejo de contactos.	283
Resumen de las opciones de manejo de la LTBI en contactos expuestos a TB-MDR	
Selección de un esquema de tratamiento para contactos con TB farmacorresistente	285
Variables a tener en cuenta	
Opciones de tratamiento de la LTBI farmacorresistente	
Consideraciones al elegir opciones de tratamiento de la LTBI MDR	
Sin tratamiento: Monitoreo clínico	
Tratamiento de niños expuestos a la TB farmacorresistente	
Duración de la terapia	288
Adherencia y monitoreo.	288
Profilaxis de ventana	288
Seguimiento de contactos de TB-MDR	289
Recursos y referencias	291

El incremento mundial de las tasas de tuberculosis resistente y las epidemias de TB-MDR han llevado la atención al tratamiento de contactos de los casos de tuberculosis farmacorresistente.

Desafíos: La falta de datos y consenso

Los lineamientos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) para el tratamiento de contactos expuestos a tuberculosis multifarmacorresistente (TB-MDR) se actualizaron por última vez en 1992. Los lineamientos nacionales para la investigación de contactos de casos de TB infecciosa se actualizaron por última vez en 2005 cuando había datos limitados disponibles para métodos más nuevos de diagnóstico de la infección de tuberculosis latente (LTBI). En los últimos veinte años, aparecieron varias publicaciones sobre la tolerabilidad y la toxicidad de los esquemas usados para el tratamiento de la LTBI entre contactos de casos de TB-MDR y publicaciones más extensas sobre la aplicación de diagnósticos de LTBI más nuevos. Estos informes describen el enfoque hacia la identificación, la evaluación y el tratamiento de contactos de pacientes con TB-MDR.

El manejo y el tratamiento de personas expuestas a pacientes con TB-MDR y presuntamente infectadas por ellos plantean un desafío único porque:

- la base de la evidencia sigue siendo de mala calidad para seleccionar un esquema seguro y efectivo; y
- el conjunto creciente de evidencia indica que los esquemas de múltiples medicamentos recomendados en 1992 no son bien tolerados y algunos tienen toxicidad inaceptable.

Una revisión sistemática realizada en 2012 llegó a la misma conclusión que la revisión de Cochrane de 2006 de la bibliografía: no hay suficientes datos para abordar la cuestión de la eficacia del tratamiento de la LTBI MDR. No obstante, diversos estudios documentaron índices altos de interrupción del tratamiento, en particular con esquemas combinados que incluían pirazinamida (PZA). Además, los pacientes tratados con PZA y rifampicina (RIF) para la LTBI después de la exposición a TB pansusceptible registraron tasas de mortalidad del 0.9% y de hospitalización del 2.8%. Estas observaciones deben llevar a evitar o extremar las precauciones en relación con el uso de esquemas combinados para la LTBI que contengan PZA.

El manejo y tratamiento de personas expuestas e infectadas con TB-MDR representan un desafío único debido a la mala calidad de la evidencia de terapias y la toxicidad documentada de esquema combinados que contienen pirazinamida.

Investigación de contactos

Estudios recientes han demostrado una amplia variación en la concentración de partículas infecciosas en muestras de esputo de pacientes con TB de baciloscopia positiva. La transmisión a contactos estaba más fuertemente asociada con la concentración de partículas infecciosas que con el grado de la baciloscopia. Estos hallazgos pueden ofrecer una explicación para años de observación que algunos pacientes con TB con baciloscopia positiva en esputo parecen no transmitir en absoluto, y algunos con las mismas características clínicas están asociados con tasas elevadas de transmisión y casos de TB secundaria. Hasta que se desarrollen herramientas nuevas para medir el riesgo de infectividad, el personal de salud pública debe seguir usando los resultados de la investigación de los contactos para determinar si se produjo transmisión y en qué medida. Una de las principales responsabilidades del coordinador de casos o investigador de la enfermedad es identificar, localizar y evaluar a los contactos. **La investigación de contactos para casos de TB-MDR es importante para la detección de casos de TB prevalentes así como para la identificación de contactos con LTBI que probablemente fueron infectados por la cepa de TB-MDR del caso índice.**

Los resultados de varios estudios muestran que entre el 0 y el 8% de los contactos de casos de TB-MDR tuvieron TB activa en la evaluación inicial o durante el seguimiento. La mitad o más de los casos entre los contactos son casos de TB activa prevalentes detectados en la evaluación inicial, y la mayoría de los casos incidentales posteriores se detectan dentro del primer año después del diagnóstico del caso índice. La mayoría de los casos confirmados por cultivo entre los contactos también se deben a TB-MDR, pero algunos pueden tener aislados con otros hallazgos de farmacosuceptibilidad.

En general, el proceso de realizar una investigación de contacto de TB es el mismo ya sea que un caso sea o no farmacorresistente, e incluye los siguientes pasos:

- Revisión de los antecedentes médicos del caso índice y los antecedentes de enfermedades actuales.
- Entrevista del caso para identificar lugares donde puede haber ocurrido la transmisión.
- Entrevista del caso para identificar contactos expuestos en uno o más lugares.
- Realización de una investigación de campo.
- Evaluación de riesgo para la transmisión de TB.
- Priorización de contactos para evaluación.
- Evaluación de los contactos iniciales.
- Revisión de los datos de los resultados de referencia de los contactos iniciales para evaluar la probabilidad de que haya ocurrido la transmisión y si es necesario indicar la investigación expandida de contactos.
- Administración de tratamiento para la LTBI y seguimiento de los contactos.
- Evaluación de los resultados de la investigación de los contactos.

Esta evaluación para determinar si ha ocurrido transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* debido a la exposición a TB-MDR es fundamental para llegar a la conclusión de que los contactos individuales fueron infectados con TB-MDR. Dado que muchos de los contactos de casos de TB infecciosa pueden haber estado expuestos previamente, puede ser difícil determinar si la infección de tuberculosis entre contactos representa la exposición al caso de TB farmacorresistente reciente o la exposición a un caso anterior y probablemente farmacosuceptible. **Esta evaluación debe basarse en los hallazgos de la evaluación de riesgo de transmisión, la exposición a la TB y los antecedentes de LTBI de los contactos individuales, y una evaluación de los resultados de la investigación de los contactos.**

Evaluación de riesgo de transmisión de TB

El riesgo de transmisión de TB depende de 4 factores principales:

- 1. Inefectividad del paciente con TB:** Síntomas, resultado de baciloscopia, sitio de la TB, presencia de enfermedad cavitaria.
- 2. Entorno donde probablemente ocurrió la transmisión:** Tamaño de la habitación, grado de ventilación, presencia de purificadores de aire.
- 3. Características de la exposición del contacto:** Frecuencia de contacto, proximidad y duración acumulada de la exposición.
- 4. Susceptibilidad del huésped:** Niños muy pequeños y pacientes inmunocomprometidos pueden tener o no mayor riesgo de infección, pero ciertamente tienen mayor riesgo de progresión a TB si se infectan.

Los indicadores de transmisión incluyen:

- Identificación de un caso secundario.
- Alta tasa de infección entre contactos, especialmente los nacidos en los Estados Unidos u otros países con baja carga de TB.
- Infección en un niño pequeño.
- Presencia de convertidores.

Según los CDC un “**contacto cercano**” se describe como, “una persona que tuvo un contacto prolongado, frecuente o intenso con una persona con TB mientras esta estaba infectada”.

De acuerdo con la Sociedad Americana del Tórax y los CDC, un “**convertidor**” de la prueba cutánea es alguien que presenta un aumento en el tamaño de la reacción de más de 10 mm en un período de 2 años. Un convertidor de la prueba de liberación del interferón gamma (IGRA) es una persona que cambia de negativa a positiva en un período de 2 años.

Historia de exposición a la TB de los contactos

Una historia rigurosa de TB de los contactos con LTBI le ayudará a evaluar la probabilidad de infección reciente y tomar decisiones para el tratamiento.

Incluya estos factores esenciales en su evaluación:

- Historia previa de la prueba cutánea de tuberculina (PCT) o el IGRA y los resultados de la PPD inicial (o IGRA si se realiza). En una investigación de contactos TB farmacorresistente, el tiempo que se tome para buscar la historia previa de PCT es una muy buena inversión. Las fuentes de esta información incluyen:
 - **Registros de salud de empleo o de inmigración/refugiado.**
 - **Registros médicos de proveedores de atención primaria.**
 - **Registros de salud e inmunización del colegio.**
 - **Registros de salud e inmunización de instituciones militares.**
 - **Antecedentes penitenciarios** (situación en la que con frecuencia se realiza la PCT o la IGRA).
 - **Otros programas a los que el paciente pudiese haber tenido acceso**, tales como CureTB, TBNet o programas sociales que tienen un componente de examen de salud durante la selección para su admisión.

- Historia de exposición previa a la TB: ¿fue un caso pansensible? ¿Se prescribió anteriormente un tratamiento de la LTBI o la enfermedad activa y se completó? Si es así, ¿de qué medicamento se trata?
- Información del país de origen del contacto (si es nacido en el extranjero), año de llegada y el historial de viaje son de gran ayuda y pueden arrojar pistas sobre el potencial de exposición.

Infeción de tuberculosis latente (LTBI)

La LTBI se define de manera tradicional como una PCT positiva sin evidencia clínica o radiográfica de TB.

En la actualidad, hay dos IGRA disponibles comercialmente para el diagnóstico de LTBI: **QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT)** y **T-SPOT.TB (T-SPOT)**. Es importante recordar que estas pruebas sanguíneas (así como la PCT) no son mediciones directas de la LTBI, sino que son pruebas inmunológicas que miden la inmunidad mediada por células a la proteína (PPD para la prueba cutánea) o péptidos más específicos (ESAT y CFP-10 para ambas IGRA, con el agregado de TB-7 para QFT-GIT).

Las recomendaciones de los CDC de 2010 afirman que pueden usarse los IGRA en lugar de las PCT, y advirtieron las ventajas específicas de estas pruebas entre las poblaciones que probablemente recibieron antes la vacuna del bacilo de Calmette–Guérin (BCG) o que era menos probable que regresaran para recibir los resultados de la prueba cutánea. En ese momento, se recomendaba precaución con el uso de IGRA en niños pequeños y personas inmunocomprometidas, principalmente debido a que los datos eran limitados. Desde entonces, se publicaron varios estudios, incluidas revisiones sistemáticas, y las conclusiones generales son 1) **las IGRA parecen tener, por lo menos, el mismo desempeño que las PCT en adultos, niños de 5 años o más, y poblaciones inmunocomprometidas, y tienen la misma sensibilidad o mejor para la TB activa que la prueba cutánea;** y 2) **las IGRA tienen una mejor especificidad que las pruebas cutáneas, en particular en personas vacunadas con BCG.** El 2015, la American Academy of Pediatrics Redbook® advierte que algunos expertos usan IGRA para niños de apenas 3 años.

Las pruebas IGRA tienen una frecuencia más baja de resultados positivos en comparación con las PCT en personas que recibieron antes la vacuna BCG, un hallazgo mejor interpretado como una mayor especificidad en lugar de menos sensibilidad. Por lo tanto, es menos probable que un resultado positivo de un IGRA al inicio sea un falso positivo en comparación con una PCT positiva entre las personas nacidas en el extranjero con más riesgo. Repetir la PCT puede tener un efecto potenciador inmunológico. Si bien las pruebas IGRA evitan este efecto potenciador, pueden producirse conversiones de falsos positivos en la prueba de seguimiento a las 8 semanas debido a la variabilidad de la prueba. Se han informado tasas de falsos positivos de hasta el 4% durante la repetición de pruebas IGRA en poblaciones de bajo riesgo, como trabajadores de la salud nacidos en los EE. UU., y es probable que se produzca este fenómeno entre contactos negativos al inicio en quienes se repitió la prueba a las 8-10 semanas, al menos, entre adultos.

De acuerdo con los lineamientos de los CDC de 2010, no se recomienda realizar pruebas de LTBI con más de una prueba en la mayoría de las situaciones, y no debe realizarse una segunda prueba sin planes específicos de cómo se usarán los resultados. Una prueba IGRA puede ayudar a decidir si una PCT positiva se debe a la vacunación con BCG o una verdadera infección de tuberculosis (pero si la IGRA es negativa, debe interpretarse con cautela en el entorno de exposiciones de alto riesgo, especialmente con TB-MDR). Entre contactos adolescentes y adultos jóvenes que probablemente recibieron la vacuna BCG al nacer y recibieron previamente un diagnóstico de LTBI con PCT realizada durante un examen de rutina, hay hasta un 50% de probabilidades de que la PCT anterior haya sido un falso positivo. Si un paciente estuvo más recientemente expuesto a TB-MDR, se

ordena IGRA incluso si el paciente fue tratado previamente para la LTBI. Esto se basa en un ensayo aleatorio en el que se demostró que el tratamiento de la LTBI no produce la reversión de IGRA positiva a negativa. Los contactos con IGRA negativa al inicio probablemente representan a personas tratadas previamente por un resultado de PCT falso positivo que requieren un IGRA de seguimiento a las 8 a 10 semanas.

En la actualidad, no existen datos para determinar el momento óptimo para realizar pruebas IGRA en contactos expuestos, pero es razonable suponer que las pruebas tienen un desempeño similar a las PCT para lo cual se aceptó la presunción de que una prueba **de 8 a 10 semanas después de la última exposición es adecuada para detectar una nueva infección de tuberculosis.**

La mayor limitación de los IGRA es la falta de datos prospectivos en relación con el valor predictivo de un resultado positivo de IGRA para una futura TB activa.

Esto se ha determinado en estudios de cohorte y experimentales a gran escala de PCT de diferentes tamaños, lo que permite estimar el riesgo de desarrollar la enfermedad y el beneficio de la terapia.

Al igual que con la PCT, una IGRA negativa no descarta una LTBI temprana o incluso TB activa. Este hecho es particularmente importante en subgrupos en alto riesgo de progresión a TB activa, como niños pequeños, y adultos con VIH u otras afecciones médicas asociadas con defectos en la inmunidad mediada por células. Cuando el riesgo de progresión es alto y la validez de las PCT y/o la IGRA es cuestionable, los médicos clínicos pueden brindar tratamiento a la luz de resultados discordantes o en ausencia de resultados positivos en las pruebas.

La importancia del tratamiento de la LTBI

- Para la población general, hay un **riesgo en la vida del 5 al 10% de desarrollar TB activa** después de la infección, la mitad del riesgo está de 1 a 2 años después de la infección.
- **Se recomienda ampliamente el tratamiento de la LTBI para personas con mayor riesgo de desarrollar TB activa**, lo que incluye a modo de ejemplo, contactos con casos de infección por TB, personas VIH positivas y otros huéspedes inmunocomprometidos, niños e inmigrantes recientemente llegados.
- Se ha demostrado que el tratamiento con **isoniacida (INH)**, todos los días o de manera intermitente, disminuye el riesgo de progresión a TB activa entre los contactos, y un estudio más reciente mostró una efectividad similar usando **12 dosis de INH más rifapentina (RPT) de una vez por semana directamente observadas. RIF durante 4 meses** y la combinación de INH más RIF durante 4 meses también son opciones para el tratamiento de la LTBI sobre la base de datos menos extensos. La combinación de PZA y RIF también demostró ser tan efectiva como la INH para prevenir la progresión a TB activa entre pacientes VIH positivos, pero una hepatotoxicidad significativa llevó a la interrupción de este esquema como recomendación para el tratamiento de la LTBI.
- La transmisión de la TB-MDR está bien documentada para los trabajadores de salud, las personas inmunocomprometidas, los niños en hogares o en la escuela, y otros contactos cercanos, como familiares y personas en sitios de trabajo. Se debe realizar una evaluación muy completa de todos los contactos cercanos, y **considere cuidadosamente expandir la investigación de los contactos cuando se documenten tasas de transmisión altas en la evaluación inicial.**
- **Dada la alta morbilidad y mortalidad asociada con la TB farmacorresistente, considere el tratamiento de la LTBI que se presume causada por infección con TB farmacorresistente**, pero sopesa los riesgos y beneficios para aliviar el riesgo de toxicidad por tratamiento innecesario con medicamentos tóxicos.

Principios generales para la evaluación y el manejo de contactos

- Evaluar contactos expuestos en forma expedita para identificar cualquier otro caso de TB activa y evitar transmisiones adicionales.
- IGRA es la prueba de preferencia para contactos expuestos que se originan en áreas en la que probablemente recibieron la vacuna BCG, incluso entre adolescentes y adultos jóvenes que fueron vacunados solo al nacer.
- **Descarte la TB antes de iniciar cualquier tratamiento.** Antes de iniciar el tratamiento de un paciente para LTBI, debe excluir la TB activa para evitar ampliar la resistencia por el uso de un esquema de LTBI cuando hay TB-MDR.
 - Los exámenes de contactos para la TB activa en los Estados Unidos se realizan con mayor frecuencia con un proceso de análisis de dos etapas con PCT o IGRA, y se realizan radiografías de tórax solo a aquellos pacientes con prueba cutánea o IGRA positiva y síntomas de TB. Este enfoque está limitado por la posibilidad de un resultado falso negativo en prueba cutánea o IGRA, y al realizar la radiografía solo para los resultados positivos de PCT o IGRA, se omitirán entre el 10 y 15% de los casos de TB. Por lo tanto, es importante evaluar a los contactos con síntomas clínicos y radiográficos de TB.
 - Los niños menores de 5 años y aquellos con infección por VIH o inmunosupresión considerable se evalúan en forma rutinaria mediante radiografía de tórax incluso si la PCT o la IGRA son negativas.
 - Se debe recolectar esputo y otras muestras en algunos pacientes con radiografías de tórax normales si se presentan signos o síntomas de TB.
- **Algunos principios generales para el tratamiento de la LTBI debido a TB-MDR son los siguientes:**
 - La eficacia de cualquier esquema depende de la adherencia y la finalización de la terapia.
 - Educar a los pacientes acerca de la farmacoresistencia, los efectos secundarios de los medicamentos, la importancia de la adherencia y los síntomas de la TB.
 - Seleccione el esquema más efectivo y mejor tolerado, al cual es probable que el aislado del caso fuente responderá mejor. A pesar del énfasis en esquemas de dos medicamentos en los lineamientos de los CDC de 1992, informes recientes indican que la terapia de medicamento único con fluoroquinolona puede utilizarse y podría ser preferible debido a menos efectos secundarios y, como resultado, una mayor tolerabilidad.
 - En el caso de contactos inmunosuprimidos con una PCT o IGRA positiva, considere un tratamiento de la LTBI MDR con un esquema de dos medicamentos en lugar de monoterapia.
 - En niños menores de 5 años y en contactos cercanos VIH positivo con pruebas iniciales de LTBI negativas, **considere una profilaxis de ventana** cuando la exposición fue muy íntima y prolongada, y cuando se ha documentado la transmisión a otros contactos. Consulte la sección sobre **Profilaxis de ventana** más adelante en este capítulo.
 - En niños menores de 6 meses y en contactos cercanos VIH positivo, considere el tratamiento de presunta LTBI MDR, incluso en ausencia de una prueba positiva de LTBI, especialmente en el entorno de transmisión documentada (convertidores, casos secundarios).
 - Tenga en cuenta los deseos del paciente, ya que las evidencias son limitadas para guiar el tratamiento de presunta LTBI MDR.

Resumen de las opciones de manejo de la LTBI en contactos expuestos a TB-MDR

- Los expertos concuerdan en que, independientemente de la decisión de tratar al paciente o la opción de tratamiento seleccionada, es importante: **1) Hacer seguimiento de aquellos que se presume tienen infección de TB-MDR en intervalos regulares durante un mínimo de 2 años a partir de la exposición;** y **2) Educar al paciente acerca de los signos y síntomas de la TB, en caso de que progrese a TB activa.**
- El rango de opciones de tratamiento para contactos de pacientes con TB-MDR incluye:
 - Monoterapia con fluoroquinolona. Esta opción se ha utilizado cada vez más aunque no se incluye en los lineamientos de los CDC de 1992.
 - El tratamiento con 2 medicamentos a los que el organismo es sensible y el perfil de toxicidad es aceptable. Este muy probablemente sería una fluoroquinolona más etambutol (EMB).
- La duración recomendada del tratamiento generalmente es de 6 a 12 meses.
- Como hay datos observacionales limitados que respaldan las recomendaciones específicas para el tratamiento de la LTBI MDR, las recomendaciones del tratamiento deben tener en cuenta la toxicidad bien documentada de los esquemas que contienen PZA y la baja tolerabilidad de la mayoría de los medicamentos antituberculosos de segunda línea. Las recomendaciones se basan en las opiniones de los expertos y **debe considerarse el riesgo en comparación con el beneficio.**
- Un estudio observacional de 2014 por Bamrah et al. demostró un índice de finalización del tratamiento del 89% y ningún caso de TB-MDR secundario entre los contactos tratados con una fluoroquinolona como monoterapia o en combinación con EMB o una etionamida (ETA) en un brote de TB-MDR en Micronesia y las Islas Marshall. De los 15 contactos no tratados, 3 desarrollaron TB activa.
- Podrían considerarse otros esquemas como INH únicamente, RIF o INH más RPT en pacientes probablemente infectados por un caso farmacosusceptible antes de la exposición al caso farmacorresistente.
- Considere la vacuna BCG para infantes y niños con PCT negativa que estén continuamente expuestos a un caso de TB-MDR y que no pueden quitarse desde esta exposición. (Consulte **Recursos** al final de este capítulo para obtener información sobre cómo obtener y administrar la vacuna BCG).
- Es posible que ningún tratamiento con monitoreo clínico sea adecuado. (Consulte la sección **Sin tratamiento: Monitoreo clínico**).

Selección de un esquema de tratamiento para contactos con TB farmacorresistente

Variables a tener en cuenta:

- Patrón de farmacosusceptibilidad del aislado de *M. tuberculosis* del presunto caso fuente.
- Infectividad del caso origen de TB-MDR, que puede evaluarse mediante:
 - Estado del cultivo y de la baciloscopia.
 - La presencia o ausencia de enfermedad cavitaria.
 - El sitio de afectación de la TB (pulmonar o laríngeo en comparación con otros sitios).
 - La evidencia de transmisión a otros contactos basada en la prevalencia superior a lo esperado de conversiones de 8 semanas mediante PCT o IGRA.
- Cercanía e intensidad de la exposición a la TB-MDR, la cual puede evaluarse documentando las horas de exposición acumulada y sitios de exposición (Ej.: interior contra aire libre, ventilación, etc.).
- Probabilidad de contactos antes de la exposición a TB farmacosusceptible, que puede evaluarse mediante:
 - Lugar de nacimiento y antecedentes de viajes o residencia en el exterior.
 - Antecedentes de exposición previa a la TB activa.
 - Los antecedentes de PCT/IGRA deben interpretarse con precaución: una prueba cutánea positiva previa durante pruebas de detección de rutina en los inmigrantes más jóvenes podría haber sido un falso positivo debido a la reacción cruzada de la BCG. Pueden recomendarse pruebas IGRA de dichos contactos porque algunos podrían haber tenido resultados de IGRA negativos al inicio y ser candidatos para pruebas de exposición posterior de 8 semanas. Para aquellos con IGRA positiva al inicio, no se puede distinguir entre aquellos infectados previamente o los más recientemente infectados con TB-MDR.
- Probabilidad de que el contacto progrese a TB activa, incluidos factores como:
 - **Inmunosupresión** (VIH, esteroides, agentes de factor de necrosis tumoral [TNF] alfa, otros medicamentos inmunosupresores).
 - **Edad** (menos de 5 años).
 - **PCT documentada o conversión de IGRA.**
 - **Diabetes, falla renal y otras condiciones médicas determinadas.**
- Tolerabilidad y toxicidad de medicamentos antituberculosos potenciales para el tratamiento de LTBI.

Opciones de tratamiento de la LTBI farmacorresistente

La Tabla 1 incluye sugerencias para esquemas basados en fluoroquinolonas, debido a la actividad considerable de la levofloxacina (LFX) o moxifloxacina (MFX) para la TB activa y toxicidad anticipada inferior. El EMB, si tiene probabilidad de ser efectivo, podría ser un segundo medicamento razonable. Otros medicamentos de segunda línea para el tratamiento de la LTBI podrían ser menos aceptables debido a la toxicidad. El esquema real elegido dependerá del caso individual; se recomienda consultar con un experto en TB farmacorresistente.

TABLA 1.

Opciones de tratamiento específicas dependientes de la susceptibilidad del aislado del caso fuente

Patrón de resistencia	Opciones de tratamiento de la LTBI
INH (susceptible a la RIF)	RIF durante 4 meses (adultos y niños)
INH y RIF	Fluoroquinolona o fluoroquinolona + EMB
INH, RIF, EMB	Fluoroquinolona o fluoroquinolona + ETA
INH, RIF, PZA	Fluoroquinolona o fluoroquinolona + EMB
INH, RIF, PZA, EMB, +/- inyectable	Fluoroquinolona o fluoroquinolona + ETA
INH, RIF, PZA, EMB, inyectable, ETA	Fluoroquinolona o fluoroquinolona + cicloserina (CS)
INH, RIF, PZA, EMB y fluoroquinolona	Sin tratamiento, monitoreo clínico* (en casos selectos, CS + ácido para-aminosalicílico [PAS] o podría considerarse PAS + ETA* o ETA* + CS)

* Consulte la sección **Sin tratamiento: Monitoreo clínico**

Consideraciones al elegir opciones de tratamiento de la LTBI MDR

LFX o MFX únicamente

- Se tolera mejor que la combinación de 2 medicamentos y, por lo tanto, tiene más probabilidad de completar el esquema.
- Actividad bactericida demostrada contra *M. tuberculosis*.
- Solo hay datos observacionales limitados sobre la eficacia en la prevención de la progresión a TB activa.
- Debido al riesgo potencial de ruptura del tendón (algunos pocos informes de caso), recomiende a los pacientes que eviten el ejercicio intenso y que informen cualquier síntoma de dolor o sensibilidad en las pantorrillas.
- El uso de fluoroquinolonas para pacientes pediátricos con LTBI MDR ha sido bien tolerado a pesar de las inquietudes por artropatías potenciales observadas en estudios en animales. (Consulte el **Capítulo 6, Pediatría**).

- Considere los riesgos frente a los beneficios en relación con el uso de fluoroquinolonas en mujeres embarazadas o en período de lactancia. (Consulte el **Capítulo 7, Comorbilidades y situaciones especiales**, para obtener más información).
- Considere su uso en convertidores de PCT o IGRA y pacientes con PCT o IGRA positivos recientemente documentados, pero que pueden haber tenido exposición intermedia al caso índice (la exposición a TB-MDR fue menos certera).

LFX o MFX y un segundo medicamento (preferentemente EMB) al cual el aislado es probablemente susceptible (Ej.: EMB, ETA, PAS, CS)

- Siga las recomendaciones de los CDC y la ATS de 1992 en las que se indican que se usen 2 medicamentos a los que el aislado sea susceptible.
- Considere el uso en personas inmunocomprometidas y niños de menos de 5 años.
- Con frecuencia, es poco tolerado debido a su alto perfil de efectos secundarios.
- Los efectos secundarios pueden desanimar al paciente de completar su esquema.
- La toxicidad debe ponderarse contra los beneficios.
- Debido al riesgo potencial de ruptura del tendón, recomiende a los pacientes que eviten el ejercicio intenso y que informen cualquier síntoma de dolor o sensibilidad en las pantorrillas.
- Considere los riesgos frente a los beneficios en relación con el uso de fluoroquinolonas en mujeres embarazadas o que amamantan. Consulte el **Capítulo 7, Comorbilidades y situaciones especiales**, para obtener más información.
- Datos observacionales limitados sobre la eficacia en la prevención de la progresión a TB activa.

Las experiencias publicadas en Texas, la ciudad de Nueva York, el condado Orange, California y Ginebra, Suiza indican un alto riesgo de hepatitis o intolerancia a la combinación de fluoroquinolonas y PZA, y en general debe evitarse.

*Las experiencias en Texas, la ciudad de Nueva York, el condado Orange, California y Ginebra, Suiza, así como los datos publicados sobre los esquemas de 2 meses con RIF-PZA, indican que **debe evitarse el uso de PZA para el tratamiento de la LTBI.***

Sin tratamiento: Monitoreo clínico

- Dada la cantidad limitada de datos sobre la eficacia de los esquemas de tratamiento para la LTBI MDR y los efectos secundarios, esta puede ser una alternativa razonable al tratamiento, en particular cuando el patrón de resistencia de la fuente limita las opciones a combinaciones tóxicas.
- Evalúe con un examen clínico y la revisión de síntomas cada 3 a 6 meses durante 2 años (con radiografías de tórax o recolección de esputo según indicación clínica).
- Eduque al paciente acerca de los síntomas de la TB activa.

No se recomienda el monitoreo clínico sin tratamiento, especialmente cuando hay evidencia de transmisión significativa, en los siguientes casos:

- El contacto es VIH positivo o está inmunocomprometido por otra causa.
- El contacto tiene menos de 5 años.
- El contacto tiene una conversión recientemente documentada u otra causa de alto riesgo de progresión a TB activa.

Tratamiento de niños expuestos a la TB farmacorresistente

Muchos proveedores de servicios médicos tratan a los niños para la LTBI MDR, aunque los datos de eficacia de ensayos controlados aleatorios son escasos. En general, se ha determinado que los esquemas para la LTBI MDR son mejor tolerados en niños que en adultos. A veces, se utiliza monoterapia con fluoroquinolona, especialmente, en niños mayores. Consulte el **Capítulo 6, Pediatría**, para obtener más información.

Duración de la terapia

- Los lineamientos nacionales de 1992 sugieren un tratamiento de la LTBI MDR de 6 a 12 meses de duración.
- Debe considerarse un tratamiento de 12 meses para pacientes VIH positivos, niños y otras personas con factores de riesgo médicos.
- Las personas con riesgo más bajo deben recibir, al menos, 6 meses de tratamiento.

Adherencia y monitoreo

- Los contactos con LTBI MDR presumible deben recibir tratamiento por medio de terapia observada directamente (DOT) si los recursos locales lo permiten, en especial, aquellos con mayor riesgo de progresión de la enfermedad o de no adherencia.
- Las personas que reciben tratamiento para la infección latente de LTBI farmacorresistente deben ser monitoreados muy de cerca y recibir apoyo cuando se presentan efectos secundarios.
- Los efectos secundarios deben tratarse en forma sintomática y con intensidad, pues hay pocas opciones de tratamiento alternativas disponibles.
- En pacientes que reciben fluoroquinolonas por períodos prolongados, son comunes las artralgias y mialgias. La opinión experta sugiere que suspender el medicamento por unos días alivia los síntomas y permite completar el tratamiento.

Los niños de menos de 5 años tienen un mayor riesgo de desarrollar TB si son infectados y se les debe aplicar una evaluación y tratamiento agresivos si están expuestos a una persona con TB.

Profilaxis de ventana

La **profilaxis de ventana** es la práctica para tratar a un paciente que ha estado expuesto a un caso fuente posiblemente infeccioso, pero no tiene evidencia actual de TB activa o infección.

- Como puede tomar de semanas a meses que el sistema inmunitario reconozca una infección de tuberculosis (y, por lo tanto, producir una PCT o IGRA positiva), la **profilaxis de ventana** puede impedir potencialmente una infección temprana o evitar una progresión rápida de infección de TB temprana a TB activa en huéspedes vulnerables.

- Cuando las personas con riesgo muy alto de progresión a TB son infectadas (niños muy pequeños, pacientes VIH positivos y otros contactos significativamente inmunocomprometidos) reciben profilaxis de ventana.
- Se debe realizar una evaluación de los contactos que incluya historia clínica, examen físico, revisión de los síntomas y radiografía de tórax para descartar TB activa temprana antes de iniciar la profilaxis de ventana.
- Los contactos normalmente son tratados durante 8 a 10 semanas a partir del final del riesgo de transmisión y luego se les repite la PCT o IGRA. Si la prueba se ha vuelto positiva, se continúa el tratamiento para LTBI para finalizar un curso completo. Si la prueba permanece negativa, se suspende la profilaxis de ventana, a menos que el contacto esté en riesgo de anergia (inmunosuprimido o infante de menos de 6 meses de vida). En caso de sospecha de anergia, se justifica aplicar un curso completo de tratamiento de la LTBI.
- La profilaxis de ventana para la TB-MDR es problemática debido a la falta de datos de eficacia y la toxicidad de los esquemas posibles.
- **En los siguientes dos grupos, la profilaxis de ventana para la TB-MDR debe considerarse bajo la consulta de expertos en TB: niños de menos de 5 años y personas VIH positivo u otras personas inmunocomprometidas.** Esto es especialmente cierto si ha habido contacto muy íntimo y prolongado con personas probablemente contagiosas (baciloscopia positiva, enfermedad cavitaria, caso fuente con tos y cuando se presentan conversiones de PCT/IGRA entre otros contactos o casos secundarios, lo que indica que ha habido transmisión de TB).

Seguimiento de contactos de TB-MDR

- Es esencial educar en forma cuidadosa a los contactos infectados que no han recibido tratamiento y a aquellos que terminan un tratamiento de la LTBI MDR acerca de los síntomas de la TB, haciendo énfasis en la necesidad de una pronta evaluación médica si estos se presentan.
- **Dada la falta de datos sobre la eficacia del tratamiento de la LTBI MDR, algunos expertos recomiendan la evaluación y revisión de síntomas cada 3 a 6 meses, durante un período de 2 años, incluso para contactos que han completado el tratamiento.** Deberán realizarse radiografías de tórax y pruebas de esputo según indicación clínica. Deberá ponerse especial énfasis en los contactos de alto riesgo: Personas VIH positivas y otras personas inmunocomprometidas; niños de menos de 5 años; y personas con conversión de PCT/IGRA documentada.

Resumen

- Pueden usarse IGRA en lugar de la PCT en investigaciones de contactos, y estos se prefieren en personas extranjeras que recibieron la vacuna BCG, incluso si anteriormente tuvieron una PCT positiva. Las conversiones deben interpretarse cuidadosamente debido al efecto potenciador de la PCT y la tasa de falsos positivos de hasta el 4% con la repetición de la prueba al usar IGRA en adultos.

- Pese a que es altamente deseable prevenir los casos de TB-MDR a través del tratamiento de la LTBI y el uso de la profilaxis de ventana, existen datos limitados de su eficacia, y datos más extensos sobre su poca tolerabilidad, especialmente en esquemas que contienen PZA.

- Se debe considerar el tratamiento de la LTBI en la mayoría de las circunstancias y, en especial, para pacientes con mayor riesgo de progresión a TB activa.

- Se requiere una investigación cuidadosa de los contactos para determinar el momento probable de la infección. Los pacientes que anteriormente tuvieron un resultado positivo para PCT o IGRA tienen más probabilidades de estar infectados por una cepa susceptible y pueden recibir tratamiento con esquemas para la TB farmacosusceptible. No obstante, cuando ha habido evidencia de transmisión significativa y exposición prolongada, puede ocurrir la reinfección con una cepa de TB-MDR y se justifica el tratamiento de la LTBI MDR.

- Debido a la falta de datos sobre la eficacia y la poca tolerabilidad/toxicidad documentada de los esquemas de dos medicamentos recomendados anteriormente, la mayoría de los pacientes deben recibir monoterapia con fluoroquinolonas (para contactos de casos susceptible a las fluoroquinolonas), después de excluir TB activa.

- En niños de menos de 5 años y pacientes inmunocomprometidos, considere el tratamiento durante 12 meses con 2 medicamentos a los que el aislado del caso fuente presuntamente es susceptible.

- Para algunos pacientes, el monitoreo clínico sin tratamiento puede ser una opción adecuada.

- Los contactos de alto riesgo con LTBI MDR deben ser monitoreados durante 2 años para detectar evidencia de progresión a TB activa.

Recursos

Investigación de contactos Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR* 2005; 54 (No. RR-15, 1-37).

www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5415a1.htm

Accesibilidad verificada el 1 de noviembre de 2015.

Instrucciones para aplicación de la BCG.

http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/b/bcg/bcg_pi.pdf

Accesibilidad verificada el 1 de noviembre de 2015.

Información sobre cómo obtener la BCG.

La BCG puede solicitarse de cualquier mayorista que distribuya vacunas Merck. También puede contactarse con Merck (800-672-6372) directamente para determinar si el producto está disponible, ya que podría escasear. Es importante que aclare que su es para la vacuna BCG para uso percutáneo (no para la BCG viva para administración intravesical para cáncer de vejiga).

El intérprete de PCT/IGRA en línea. Una herramienta en línea que calcula el riesgo de TB activa para una persona con una reacción de la PCT ≥ 5 mm, según su perfil clínico. Diseñada para adultos evaluados con tuberculina estándar (5 TU PPDS, o 2 TU RT-23) o un IGRA comercial.

<http://www.tstin3d.com>

Accesibilidad verificada el 1 de noviembre de 2015.

Atlas mundial de la BCG. Un sitio web interactivo que ofrece información detallada sobre políticas y prácticas actuales y pasadas en relación con la BCG en más de 180 países. Un recurso útil para ayudar a los clínicos con la interpretación de los diagnósticos de TB.

<http://www.bcgatlas.org>

Accesibilidad verificada el 1 de noviembre de 2015.

Referencias

- Adetifa IM, Ota MO, Jeffries DJ, et al. Interferon-g ELISPOT as a biomarker of treatment efficacy in latent tuberculosis infection: a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:439–445.
- Adler-Shohet FC, Low J, Carson M, Girma H, Singh J. Management of latent tuberculosis infection in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(6):664-666.
- American Academy of Pediatrics. *Red Book®: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th Edition. Elk Grove Village, IL: 2015: 804.
- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR*. 2000;49(RR-6):1-51.
- Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009–2012. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18(8):912–918.
- Barry PM, Gardner TJ, Funk E, et al. Multistate outbreak of MDR TB identified by genotype cluster investigation. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(1):113-116.
- Becerra MC, Appleton SC, Franke MF, et al. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011, 377:147–152.
- Cain KP, Nelson LJ, Cegielski JP. Global policies and practices for managing persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(3):269-274.
- Centers for Disease Control and Prevention. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR*. 1992;41(RR-11):61-71.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection—United States, 2010. *MMWR*. 2010;59(RR-5):1-25.
- Conover C, Ridzon R, Valway S, et al. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis at a methadone treatment program. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(1):59-64.
- Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, et al; for the Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(1):77-87.
- Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1192–1204.
- Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple-drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2006, Issue 2.
- Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multi-drug-resistant tuberculosis: systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(1):19-23.
- Grandjean L, Crossa A, Gilman RH, et al: Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(9):1164–1169.
- Hill PC, Brookes RH, Fox A, et al. Longitudinal assessment of an ELISPOT test for *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS Med*. 2007;4(6):e192.
- Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 1993;329(11):784-791.
- Johnston J, Admon A, Ibrahim A, et al. Long term follow-up of drug resistant and drug susceptible tuberculosis contacts in a low incidence setting. *BMC Infect Dis*. 2012;12:266.
- Jones-López EC, Kim S, Fregona G, et al. Importance of cough and M. tuberculosis strain type as risks for increased transmission within households. *PLoS ONE*. 2014;9(7).
- Khan K, Muennig P, Behta M, Zivin JG. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1850-1859.
- Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):331-335.
- Langendam MW, Tiemersma EW, van der Werf MJ, Sandgren A. Adverse events in healthy individuals and MDR-TB contacts treated with anti-tuberculosis drugs potentially effective for preventing development of MDR-TB: a systematic review. *PLoS ONE*. 2013;8(1).
- Lou HX, Shullo MA, McKaveney TP. Limited tolerability of levofloxacin and pyrazinamide for multidrug-resistant tuberculosis prophylaxis in a solid organ transplant population. *Pharmacotherapy*. 2002;22(6):701-704.

- Maranetra KN. Quinolones and multidrug-resistant tuberculosis. *Chemotherapy*. 1999;45(Suppl 2): 2-18.
- Mase S, Jerab J, Gonzales D, et al. Pharmacokinetics and dosing of levofloxacin in children treated for active or latent multidrug-resistant tuberculosis, Federated States of Micronesia and Republic of the Marshall Islands. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Dec 10. [Publicación electrónica previa a su publicación en papel]
- Moonan PK, Teeter LD, Salcedo K, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the USA: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):777-84.
- New York City Department of Health and Mental Hygiene, Bureau of Tuberculosis Control. Tuberculosis Clinical Policies and Protocols. 4th edition. New York: New York City Department of Health and Mental Hygiene; March 2008.
- Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):3-20.
- Painter JA, Graviss EA, Hai HH, et al. Tuberculosis screening by tuberculosis skin test or QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Assay among an immigrant population with a high prevalence of tuberculosis and BCG vaccination. *PLoS ONE*. 2013;8:e82727.
- Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, Whitehead L, Loeb M. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *CMAJ*. 2002; 167(2):131-136.
- Passannante MR, Gallagher CT, Reichman LB. Preventive therapy for contacts of multidrug-resistant tuberculosis. A Delphi survey. *Chest*. 1994;106(2):431-434.
- Pickwell SM. Positive PPD and chemoprophylaxis for tuberculosis infection. *Am Fam Physician*. 1995;51(8):1929-1938.
- Ridzon R, Kent JH, Valway S, et al. Outbreak of drug-resistant tuberculosis with second-generation transmission in a high school in California. *J Pediatr*. 1997;131(6):863-868.
- Ridzon R, Meador J, Maxwell R, Higgins K, Weismuller P, Onorato IM. Asymptomatic hepatitis in persons who received alternative preventive therapy with pyrazinamide and ofloxacin. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(6):1264-1265.
- Riley LW. Drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1993;17(Suppl 2):S442-446.
- Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*. 2002;109(5):765-771.
- Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: diagnostic delay, clinical features, and outcome. *Arch Dis Child*. 2003;88(12):1106-1111.
- Schaaf HS, van Rie A, Gie RP, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(8):695-699.
- Seaworth BJ. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(1):73-105.
- Starke JR, Committee on Infectious Diseases. Interferon- γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 2014;134(6): e1763–e1773.
- Stevens JP, Daniel TM. Chemoprophylaxis of multidrug-resistant tuberculosis infection in HIV-uninfected individuals using ciprofloxacin and pyrazinamide. A decision analysis. *Chest*. 1995;108(3):712-717.
- Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(4):321-328.
- Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin prophylaxis against MDR TB. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3): 500-503.
- van der Werf MJ, Langendam MW, Sandgren A, Manissero D. Lack of evidence to support policy development for management of contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients: two systematic reviews. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(3):288-296.

Apéndices

Apéndice 1: Recursos expertos en TB farmacorresistente	296
Apéndice 2: Organizaciones seleccionadas que trabajan para el control y prevención de la TB en el campo internacional	299
Apéndice 3: Recursos internacionales para la elaboración de políticas y el tratamiento de la TB	301
Apéndice 4: Recursos multiculturales	303

Apéndice 1:

Recursos expertos en TB farmacorresistente.

Regional TB Training and Medical Consultation Centers (RTMCCs)

Curry International Tuberculosis Center (CITC)

Área de servicios: Alaska, California, Colorado, Hawái, Idaho, Nevada, Oregon, Utah, Washington y las Islas del Pacífico Afiliadas a los EE. UU.

University of California, San Francisco
300 Frank H. Ogawa Plaza, Suite 520, Oakland, California 94612

Teléfono: 510-238-5100 oficina principal

Consulta Médica en TB: 877-390-6682 (número gratuito)

Sitio web: www.Currytbcenter.ucsf.edu

Correo electrónico: CurryTBcenter@ucsf.edu

Heartland National Tuberculosis Center (HNTC)

Área de servicios: Arizona, Arkansas, Kansas, Louisiana, Missouri, Nebraska, New Mexico, Oklahoma y Texas

The University of Texas Health Science Center at Tyler
2303 SE Military Drive, San Antonio, TX 78223

Teléfono: 800-TEX-LUNG (800-839-5864) (número gratuito)

Sitio web: www.heartlandntbc.org

Correo electrónico: catalina.navarro@uthct.edu; debbie.onofre@uthct.edu

Mayo Clinic Center for Tuberculosis

Área de servicios: Illinois, Indiana, Iowa, Michigan, Minnesota, Montana, Dakota del Norte, Ohio, Dakota del Sur, Wisconsin y Wyoming

200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905

Teléfono: 855-360-1466 (número gratuito)

Sitio web: <http://centerfortuberculosis.mayo.edu>

Correo electrónico: tbcenter@mayo.edu

New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute at Rutgers (GTBI)

Área de servicios: Connecticut, Delaware, Maine, Maryland, Massachusetts, New Hampshire, Nueva Jersey, Nueva York, Pennsylvania, Rhode Island, Vermont y Washington, DC.

225 Warren Street 2nd floor, East Wing, Newark, Nueva Jersey 07103

Teléfono: 973-972-3270

Consulta Médica en TB: 800-4TB-DOCS (número gratuito)

Sitio web: <http://globaltb.njms.rutgers.edu/>

Correo electrónico: globaltbinstitutione@njms.rutgers.edu

Southeastern National Tuberculosis Center (SNTC)

Área de servicios: Alabama, Florida, Georgia, Kentucky, Mississippi, Carolina del Norte, Carolina del Sur, Tennessee, Virginia, West Virginia, Puerto Rico y las Islas Vírgenes de los EE. UU.

2055 Mowry Road, Gainesville, Florida 32611

Teléfono: 352-273-SNTC; 888-265-SNTC (número gratuito)

Consulta Médica en TB: 800-4TB-INFO (número gratuito)

Sitio web: <http://sntc.medicine.ufl.edu>

Correo electrónico: sntc@medicine.ufl.edu

Departamento de Salud Pública de California, Centro de Enfermedades Infecciosas, Rama para el Control de TB de la División de Control de Enfermedades Transmisibles, Servicio de Tuberculosis MDR

El Sector de Control de la TB ofrece asesoría telefónica y por correo electrónico a proveedores dentro de California. La asesoría puede continuar durante todo el tratamiento e incluye asistencia con manejo clínico y de salud pública de pacientes con TB-MDR.

850 Marina Bay Parkway, Richmond, California 94804

Teléfono: 510-620-3000

Sitio web: <https://www.cdph.ca.gov/programs/tb/>

Correo electrónico: lisa.true@cdph.ca.gov

Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Centro Nacional para la Prevención del VIH/SIDA, Hepatitis Viral, ETS y TB. División de Eliminación de la Tuberculosis (DTBE)

CDC/DTBE ofrecen asesoría programática a departamentos de salud estatales y locales, lo que incluye asistencia en el lugar en casos de brotes y asesoría médica para el manejo de pacientes individuales. CDC/DTBE también ofrecen información sobre lineamientos actuales y su interpretación.

CDC/DTBE, Mailstop E-10

1600 Clifton Road, NE, Atlanta, Georgia 30333

Teléfono: 800-CDC-INFO (número gratuito)

Sitio web: www.cdc.gov/tb/

Correo electrónico: cdcinfo@cdc.gov

Línea telefónica de Consulta de Enfermedades Micobacterianas del National Jewish Health

Este Servicio de Consulta de Enfermedades Micobacterianas del National Jewish Health ayuda a los profesionales a manejar la tuberculosis farmacorresistente y otras infecciones respiratorias y micobacterianas refractarias. La línea de consulta ofrece asesoría por teléfono, correo electrónico y por la web solo para profesionales de la salud.

1400 Jackson Street, Denver, Colorado 80206

Teléfono: 800-652-9555 (número gratuito)

Sitio web: <https://my.njhealth.org/PatientPortal/Users/Common/Forms/MycobacterialConsultation.aspx>

Correo electrónico: physicianline@njhealth.org

Departamento de Salud e Higiene Mental de la ciudad de Nueva York, Oficina de Control de la Tuberculosis.

La Oficina de la Ciudad de Nueva York para el control de la TB ofrece asesoría por teléfono y correo electrónico, y puede brindar asesoramiento para casos de TB farmacorresistente fuera de la Ciudad de Nueva York. Los pacientes pueden ser referidos a clínicas ambulatorias de la Ciudad de Nueva York, donde pueden recibir evaluaciones y tratamiento en forma gratuita.

42-09 28th Street, Queens, NY 11101

Teléfono: 347-396-7486

Sitio web: <http://www.nyc.gov/health/tb>

Contacto: Diana Nilsen, MD, RN

Correo electrónico: dnilsen@health.nyc.gov

Para ver información de contacto de laboratorios que realizan las pruebas moleculares para el monitoreo de farmacorresistencia y el monitoreo terapéutico de medicamentos, consulte el **Capítulo 3, Laboratorio.**

Apéndice 2.

Organizaciones seleccionadas que trabajan para el control y prevención de la TB en el campo internacional

Organización Mundial de la Salud, Programa de TB Global

www.who.int/en
+ 41-22-791-2111

Alianza Alto a la Tuberculosis

www.stoptb.org
+ 41-22-791-4650

Iniciativa Global contra la TB Farmacorresistente (GDI)

<http://www.stoptb.org/wg/mdrtb>
gdi_secretariat@who.int

ORGANIZACIONES NO GUBERNAMENTALES (ONG) INTERNACIONALES

Sociedad Americana del Tórax (ATS)

www.thoracic.org/
212-315-8600

FHI 360

www.fhi360.org/expertise/tuberculosis

Sede de los Estados Unidos:

Durham, Carolina del Norte
919-544-7040

Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (IUATLD)

www.theunion.org
+33-1-44-32-0360

KNCV Tuberculosis Foundation

www.tuberculose.nl
+31-70-416-7222

Management Sciences for Health (MSH)

www.msh.org/our-work/health-area/tuberculosis

Sede de los Estados Unidos:

Medford, Massachusetts
617-250-9500

Médicos sin Fronteras (Doctors Without Borders)

Sede internacional: Ginebra, Suiza
www.msf.org; +41-22-849-8484

Sede de los Estados Unidos:

Ciudad de Nueva York, Nueva York
www.doctorswithoutborders.org; 212-679-6800

Socios en Salud

www.pih.org
617-998-8922

Program for Appropriate Technology in Health (PATH)

www.path.org
206-285-3500

DIAGNÓSTICO Y DESARROLLO DEL MEDICAMENTO

Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND)

www.finddiagnostics.org

+ 41-22-710-0590

Global Alliance for TB Drug Development

www.tballiance.org

212-227-7540

APOYO Y RECURSOS

Proyecto Centinela sobre TB farmacorresistente pediátrica

<http://sentinel-project.org>

sentinel_project@hms.harvard.edu

Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org/tb

tag@treatmentactiongroup.org

PROGRAMAS DE DERIVACIÓN DE PACIENTES Y CONTINUIDAD DEL CUIDADO

CureTB: Programa Binacional de Derivación de TB

www.sandiegocounty.gov/hhsa/programs/phs/cure_tb/

619-542-4013

TBNet (Red de Clínicos para Migrantes)

www.migrantclinician.org/network/tbnet

512-327-2017

Información de contacto verificada el 30 de diciembre de 2015.

Apéndice 3.

Recursos internacionales para el tratamiento y las políticas de la TB

Los siguientes sitios web son fuentes potenciales de información acerca de los distintos protocolos relacionados con la tuberculosis practicados en países con altas tasas de inmigración a Estados Unidos.

El Informe de la Organización Mundial de la Salud sobre el control de la TB en el mundo recolecta información de 200 países, monitoreando la escala y dirección de las epidemias de TB, la implementación y el impacto de la Estrategia Alto a la TB y el progreso en torno a las Metas de Desarrollo del Milenio: www.who.int/tb/publications/global_report/en/

Un suplemento especial del **Informe sobre el control de la tuberculosis en el mundo** (2014) titulado **TB farmacorresistente: Vigilancia y respuesta** marca el vigésimo aniversario del Proyecto Mundial de Vigilancia de la Farmacorresistencia a los Medicamentos Antituberculosos y su Red de Laboratorios de Resistencia Supranacionales de TB: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137095/1/WHO_HQ_TB_2014.12_eng.pdf?ua=1

Dos recursos clave adicionales de la OMS son:

- **Lineamientos para el manejo programático de tuberculosis farmacorresistente, actualización de 2011**
www.who.int/tb/publications/tb-drugresistant-guidelines/en/
- **Manual sobre los lineamientos de la OMS para el manejo programático de la tuberculosis farmacorresistente, 2014**
www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/

El sitio web de la OMS ofrece enlaces e información de contacto para programas sobre la TB en todo el mundo: www.who.int/topics/tuberculosis/en/

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)

- **División de Eliminación de la Tuberculosis**
www.cdc.gov/tb/
 - **Rama Mundial sobre Tuberculosis, División Mundial de VIH/SIDA**
www.cdc.gov/globalaids/
 - **División de Migración Global y de Cuarentena**
www.cdc.gov/ncezid/dgmaq/
-

GHDonline es una plataforma para las comunidades en línea para que los profesionales de la salud se conecten y analicen los desafíos relacionados con la administración de cuidado y que forma parte del Global Health Delivery Project de la Universidad de Harvard.

- **Tratamiento y prevención de la TB-MDR:**
www.ghdonline.org/drtb/
- **Control de infecciones de tuberculosis:**
www.ghdonline.org/ic/

USAID trabaja en 26 países para mejorar los servicios relacionados con la TB

www.usaid.gov/what-we-do/global-health/tuberculosis

Las **Normas Internacionales para la Asistencia Antituberculosa (ISTC)**; la **Carta de los Pacientes para la Asistencia Antituberculosa**; el **Manual de las ISTC**; y los **Materiales de Capacitación de las ISTC** (incluyen materiales traducidos)

www.currytbcenter.ucsf.edu/international-research#guidelines

El Atlas de la BCG ofrece información detallada sobre políticas y prácticas actuales y pasadas en relación con la vacuna BCG en más de 180 países.

www.bcgatlas.org

Identificador Internacional de Medicamentos

www.drugs.com/pill_identification.html

Junta Mundial de Asesoría Comunitaria sobre TB: Lineamientos sobre TB de Países y Organizaciones Internacionales

www.tbonline.info/guidelines/

Geneva Foundation for Medical Education and Research (GFMER) Guidelines Clearinghouse, TB

www.gfmer.ch/Guidelines/Tuberculosis/Tuberculosis_mt.htm

Se accedió a los sitios web el 30 de diciembre de 2015.

Apéndice 4.

Recursos multiculturales

INFORMACIÓN CULTURAL RELACIONADA CON LA SALUD Y CAPACITACIÓN INTERCULTURAL

The Cross Cultural Health Care Program

www.xculture.org/

Culture Clues

depts.washington.edu/pfes/CultureClues.htm

DiversityRX

www.diversityrx.org/

EthnoMed

ethnomed.org/

Management Sciences for Health, Providers Guide to Quality & Culture

<http://erc.msh.org/mainpage.cfm?file=1.0.htm&module=provider&language=English>

National Center for Cultural Competence (NCCC)

<http://nccc.georgetown.edu/>

INFORMACIÓN CULTURAL ESPECÍFICA PARA LA TB

Guías de países: Brasil, Camboya, China, Colombia, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, India, Indonesia, México, Myanmar (Birmania), Perú, Filipinas, Somalia, Corea del Sur, Vietnam

Producidas por Southeastern National Tuberculosis Center

<http://sntc.medicine.ufl.edu/Products.aspx>

Competencia Cultural y Atención de la Tuberculosis: Guía para la autoevaluación

Producida por Rutgers Global Tuberculosis Institute

<http://globaltb.njms.rutgers.edu/>

Guías etnográficas: Birmania, China, Laos, México, Somalia, Vietnam

Producidas por los CDC — División de Eliminación de TB

www.cdc.gov/tb/publications/guidestoolkits/EthnographicGuides/default.htm

Boletines sobre competencia de TB y cultural

Producidos por Rutgers Global Tuberculosis Institute

<http://globaltb.njms.rutgers.edu/educationalmaterials/tbandculturalcompetency.html>

RECURSOS TRADUCIDOS DE TB DE EDUCACIÓN DE PACIENTES

Centro para el Control de Enfermedades de British Columbia

www.bccdc.ca/health-info/diseases-conditions/tuberculosis

Incluye videos sobre TB en muchos idiomas:

www.bccdc.ca/health-info/diseases-conditions/tuberculosis/videos

EthnoMed

<http://ethnomed.org/patient-education/tuberculosis>

Departamento de Salud Pública de Georgia

<https://dph.georgia.gov/tb-public-health-clinic-forms>

Harborview Medical Center, Seattle

https://healthonline.washington.edu/health_online/translations.asp

Departamento de Salud y Servicios Humanos de Massachusetts

www.mass.gov/eohhs/gov/departments/dph/programs/id/tb/public-health-cdc-tb-prevention.html

Departamento de Salud de Minnesota

www.health.state.mn.us/divs/idepc/diseases/tb/ed/index.html#language

Biblioteca Nacional de Medicina, Institutos Nacionales de la Salud

www.nlm.nih.gov/medlineplus/languages/tuberculosis.html

Red de Información de Salud para Refugiados: <https://healthreach.nlm.nih.gov/> (base de datos para buscar)

National Prevention Information Network (NPIN) Educational Materials Database

<https://npin.cdc.gov/>

New South Wales Health

www.mhcs.health.nsw.gov.au

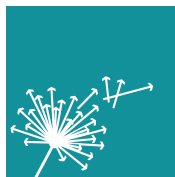
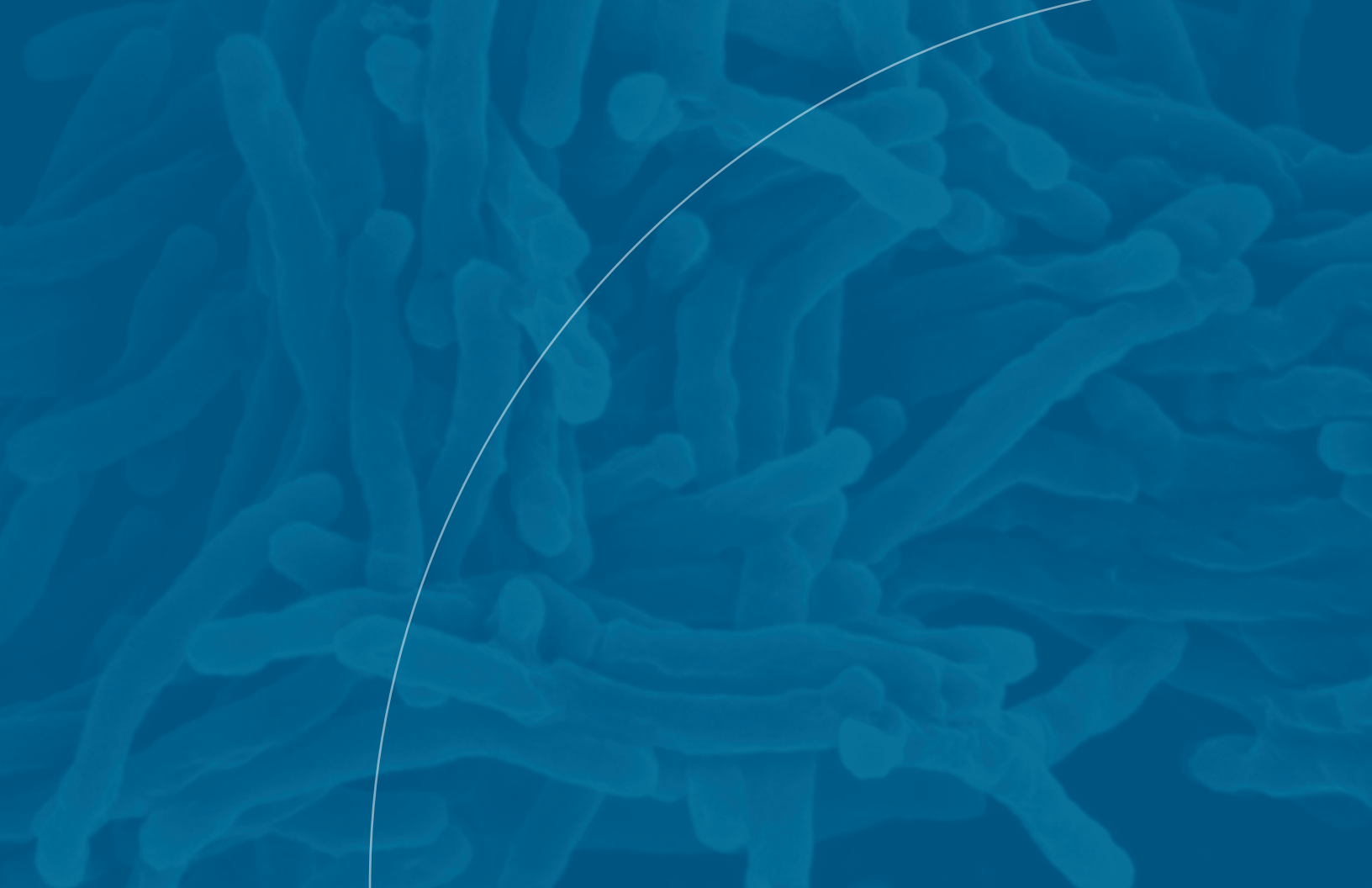
TB Control – India

www.tbcindia.nic.in/

TB Education and Training Resources (CDC)

<https://findtbresources.cdc.gov/>

Se accedió a los sitios web el 30 de diciembre de 2015.



CURRY
INTERNATIONAL
TUBERCULOSIS
CENTER

www.currytbcenter.ucsf.edu

El Curry International Tuberculosis Center es un proyecto de la Universidad de California, San Francisco, financiado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.