

---

# Lineamientos para el Manejo Clínico y Operativo de la Tuberculosis Drogorresistente

2013





---

# Lineamientos para el Manejo Clínico y Operativo de la Tuberculosis Drogorresistente

2013

José A. Caminero, editor

*con contribuciones de*

Armand Van Deun

Paula I. Fujiwara

Ignacio Monedero

Chen-Yuan Chiang

Hans L. Rieder

Anthony D. Harries

Einar Heldal

Arnaud Trébucq

Edith Alarcón

Raimond Armengol

Cécile Macé

Christophe Perrin

Riitta A. Dlodlo

Gilles Cesari

Donald A. Enarson



Unión Internacional Contra la  
Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias

Editor	Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión), 68 boulevard St Michel, 75006 Paris, France
Cita sugerida	Caminero JA, ed. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013
Título original	Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis
Traducción	Johanna Brahim Bianchi
Edición	Edith Alarcón Arrascue

Publicado por primera vez en línea el 22 de marzo de 2013; revisado el 6 de mayo de 2013.

© International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), 68 boulevard St Michel, 75006 París, Francia  
Marzo de 2013  
Todos los derechos reservados.

Prohibida la reproducción total o parcial de la presente publicación sin la autorización previa de los autores y editores.

ISBN: 979-10-91287-03-6

“Esta publicación fue apoyada por el Acuerdo Cooperativo Número 1U52PS004641 financiado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, gracias al Centro Nacional para el VIH, Hepatitis Viral, ETS y TB de los Estados Unidos de Norteamérica. Sus contenidos son exclusiva responsabilidad de sus autores y no representan necesariamente la opinión oficial de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades o del Departamento de Salud y Servicios Sociales”.

# Contenido

Abreviaturas	ix
<b>1 Justificación de los lineamientos</b>	<b>1</b>
Justificación de los lineamientos: la tuberculosis drogorresistente puede curarse	1
El desafío de una nueva epidemia y la falta de medicamentos antituberculosis	2
Falta de evidencia en el manejo clínico y operativo de la tuberculosis drogorresistente	4
Objetivos de los lineamientos	5
Referencias	5
<b>2 Antecedentes históricos y epidemiología global de la resistencia de la     <i>Mycobacterium tuberculosis</i></b>	<b>7</b>
Antecedentes históricos de la resistencia a medicamentos antituberculosis	8
Vigilancia de la resistencia a medicamentos antituberculosis	10
Distribución y determinantes de la resistencia a medicamentos antituberculosis	11
Referencias	12
<b>3 Conceptos básicos y definiciones de la resistencia a medicamentos en     la tuberculosis</b>	<b>13</b>
Características biológicas de la <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14
Conceptos básicos de la resistencia	15
Definiciones de la resistencia a medicamentos en la tuberculosis	17
Resistencia a medicamentos emergente en la <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	20
Marcadores genéticos de resistencia a medicamentos antituberculosis	22
Transmisibilidad y aptitud reproductiva de la <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistente	24
Referencias	25
<b>4 Creación de un programa de tuberculosis que aborde la resistencia a     medicamentos</b>	<b>27</b>
Requerimientos mínimos para el diagnóstico de la tuberculosis drogorresistente	28
Requerimientos mínimos para el tratamiento de pacientes con tuberculosis drogorresistente.	31
Costo de los servicios y forma de presupuestarlos.	32
Capacitación y supervisión en el manejo de pacientes con tuberculosis drogorrestistente	34

Marco para el control efectivo de la tuberculosis drogorresistente: el Comité Luz Verde y otras alianzas internacionales.	36
Referencias.	38
<b>5</b> Cómo la resistencia a medicamentos afecta el resultado del tratamiento contra la tuberculosis y los parámetros de monitoreo	<b>41</b>
Efecto de la resistencia a medicamentos en el resultado del tratamiento.	41
Efecto en los parámetros de monitoreo del tratamiento.	44
Referencias.	48
<b>6</b> Grupos de alto riesgo de contraer la tuberculosis resistente a medicamentos	<b>49</b>
Detección de casos y priorización de las intervenciones.	50
Fracasos, recaídas bacteriológicas, abandonos y los peligros de la pobre adherencia.	53
Referencias.	55
<b>7</b> Diagnóstico de laboratorio y monitoreo del tratamiento de la tuberculosis resistente a medicamentos	<b>57</b>
Diagnóstico.	58
Análisis de casos de sospecha de tuberculosis multidrogorresistente.	58
Monitoreo del tratamiento.	69
Referencias.	73
<b>8</b> Principios del tratamiento de la tuberculosis sensible y resistente a medicamentos	<b>75</b>
Introducción: revisión histórica breve de la quimioterapia antituberculosis.	76
Bases bacteriológicas para el tratamiento de la tuberculosis, incluyendo la tuberculosis resistente a medicamentos.	78
Medicamentos esenciales versus complementarios en las fases intensiva y de continuación.	83
Fundamento lógico del régimen de tratamiento inicial ideal.	84
Fundamento lógico de un régimen ideal de tratamiento de tuberculosis resistente a medicamentos.	89
Conclusiones.	101
Referencias.	103
<b>9</b> Medicamentos antituberculosis: mecanismos de acción y justificación de su uso	<b>105</b>
Introducción.	106

Medicamentos antituberculosis: mecanismos de acción.	107
Rol de los medicamentos antituberculosis orales de primera línea en el manejo de la tuberculosis drogorresistente.	107
Fluoroquinolonas: mecanismo de acción y rol en el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente.	113
Medicamentos antituberculosis inyectables: mecanismo de acción y rol en el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente.	115
Grupo 4 —tioamidas, cicloserina/terizidona y ácido paraaminosalicílico: mecanismo de acción y secuencia ideal de introducción en un régimen contra la tuberculosis drogorresistente.	117
Medicamentos más efectivos del Grupo 5 y secuencia de uso recomendada.	120
Resistencia cruzada entre medicamentos antituberculosis.	122
Posibles medicamentos nuevos para el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente.	123
Nuevos medicamentos de familias ya conocidas.	125
Conclusiones.	126
Referencias.	126
<b>10 Reacciones adversas a medicamentos antituberculosis: enfoques prácticos y manejo apropiado</b>	<b>129</b>
Introducción.	130
Reacciones adversas a medicamentos antituberculosis de primera línea.	130
Reacciones adversas a medicamentos antituberculosis de segunda línea.	132
Fluoroquinolonas.	132
Cicloserina.	135
Clofazimina.	135
Linezolid.	135
Inicio del tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente.	135
Monitoreo de las reacciones adversas a medicamentos.	137
Manejo de las reacciones adversas a medicamentos.	138
Referencias.	139
<b>11 Tuberculosis resistente a medicamentos y virus de inmunodeficiencia humana: actualización y manejo</b>	<b>141</b>
Tuberculosis resistente a medicamentos y VIH: razones y consecuencias de la asociación de las dos enfermedades.	141
Tuberculosis resistente a medicamentos y VIH: hechos clínicos y presentación típica y atípica de la tuberculosis.	142
Diagnóstico de tuberculosis y tuberculosis resistente a medicamentos en	

---

personas que viven con VIH.	143
Manejo de pacientes VIH positivos con tuberculosis resistente a medicamentos.	
Problemas con el co-tratamiento.	144
Actividades de colaboración TB/VIH.	152
Referencias	154
<b>12 Manejo de la tuberculosis resistente a medicamentos en situaciones especiales</b>	<b>157</b>
El manejo de la tuberculosis drogorresistente durante el embarazo.	157
Manejo de la tuberculosis drogorresistente en niños.	162
Manejo de la tuberculosis drogorresistente en pacientes con diabetes mellitus.	164
Manejo de la tuberculosis drogorresistente: otras comorbilidades frecuentes.	166
Referencias.	169
<b>13 Una cascada optimizada de regímenes de tratamiento</b>	<b>171</b>
Definiciones.	172
Fundamentos lógicos de una cascada de regímenes de tratamiento.	172
Principios para la elección de regímenes de medicamentos de primera línea.	173
Tratamiento diario versus tratamiento intermitente.	174
Situaciones especiales en el tratamiento de la tuberculosis.	175
Regímenes de tratamiento de segunda línea.	176
Regímenes de tratamiento de tercera línea para tuberculosis multidrogorresistente.	179
Otros problemas pendientes.	182
Referencias.	184
<b>14 Control de la infección de tuberculosis: requerimientos mínimos dado lo limitado de los recursos</b>	<b>187</b>
Introducción.	188
Conceptos básicos sobre la propagación de la Mycobacterium tuberculosis.	189
Medidas de control administrativo.	191
Medidas de control ambiental.	195
Medidas de protección respiratoria y protección personal.	197
Monitoreo y evaluación de las actividades de control de infecciones.	198
Monitoreo de la infección de tuberculosis latente y de la enfermedad de tuberculosis entre los trabajadores de salud.	198
Referencias.	200

<b>15 Aplicación del tratamiento y adherencia:</b>	
Organización de un tratamiento ambulatorio directamente observado y apoyo social.	201
Introducción.	201
¿Qué es el tratamiento directamente observado y por qué es importante?.	202
¿Cuáles son las modalidades del tratamiento directamente observado?.	203
¿Qué conocimientos debe tener la persona de apoyo del tratamiento directamente observado?.	204
¿Qué factores afectan la adherencia al tratamiento?.	205
¿Qué intervenciones pueden mejorar la adherencia?.	207
Organización del tratamiento supervisado.	208
Factores que favorecen la adherencia al tratamiento.	210
Control de infecciones en el hogar de un paciente con tuberculosis drogorresistente.	210
Estrategias para mejorar la adherencia.	211
Indicadores usados para evaluar la adherencia al tratamiento.	212
Referencias.	213
<b>16 Monitoreo y evaluación del manejo de la tuberculosis resistente a medicamentos</b>	<b>215</b>
Introducción y objetivos.	216
Indicadores.	217
Definiciones.	218
¿Qué registros son necesarios para el manejo de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente?.	220
¿Cómo se tabula, evalúa y usa los datos para facilitar y mejorar el manejo de la tuberculosis multidrogorresistente en el futuro?.	227
Referencias.	238
<b>17 Manejo de los medicamentos de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis</b>	<b>239</b>
Introducción.	239
Selección de medicamentos para tratar a pacientes con tuberculosis drogorresistente	240
Cuantificación.	240
Aprovisionamiento de medicamentos para tuberculosis drogorresistente.	241
Aseguramiento de la calidad de los medicamentos comprados para tuberculosis drogorresistente	242
Precios de los medicamentos para tuberculosis drogorresistente.	242

---

Importación de medicamentos para tuberculosis drogorresistente.	243
Almacenamiento y distribución dentro del país.	243
Uso racional.	244
Referencias.	244
Anexos	247

# Abreviaturas

2LI*	medicamento inyectable de segunda línea
Am	amikacina
Amx/Clv	amoxicilina/clavulanato
ARV	medicamento antirretroviral
ATS*	Sociedad Torácica Americana
AUC24*	área bajo la curva de concentración en el tiempo de 0 a 24 horas
AVAD	años de vida ajustados por discapacidad
BAAR	bacilo ácido-alcohol resistente
BTS*	Sociedad Torácica Británica
Células CD4	CD4 + linfocitos T
Cf	clofazimina
Cfx	ciprofloxacina
CI	control de infecciones
Cm	capreomicina
CPC*	cloruro de cetilpiridinio
Cs	cicloserina
DFC	dosis fijas combinadas
DIC	detección intensificada de casos
DM	diabetes mellitus
DOTS*	originalmente DOTS era un acrónimo de tratamiento acordado directamente observado ( <i>Directly Observed Treatment, Short Course</i> , en inglés); posteriormente, este acrónimo se convirtió en el término empleado para describir la estrategia de control de la tuberculosis recomendada por la OMS
DPL	droga(s) (medicamento(s)) de primera línea
DSL	droga(s) (medicamento(s)) de segunda línea
E	etambutol
EBA*	actividad bactericida temprana
Eth	etionamida
FDA	diacetato de fluoresceína usado para coloración vital
Filtro HEPA*	filtro de partículas de aire de alta eficiencia
FQ	fluoroquinolona
GDF*	Servicio Mundial de Medicamentos; el GDF es un mecanismo de contratación para la adquisición de medicamentos de la tuberculosis de alta calidad a bajo costo.
GFATM*	Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria
Gfx	gatifloxacina
GLC*	Comité Luz Verde (OMS)
H	isoniacida
TPI	tratamiento preventivo intermitente
Km	kanamicina
La Unión	Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias
MNT	micobacterias no tuberculosas
NEML*	Lista Nacional de Medicamentos Esenciales
Ofx	ofloxacina
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAS	ácido paraaminosalicílico
PIH	Partners in Health (Socios en Salud)

PNT	programa nacional de tuberculosis
PS	prueba de sensibilidad (medicamentos antituberculosis)
Pto	protionamida
PVV	persona(s) que vive(n) con VIH
QALY*	años de vida ajustados por calidad
R	rifampicina
REMA*	<b>ensayo en microplaca de la resazurina</b>
rGLC*	Comité Luz Verde Regional
S	estreptomina
TARGA	terapia antirretroviral de gran actividad
TARV	terapia antirretroviral
TB	tuberculosis
TB-DR	tuberculosis drogorresistente
TB-MDR	tuberculosis multidrogorresistente; cepa de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistente a por lo menos isoniacida y rifampicina
TB-SIRI	TB- síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
TB-TDR	TB totalmente drogorresistente
TBTEAM*	Mecanismo de Asistencia Técnica contra la TB
TB-XDR	tuberculosis extensamente drogorresistente; tuberculosis multidrogorresistente más resistencia a las fluoroquinolonas más un medicamento inyectable de segunda línea
Tdf	tenofovir
TDO	tratamiento directamente observado
Th	tioacetazona
TLA*	prueba de agar en capa fina
UVGI*	radiación germicida ultravioleta
Vi	viomicina
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
VWS*	estación de trabajo ventilada
Z	pirazinamida

\* por sus siglas en inglés.

# Justificación de los lineamientos

José A. Caminero

- 
- Justificación de los lineamientos: la TB-DR puede curarse
  - El desafío de una nueva epidemia y la falta de medicamentos antituberculosis
  - Falta de evidencia en el manejo clínico y operativo de la TB-DR
  - Objetivos de los lineamientos
- 

*Décadas después de que la tuberculosis (TB) se convirtiera en una enfermedad curable en casi todos los casos, la aparición de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a la mayoría de los medicamentos activos existentes ha hecho una vez más que se convierta en una amenaza significativa para la salud pública mundial. Una vez más se habla de formas incurables de TB, con la concurrente alarma y miedo que esto crea. El primer*

*mensaje importante que debe enviarse a todos aquellos que tienen la tarea de manejar pacientes con TB es que, con un buen manejo clínico y operativo de casos, todas las formas de TB drogorresistente (TB-DR) tienen el potencial de ser curadas, incluyendo aquellos casos con un patrón muy extenso de resistencia. Obviamente, las probabilidades de éxito se reducen claramente al incrementarse los patrones de resistencia del paciente. No obstante, numerosas publicaciones muestran que incluso los casos de TB con patrones de resistencia extensos son curables con el manejo clínico y operativo apropiado.*

*El problema que estamos enfrentando es una nueva epidemia con prácticamente ninguna evidencia que respalde a un protocolo de manejo de casos por encima de otro. Existen controversias sobre la elección de escenarios de manejo clínico y operativo de la TB-DR. Aunque las recomendaciones internacionales son bastante válidas y deben cumplirse lo mejor posible, continúa habiendo muchas preguntas y dudas sobre el manejo diario de estos pacientes. Por ende, es de suma importancia discutir a fondo los aspectos controversiales del manejo de la TB para garantizar que se ofrezca el mejor estándar de cuidado. En vista de lo anteriormente expuesto, La Unión ha escrito estos Lineamientos y ha discutido cada aspecto fundamental del manejo clínico y operativo de los pacientes con TB-DR.*

## Justificación de los lineamientos: la tuberculosis drogorresistente puede curarse

La TB-DR es un nuevo e importante desafío en nuestra lucha contra la M. tuberculosis. Luego de décadas durante las cuales los avances científicos hicieron

posible que la TB fuera diagnosticada y tratada con relativa facilidad, esta nueva forma de enfermedad está alcanzando proporciones de epidemia alrededor del mundo y está nuevamente desafiando a la comunidad médica y a la raza humana. En años recientes, la TB-DR ha llegado a ser una amenaza creciente para la salud pública mundial, una amenaza que ha generado miedo no solo en las comunidades científica y médica, sino también entre el público en general. Los artículos publicados en las revistas médicas más renombradas del mundo han estado dando la alarma sobre las posibles consecuencias de este tipo de TB difícil de curar. El mensaje primordial que debe ser dado a todos aquellos responsables del manejo de los casos de TB es que, para todas las formas de TB-DR, la cura es posible con un manejo clínico y operativo óptimo de casos, incluyendo aquellos pacientes con un patrón de resistencia de muy larga data. Obviamente, las probabilidades de éxito se reducen claramente al incrementarse los patrones de resistencia del paciente. Este es el motivo por el que se requiere tomar medidas urgentes.

La primera premisa que se debe tener en mente cuando se lidia con el desafío de los casos de TB-DR es que todos los pacientes son potencialmente curables con un buen manejo clínico y operativo. Esto se demostró en la era previa al descubrimiento de la rifampicina (R) y las fluoroquinolonas (FQ), cuando los pacientes con resistencia a la isoniacida (H) + estreptomycin (S) + ácido paraaminosalicílico (PAS) eran muy similares a los actuales pacientes con TB extensamente drogoresistente (TB-XDR). Por cierto, una serie de publicaciones de la era previa a la rifampicina mostraba que la combinación específica de tres medicamentos (a los que el organismo del paciente era sensible) podía alcanzar la conversión bacteriológica y tasas de curación en más de 90% de los casos. También hay publicaciones recientes que demuestran que un porcentaje significativo de pacientes con TB multidrogoresistente (TB-MDR), así como casos de TB-XDR, pueden curarse con el tratamiento y manejo apropiados. Los problemas surgen al tratar de definir el mejor enfoque para tratar a estos pacientes, puesto que la evidencia sobre esta reciente epidemia es muy escasa y existe, desafortunadamente, más controversia que evidencia sobre el manejo de la TB-DR. La Unión se comprometió a crear estos Lineamientos para tratar dichos aspectos controversiales del manejo clínico y operativo y discutirlos a fondo. También se comprometió a presentar de manera razonable los mejores estándares de manejo de casos desde el punto de vista operativo de los programas nacionales de control de la tuberculosis (PNT) y desde el punto de vista individualizado y clínico.

## **El desafío de una nueva epidemia y la falta de medicamentos antituberculosis**

La lucha del género humano contra la TB tuvo un vuelco radical entre 1950 y 1970 con el embate de la investigación sobre medicamentos antituberculosis que

curaban la mayoría de los casos. Simultáneamente, se realizó estudios para determinar por qué la M. tuberculosis podía volverse resistente a estos medicamentos. La creencia que se sostenía ampliamente en dicho momento era que, para prevenir dicha resistencia, era necesario combinar un mínimo de tres medicamentos diferentes. Casi todos los siguientes medicamentos fueron descubiertos en dicha época: S, PAS, H, tioacetazona (Th), pirazinamida (Z), kanamicina (Km), amikacina (Am), viomicina (Vi), capreomicina (Cm), etionamida (Eth), cicloserina (Cs), clofazimina (Cf), R y etambutol (E). Sin embargo, el optimismo inicial dio gradualmente paso al pesimismo debido a la aparición de formas más resistentes de TB y a la casi ausencia de nuevos descubrimientos sobre medicamentos en los últimos 45 años. En la época de la gran revolución de los antibióticos para el tratamiento de enfermedades infecciosas, solo las FQ han sido incorporadas al arsenal contra la TB. El actual armamento terapéutico ha demostrado ser insuficiente frente a la resistencia progresivamente virulenta del bacilo, que ha sacado ventaja de la práctica terapéutica inadecuada. La M. tuberculosis ha continuado desarrollando la resistencia a un solo medicamento (monorresistencia), resistencia a más de un medicamento de primera línea (polirresistencia), resistencia a por lo menos H+R (TB-MDR), MDR más resistencia a por lo menos una FQ y un inyectable de segunda línea (TB-XDR), y la recientemente nombrada, pero no aceptada universalmente, TB totalmente drogorresistente (TB-TDR), que es resistente a todos los medicamentos antituberculosis probados en el laboratorio.

Desafortunadamente, cuando hace más de 40 años se desarrolló una terapia de combinación farmacológica que condujo a la curación de la TB en solo 6 meses, los países con recursos económicos dejaron de investigar sobre nuevos medicamentos. El resultado ha sido que ahora hay únicamente una docena de medicamentos con capacidad de enfrentar una enfermedad que necesita por lo menos tres a cuatro medicamentos administrados de manera combinada para vencerla. El medicamento más efectivo para luchar contra la M. tuberculosis es la R, probablemente el único capaz de matar al microorganismo agresor en todas las condiciones de crecimiento metabólico. La TB resistente a R es especialmente difícil de curar y ha tenido como resultado una menor prognosis en muchas regiones del mundo sin acceso al arsenal limitado de medicamentos antituberculosis. Tal vez el segundo mejor medicamento es H, con su capacidad inigualable para matar los bacilos en su fase de división continua, lo que lo convierte en un arma crucial en las primeras semanas de tratamiento.

R y H son los dos mejores medicamentos para luchar contra la M. tuberculosis debido a que son los más efectivos, los mejor tolerados y los más económicos. El tratamiento de la M. tuberculosis resistente a R+H es, por ende, menos efectivo, mucho más prolongado y muy pobremente tolerado. Este desafío ha llevado a la acuñación de un término específico, la TB-MDR, para definir esta TB difícil de manejar. En los casos de TB-MDR, otras dos clases de medicamentos deben ser parte de todos los regímenes de tratamiento, porque son los más activos contra la M. tuberculosis frente a la resistencia a R+H. Estos medicamentos son las FQ

y los inyectables (aminoglucósidos y polipéptidos), aunque entre estos últimos, el más activo, S, no debe ser considerado una opción debido a la tasa elevada de resistencia a H asociada con este medicamento en la mayor parte del mundo. Tal como se mencionó líneas arriba, la TB-XDR involucra la resistencia a los medicamentos más conocidos contra la TB.

Estas nuevas formas de TB-DR fueron un problema aislado y relativamente carente de importancia hasta hace aproximadamente 20 años. En los últimos 10 años o más, estas formas han adquirido proporciones epidémicas en grandes áreas en el mundo. Se pensó que la resistencia a la TB había sido erradicada en los años 1950 y la resistencia a la R, descrita por primera vez en los años 1970, no fue un tema de preocupación hasta bien entrados los años 1990. El uso masivo y por lo general indiscriminado de R entre los años 1970 y 1990 dio origen a una situación realmente preocupante. El problema es que, debido a que los casos de TB-DR eran mundialmente bastante raros hasta el año 2000, estos casos fueron tratados en centros líderes de países ricos de acuerdo con criterios por lo general bastante dispares y con un manejo clínico altamente individualizado. Este manejo clínico individualizado es, según todo entender, insuficiente para lidiar con el problema de la TB-DR. Estamos enfrentando una nueva y casi desconocida epidemia y estamos aprendiendo a manejarla un día a la vez. Las oportunidades de éxito en el tratamiento dependen del manejo clínico y operativo apropiado de estos pacientes.

## **Falta de evidencia en el manejo clínico y operativo de la tuberculosis drogoresistente**

En este preciso momento, no hay virtualmente evidencia de calidad alguna para demostrar que un enfoque diagnóstico y/o terapéutico (es decir, sobre la base de estudios clínicos aleatorios) es mejor que otro. Las controversias, por ende, son considerablemente mayores que la evidencia sólida para el manejo clínico y operativo de estos pacientes. Abundan los debates concernientes al mejor enfoque para lidiar con el patrón de resistencia de un paciente, la identificación de la mejor combinación de medicamentos, la duración del período de tratamiento intensivo y el rol de la cirugía en casos tan complejos. Por lo tanto, las recomendaciones internacionales actuales se basan en las opiniones de los expertos que las redactan confiando en la poca evidencia disponible. Pese a que dichas recomendaciones deben ser consideradas como válidas y deben seguirse, surgen numerosas preguntas y dudas en el manejo clínico y operativo del día a día. Es entonces necesario analizar los aspectos más controversiales para diseñar el mejor tratamiento y manejo apropiado para estos pacientes, con el objetivo de ofrecer la gran oportunidad de curarse y reprimir la amenaza de nuevas presentaciones de TB incurable.

## Objetivos de los lineamientos

Los objetivos de estos lineamientos son los siguientes:

- 1 Describir la situación epidemiológica global actual de la TB-DR.
- 2 Describir las características biológicas y las condiciones de crecimiento de la *M. tuberculosis* y la naturaleza de la resistencia a medicamentos antituberculosis.
- 3 Revisar los enfoques de detección de casos para la TB-DR y la priorización en estos enfoques en diversos escenarios.
- 4 Hacer una lista de las fortalezas y debilidades de diversos enfoques diagnósticos con respecto a la TB-MDR y TB-XDR, incluyendo el valor y las limitaciones de la prueba de sensibilidad para diversos medicamentos antituberculosis de primera y segunda línea.
- 5 Explicar los principios del tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR, incluyendo el número de medicamentos, la duración del tratamiento y los enfoques de tratamiento individualizado vs. estandarizado.
- 6 Describir el mecanismo de acción de los principales medicamentos disponibles para el tratamiento de la TB-MDR.
- 7 Hacer una lista de las reacciones adversas comunes a los medicamentos antituberculosis de segunda línea y detallar el manejo apropiado.
- 8 Revisar el manejo de la TB-MDR en situaciones especiales tales como la coinfección con VIH y el embarazo.
- 9 Analizar el problema de resistencia a medicamentos en un entorno determinado para establecer el mejor enfoque de tratamiento para los programas nacionales de tuberculosis (PNT) .
- 10 Discutir los desafíos comunes y las posibles soluciones para manejar la TB-DR desde una perspectiva programática.

## Referencias

- Caminero JA. Extensively drug-resistant tuberculosis: is its definition correct? [Correspondence]. *Eur Respir J* 2008; 32: 1413–1415.
- Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding [State of the Art series. Drug-resistant tuberculosis. Number 4 in the series]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 382–390.
- Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 829–837.
- Caminero JA. A tuberculosis guide for specialist physicians. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003.
- Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 621–629.

- Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. *Eur Respir J* 2011; 38: 516–528.
- Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (Suppl 2): S231–S279.
- 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.
- Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2009; 4: e6914.
- Sotgiu G, Ferrara G, Matteelli A, Richardson MD, Centis R, Ruesch-Gerdes S, et al. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. *Eur Respir J* 2009; 33: 871–881.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- Wright A, Zignol M, Van Deun A, Falzon D, Ruesch Gerdes S, Feldman K, et al. Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance 2002–07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet* 2009; 373: 1861–1873.
- Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis [Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD004795. doi:10.1002/14651858.CD004795.pub3.

# Antecedentes históricos y epidemiología global de la resistencia de la *Mycobacterium tuberculosis*

Donald A. Enarson, Anthony D. Harries

- 
- Antecedentes históricos de la resistencia a medicamentos antituberculosis
  - Vigilancia de la resistencia a medicamentos antituberculosis
  - Distribución y determinantes de la resistencia a medicamentos antituberculosis.
- 

*La resistencia a los medicamentos antituberculosis (anti-TB) es un desafío importante en el control mundial de la TB. Las mutaciones en el tipo silvestre de *Mycobacterium tuberculosis* que causan que ello ocurra de manera natural han llegado a ser clínicamente significativas bajo la presión selectiva del mal uso de los medicamentos antituberculosis. Posteriormente, por la transmisión de microorganismos resistentes, dichas mutaciones se entramparon en la epidemia de TB y se transmiten de una persona a otra. El monitoreo del tamaño y tendencia de la resistencia a medicamentos antituberculosis establecido a través del Proyecto Global de Vigilancia de la Resistencia a Medicamentos Antituberculosis de la Organización Mundial de la Salud/Unión Internacional sobre la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (OMS/UICTER) ha dado lugar a la presentación de informes de las cuatro rondas de pruebas realizadas en diversos países. Estos resultados demuestran la aparición en todo el mundo de la tuberculosis drogorresistente (TB-DR) y sus formas más avanzadas —TB multidrogorresistente (TB-MDR), TB extensamente drogorresistente (TB-XDR) y, más recientemente, la TB que es resistente a todos los medicamentos probados— que crean tremendos desafíos para el tratamiento. El pobre manejo de casos está casi invariablemente asociado a la resistencia a medicamentos. La subsecuente transmisión de organismos drogorresistentes se ve facilitada por todos los factores asociados a la infección con *M. tuberculosis*, incluyendo la prevalencia, superpoblación, demora en el diagnóstico, tratamiento inadecuado y pobres prácticas de control de infecciones institucionales. Lamentablemente, hasta la fecha, no ha habido ensayos clínicos para guiar el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR. Este capítulo considera los antecedentes históricos de la resistencia a medicamentos antituberculosis e incluye la vigilancia de la resistencia a medicamentos antituberculosis, distribución y sus determinantes.*

## Antecedentes históricos de la resistencia a medicamentos antituberculosis

La resistencia a agentes antimicrobianos es una característica innata de la *M. tuberculosis*. Está relacionada con las mutaciones genéticas que tienen lugar de manera natural en grandes poblaciones de microorganismos. Se cree que estas mutaciones están asociadas con una pérdida del fitness (capacidad de una cepa de generar casos secundarios de TB) de manera que, en estado salvaje, donde los agentes antimicrobianos específicos nunca han sido usados, esta resistencia no tiene importancia clínica. La resistencia a medicamentos clínicamente significativa tiene habitualmente sus orígenes en el uso incorrecto de agentes antimicrobianos y es, en este sentido, un fenómeno “hecho por el hombre”.

Muchas mutaciones específicas asociadas con la resistencia a agentes antimicrobianos han sido identificadas. La resistencia a algunos antimicrobianos está principalmente vinculada a un número limitado de mutaciones cromosómicas bacterianas, mientras que otras tienen una variedad de mutaciones asociadas. Estas mutaciones son el objetivo de las pruebas diagnósticas utilizadas para analizar pacientes que presentan síntomas sugestivos de TB y detectar la resistencia de manera más rápida. Poblaciones muy grandes de microorganismos (tal como podría ser encontrada en pacientes con baciloscopia positiva y TB pulmonar cavitaria) contienen algunas mutaciones que son naturalmente resistentes a agentes microbianos debido a las mutaciones genéticas. Si dichos pacientes son tratados solo con un antimicrobiano (o solo uno al cual los microorganismos son sensibles), los microorganismos sensibles serán matados rápidamente y los microorganismos resistentes continuarán multiplicándose y formando una población de microbios enteramente drogorresistentes. La resistencia a más de un agente microbiano usualmente se desarrolla cuando los agentes microbianos son usados consecutivamente de manera incorrecta, lo que selecciona a poblaciones sucesivas de microorganismos cada vez más drogorresistentes.

Esto se ve ilustrado al comparar la distribución de la monorresistencia a la isoniacida (H) en diversos países, tal como lo informó el Profesor Kleeberg de Sudáfrica en los años 1970, con la distribución de microorganismos multidrogorresistentes en los años 1990, obtenida de los informes consecutivos del Proyecto Global de Vigilancia de la Resistencia a Medicamentos Antituberculosis. La prevalencia de la TB-MDR en el último período entre los pacientes antes tratados por TB está cercanamente relacionada con la prevalencia de la resistencia a H de 20 años atrás, lo que ilustra, por consiguiente, el desarrollo paso a paso de la resistencia a una serie de agentes microbianos. Este concepto de desarrollo de la resistencia a medicamentos también es sugerido por una simple comparación de la prevalencia de la resistencia a medicamentos entre pacientes nunca tratados por TB con aquellos que recibieron un tratamiento previo (aquí también nos basamos en los informes del Proyecto Global). La prevalencia de la resistencia en pacientes previamente tratados es aproximadamente diez veces mayor que en

pacientes que nunca han sido tratados previamente, lo que nuevamente ilustra el proceso paso a paso por el que se produce la creciente resistencia a medicamentos.

Utilizando estos supuestos, es posible reconstruir el proceso por el cual se promueve la resistencia a medicamentos. En primer lugar, H fue ampliamente introducida para el tratamiento de la TB en los años 1950. La prevalencia ampliamente difundida a H era medible en una variedad de lugares a inicios de los años 1970, casi 15 años después. Este relativamente prolongado período de emergencia de la resistencia a medicamentos clínicamente significativa sigue a la historia natural de la TB. Los medicamentos deben estar disponibles y ser ampliamente usados (o mal usados) por algunos años (aproximadamente 5) antes de que un número significativo de pacientes presente organismos drogorresistentes como causa de la TB. Luego han de pasar otros 5 años aproximadamente para acumular números suficientes de estos pacientes que, a su vez, infectan a un número significativo de otros individuos, y luego otros 5 años para acumular un número suficiente de pacientes que vayan a desarrollar la enfermedad y sean medibles en un estudio —un período de aproximadamente 15 años en total, tal como se mencionó líneas arriba. Este proceso puede ser ilustrado una vez más con la emergencia de la TB-MDR. La rifampicina (R) fue ampliamente introducida en el tratamiento de la TB a mediados de los años 1970; hacia el año 1990, vemos informes alarmantes sobre el desarrollo y difusión de la TB-MDR, inicialmente relacionada con grandes epidemias y transmisión nosocomial en la ciudad de Nueva York.

Este desarrollo paso a paso de la resistencia a medicamentos no es un fenómeno particularmente nuevo. Había sido visto luego de la introducción del uso extenso de antimicrobianos a finales de los 1940 e inicios de los 1950, y sirvió como base para el desarrollo de la terapia contra la TB con múltiples medicamentos realizado por Crofton y sus colegas en Edimburgo. Cuando introdujeron nuevos medicamentos para el tratamiento de la TB mientras eran desarrollados, los investigadores encontraron que las poblaciones bacterianas seleccionadas por el tratamiento eran resistentes a los medicamentos que habían sido previamente utilizados.

En vista de que la aparición inicial de la resistencia a medicamentos es un fenómeno “hecho por el hombre” (manejo de casos de baja calidad), su establecimiento y difusión en una comunidad pasan rápidamente a ser el patrón prevalente de transmisión de la TB. La TB drogorresistente es claramente infecciosa y puede ser transmitida de un individuo a otro. Es probable que la duración prolongada de los casos drogorresistentes asociados a las demoras en el diagnóstico y a la menor eficacia del tratamiento supere cualquier “efecto protector” de la pérdida del fitness asociado a las mutaciones y resulte en una transmisión más extensa del microorganismo debido al mayor período de infecciosidad, en comparación con los casos sensibles a medicamentos en los que la infecciosidad puede verse rápidamente reducida mediante un diagnóstico oportuno y un tratamiento efectivo.

Desde el primer uso de antimicrobianos para el tratamiento de la TB, la emergencia de la resistencia a medicamentos clínicamente significativa ha sido progresiva y se ha extendido a cada nuevo agente antimicrobiano que llega a ser ampliamente utilizado en una comunidad. Por lo tanto, se ha pasado de una monorresistencia a medicamentos a una multidrogorresistencia y una drogorresistencia extensa. El avance en el manejo de la resistencia a medicamentos en una determinada etapa es complicado debido a que la resistencia avanza a la siguiente etapa, lo que da como resultado desafíos para el manejo de casos. Desafortunadamente, nuestro historial de desarrollo de la estrategia para lidiar proactivamente con este desafío no es bueno y parece que no estamos preparados con anticipación para este proceso que es biológicamente inevitable.

### **Vigilancia de la resistencia a medicamentos antituberculosis**

La vigilancia se define como “la recolección, análisis e interpretación sistemáticos y continuos de información”. En salud pública, esto usualmente se refiere al monitoreo de poblaciones y puede involucrar diversos enfoques. El primer enfoque es el monitoreo rutinario de la información recolectada tal como se hace para evaluar la detección de casos y el resultado del tratamiento de la TB. Es ocasionalmente utilizado en la vigilancia de la resistencia a medicamentos antituberculosis cuando los pacientes son analizados para detectar la resistencia a dichos medicamentos y los resultados se informan de manera periódica como parte de la notificación de casos. Esta es la norma en, por ejemplo, América del Norte y Australia. Un segundo enfoque de la vigilancia es la medición periódica de ciertos grupos seleccionados sobre la base de su riesgo y su así denominada vigilancia centinela y es llevado a cabo de manera más notable para determinar las tendencias en la prevalencia de la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El tercer enfoque, y el único usado para la vigilancia global de la resistencia a medicamentos antituberculosis, es el estudio periódico de una muestra representativa del grupo que será estudiado. Cuatro informes han sido publicados por la OMS/UICTER, el más reciente en 2008. El cuarto informe proporciona un análisis de los estudios de resistencia a medicamentos y de los datos de vigilancia de 93 países diferentes y entornos geográficos entre 2002 y 2007 realizado por el Proyecto Global de Vigilancia de la Resistencia a Medicamentos Antituberculosis de la OMS/UICTER.

El desafío de determinar la prevalencia y las tendencias en la resistencia a medicamentos antituberculosis incluye los desafíos inherentes de los estudios de prevalencia para la TB. En primer lugar, la enfermedad es de hecho rara, lo que significa que la obtención de estimados precisos tanto para el nivel de la enfermedad como para la tendencia de la misma es extremadamente compleja. Un desafío adicional es que este método se basa en el material “clínico” de una fuente que no es inclusiva. Solo los pacientes diagnosticados en instituciones específicas se incluyen en estos estudios. Por consiguiente, los pacientes que reciben aten-

ción en otras instituciones (por ejemplo, en el sector privado) no están incluidos. Finalmente, la participación en la evaluación mundial de la resistencia a medicamentos antituberculosis es voluntaria y depende del apoyo de subvenciones, lo que significa que solo un pequeño número de países tienen datos reportados y, en muchos países grandes donde el problema es mayor, solo sitios específicos han reportado resultados (lo que significa que no hay muestras nacionales representativas). Como las evaluaciones se basan en pruebas de laboratorio, la confiabilidad de los resultados de las pruebas es crucial si se van a hacer comparaciones. Por lo tanto, el Proyecto Global de Vigilancia de la Resistencia a Medicamentos Antituberculosis de la OMS/UICter ha establecido un sistema de aseguramiento de la calidad basado en una red supranacional de laboratorios.

## **Distribución y determinantes de la resistencia a medicamentos antituberculosis**

Hoy en día, la TB-MDR está ampliamente difundida y ha sido reportada en todos los lugares donde se han realizado estudios de resistencia a medicamentos. Aunque se concentra en algunos “lugares críticos” (principalmente en la ex Unión Soviética, China e India), la TB-MDR viaja “con personas” que se mueven de un lugar a otro y que ahora representan la mayoría de pacientes con TB en la mayoría de países en los que la enfermedad ha disminuido a niveles bajos. A pesar de que la TB-MDR es un fenómeno natural, que tiene lugar en todas las poblaciones en estado salvaje de *M. tuberculosis*, su importancia clínica se origina en el mal manejo clínico. Está asociada con la interrupción de los servicios de rutina (tal como sucedió durante las crisis económicas y sociales asociadas con el colapso de la Unión Soviética), con una falta de estandarización del manejo de casos nuevos de TB (como en China antes del final de la “Revolución Cultural”) y con un sector privado activo que no aplica de manera sistemática el manejo estándar de casos (como en la India).

Aunque no hay evidencia de una asociación de la resistencia a medicamentos con la infección por VIH por sí misma, la epidemia de VIH “acelera” la emergencia de la resistencia a medicamentos en comunidades a través del acortamiento de la historia natural de TB, lo que resulta en una mayor proporción de individuos que desarrollan la enfermedad de TB de una manera más rápida. Por consiguiente, cuando tanto la infección por VIH como la resistencia a medicamentos están presentes en una comunidad, se observa típicamente la difusión de la resistencia a medicamentos y los subsecuentes resultados clínicos catastróficos (como en Sudáfrica, donde la transmisión nosocomial de la TB drogoresistente entre las personas que viven con VIH se asoció a una alta tasa de letalidad). Una descripción de la epidemiología de la TB-DR debe incluir un resumen de la evaluación epidemiológica del tratamiento eficaz. Lamentablemente, esto es aún imposible pues no hay ensayos clínicos para dicha evaluación.

## Referencias

- Crofton J. The contribution of treatment to the prevention of tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1962; 32: 643–653.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575–1580.
- Kleeberg HH, Olivier MS. A world atlas of initial drug resistance. 2nd edition. Pretoria: Tuberculosis Research Institute of South African Medical Research Council, 1984: 1–34.
- Laszlo A, Rahman M, Raviglione M, Bustreo F, WHO/IUATLD Network of Supranational Reference Laboratories. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Laboratory Network: first round of proficiency testing. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 231–238.
- Lyon D. Surveillance studies, an overview. Cambridge: Polity Press, 2007.
- Migliori GB, Fattorini L, Vaccarino P, Besozzi G, Saltini C, Orefici G, et al.; SMIRA Study Group. Prevalence of resistance to anti-tuberculosis drugs: results of the 1998/99 national survey in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 32–28.
- Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, Crawford JT, Davis BJ, Dooley SW, Jarvis WR. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992; 117: 191–196.
- Toungoussova OS, Caugant DA, Sandven P, Mariandyshev AO, Bjune G. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from patients with pulmonary tuberculosis in Archangels, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 406–414.
- Udwadia ZF, Amale RA, Ajbani KK, Rodrigues C. Totally drug-resistant tuberculosis in India. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 579–581.
- WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. WHO/TB/97.229. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997.
- WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
- Zhang L-X, Tu D-H, Enarson DA. The impact of directly-observed treatment on the epidemiology of tuberculosis in Beijing. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 904–910.

# Conceptos básicos y definiciones de la resistencia a medicamentos en la tuberculosis

Chen-Yuan Chiang

- 
- Características biológicas de la *M. tuberculosis*
  - Conceptos básicos de la resistencia
    - ¿Qué es la resistencia?
    - ¿Qué es la resistencia natural en la TB?
    - ¿Qué son los mutantes en estado salvaje en la TB?
    - ¿Qué es la resistencia adquirida en la TB?
    - ¿Qué es la resistencia primaria en la TB?
  - Definiciones de la resistencia a medicamentos en la TB
    - ¿Qué es la resistencia a medicamentos entre pacientes con TB nuevos?
    - ¿Qué es la resistencia a medicamentos entre pacientes con TB previamente tratados?
    - ¿Qué es la resistencia combinada?
    - ¿Qué es la resistencia transitoria?
    - ¿Qué es la monorresistencia, polirresistencia, multidrogorresistencia y resistencia extensa a medicamentos?
  - Resistencia a medicamentos emergente en la *M. tuberculosis*
    - Cómo emerge la multidrogorresistencia
    - Emergencia de la resistencia a un primer medicamento
    - Mecanismos comunes asociados con la emergencia de la resistencia a medicamentos en individuos
    - Por qué la toma irregular de dosis fijas combinadas puede resultar en la resistencia a medicamentos
  - Marcadores genéticos de resistencia a medicamentos antituberculosis
    - Isoniacida
    - Rifampicina
    - Pirazinamida
    - Etambutol
    - Estreptomicina
    - Kanamicina/amikacina/capreomicina
    - Fluoroquinolonas
  - Transmisibilidad y aptitud reproductiva de la *Mycobacterium tuberculosis* resistente
- 

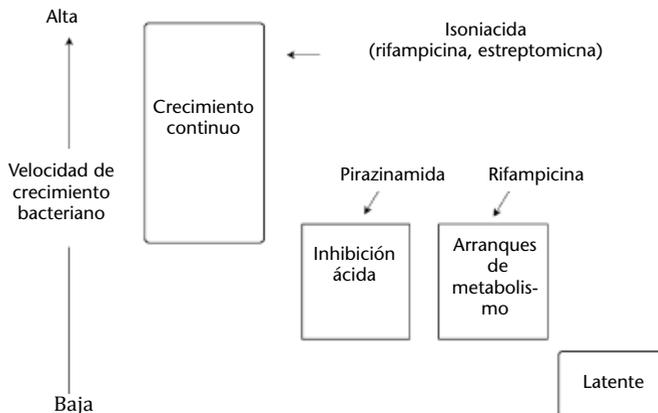
*La Mycobacterium tuberculosis es aeróbica y su tasa de crecimiento se ve altamente afectada por las concentraciones de oxígeno. En lesiones cavitarias de parénquima pulmonar donde la concentración de oxígeno es elevada, la M. tuberculosis se replica rápidamente. La resistencia a medicamentos antituberculosis (anti-TB) es causada por la mutación cromosómica espontánea. La proporción de mutantes resistentes en estado salvaje en una población no tratada de M. tuberculosis es usualmente muy pequeña. El tratamiento con medicamentos antituberculosis impone una presión selectiva en una población de M. tuberculosis, lo que resulta en una disminución de los bacilos sensibles a medicamentos, una reproducción ventajosa de mutantes drogoresistentes y la emergencia de la resistencia a medicamentos: esto es la resistencia adquirida, lo que implica que la resistencia emerge durante el tratamiento contra la TB. La resistencia primaria en la TB se refiere a pacientes infectados con M. tuberculosis que es resistente a los medicamentos antituberculosis desde un inicio, antes del tratamiento contra la TB. La resistencia a medicamentos entre los pacientes con TB nuevos que nunca antes han sido tratados con medicamentos antituberculosis se debe a la transmisión. La resistencia a medicamentos entre pacientes con TB previamente tratados puede provenir de tres posibles fuentes, a saber, la infección primaria con bacilos resistentes, la adquisición de la resistencia durante el tratamiento y la reinfección con bacilos resistentes.*

*Hasta la fecha, no hay una sola mutación cromosómica que se haya encontrado y que sea la causante de la resistencia a dos o más medicamentos antituberculosis (salvo la*

*resistencia cruzada entre algunos medicamentos). La resistencia a dos o más medicamentos es causada por las mutaciones secuenciales en genes diferentes. Cuando los pacientes reciben isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z), el primer medicamento al cual la M. tuberculosis se vuelve resistente es usualmente H. Los regímenes inadecuados, el uso de una dosis más baja que la recomendada, la baja calidad de los medicamentos y la pobre adherencia al tratamiento se relacionan comúnmente con la emergencia de la resistencia a medicamentos en pacientes con TB.*

### **Características biológicas de la Mycobacterium tuberculosis**

El complejo de la M. tuberculosis incluye diversas especies, a saber, la M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. microti, M. caneti y M. pinnipedi, todas pertenecientes al género Mycobacterium y la familia Mycobacteriaceae. Las micobacterias son ácido-alcohol resistentes. Cuando se tiñen con fucsina fenicada (método de Ziehl-Neelsen), las micobacterias resisten la decoloración con ácido y alcohol debido a la única pared celular compuesta de peptidoglucanos, arabinogalactano y ácidos micólicos. Esta pared celular es gruesa con un alto contenido lipídico y es altamente impermeable a moléculas hidrofílicas. Debido a su alto contenido lipídico, las micobacterias son resistentes a la descontaminación química (por ejemplo, con hidróxido de sodio y detergentes). La M. tuberculosis es resistente al frío (continúa siendo viable por semanas a 4°C), pero es sensible al calor, la luz del sol, la luz ultravioleta y los rayos X. De crecimiento lento, con tiempos de generación que van de 13 a 20 horas, la M. tuberculosis es preferentemente aeróbica y su tasa de crecimiento se ve altamente afectada por las concentraciones de oxígeno. La M. tuberculosis se replica rápidamente en lesiones cavitarias del parénquima pulmonar donde la concentración de oxígeno es elevada. En focos caseosos donde la concentración de oxígeno es baja, la M. tuberculosis se multiplica lentamente o de manera intermitente (Figura 3.1).



**Figura 3.1** Hipótesis: Poblaciones específicas de la población bacteriana en ciertas lesiones son matadas por medicamentos diferentes. (Adaptado de Mitchison, Tratamiento de la Tuberculosis, página 93.)

## Conceptos básicos de la resistencia

### ¿Qué es la resistencia?

Los agentes antimicrobianos son medicamentos utilizados para matar o suprimir la replicación de los microorganismos que infectan a huéspedes humanos. Los antibióticos que son eficaces en un organismo pueden no ser eficaces en otro, o pueden tener una menor eficacia debido a diversos factores. De manera similar, hay diversos tipos de resistencia de la TB, que incluyen la resistencia natural, resistencia primaria, resistencia adquirida, resistencia combinada, resistencia entre pacientes nuevos, resistencia entre pacientes previamente tratados, mono-resistencia, polirresistencia, resistencia a múltiples medicamentos y resistencia extensa a medicamentos.

### ¿Qué es la resistencia natural en la tuberculosis?

La *M. tuberculosis* tiene una pared celular altamente hidrofóbica y diversos determinantes potenciales de resistencia que la hacen naturalmente resistente a muchos antibióticos, incluyendo la penicilina y las sulfonamidas. Estos antibióticos no pueden ser usados para tratar la TB. Pese a que Z es un medicamento antituberculosis eficaz, no tiene efecto alguno sobre *M. bovis*, que es naturalmente resistente a dicho medicamento.

### ¿Qué son mutantes en estado salvaje en la tuberculosis?

Considerando que diversas especies bacterianas adquieren resistencia a través de elementos genéticos móviles (tales como plásmidos y transposones), la resis-

cia a medicamentos antituberculosis es causada por la mutación cromosómica espontánea. En una población no tratada, existen mutantes en estado salvaje que tienen mutaciones cromosómicas espontáneas. David informó que la tasa de mutación promedio por bacteria por generación es  $2,56 \times 10^{-8}$  para H,  $2,95 \times 10^{-8}$  para estreptomycin (S),  $2,2 \times 10^{-7}$  para E y  $2,25 \times 10^{-10}$  para R. Alangaden y otros informaron que las mutantes resistentes a las fluoroquinolonas (FQ) aparecían a frecuencias de  $2 \times 10^{-6}$  a  $1 \times 10^{-8}$ . Las mutaciones cromosómicas espontáneas que confieren resistencia a cada medicamento son independientes; por ello se asumió que el riesgo de una mutante en estado salvaje que es resistente a dos medicamentos es el producto del riesgo relacionado con cada uno de los dos medicamentos ( $10^{-18}$  tanto para H como para R por bacteria por generación). La prevalencia de las mutantes está relacionada con las tasas de mutación y con el tamaño de la población bacteriana. En poblaciones bacterianas de mayor tamaño, la probabilidad de que mutantes resistentes estén presentes es mayor. Se estima que el tamaño de la población de *M. tuberculosis* es del orden de  $10^7$ – $10^9$  en una cavidad y  $10^2$ – $10^4$  en focos caseosos. En general, la población bacilar en TB pulmonar con baciloscopia positiva es mayor que en la TB pulmonar con baciloscopia negativa y TB extrapulmonar. Comúnmente, la prevalencia de mutantes resistentes en estado salvaje en una población de *M. tuberculosis* no tratada es muy pequeña. David estimó que la prevalencia de mutantes era de  $3,5 \times 10^{-6}$  para H (0,2 ug/ml),  $3,8 \times 10^{-6}$  para S (2,0 ug/ml),  $3,1 \times 10^{-8}$  para R (1,0 ug/ml) y  $0,5 \times 10^{-4}$  para E (2,0 ug/ml).

### ¿Qué es la resistencia adquirida en la tuberculosis?

La emergencia de la resistencia adquirida involucra un proceso de selección en un entorno de medicamentos que favorece la replicación de mutantes drogorresistentes. Un medicamento antituberculosis mata o suprime la replicación de bacilos sensibles, pero permite que las mutantes drogorresistentes se repliquen. La presión selectiva impuesta por un medicamento antituberculosis sobre una población de *M. tuberculosis* resulta en un declive de bacilos sensibles a los medicamentos y en la reproducción ventajosa de mutantes drogorresistentes, que es conocida como el “fenómeno de caída y subida”. Por consiguiente, los mutantes drogorresistentes pueden exceder en número a los bacilos sensibles a los medicamentos y volverse bacilos dominantes. Esta es la resistencia adquirida. Puesto que el tamaño de la población bacilar es mayor y la prevalencia de mutantes es mayor en lesiones cavitarias que en focos caseosos, el riesgo de multiplicación selectiva de los mutantes resistentes es mayor en lesiones cavitarias; además, es mayor entre pacientes con TB pulmonar con baciloscopia positiva que entre pacientes con TB pulmonar con baciloscopia negativa y TB extrapulmonar.

La resistencia adquirida puede demostrarse si el patrón de sensibilidad a medicamentos de los bacilos de TB se determina antes del tratamiento antituberculosis y se repite en un momento posterior en el tratamiento, y si el genotipo de las cepas de TB está disponible. La *M. tuberculosis* que es sensible a un medicamento

antes del tratamiento pero se vuelve resistente a dicho medicamento luego del tratamiento representa la resistencia adquirida en la mayoría de los casos. Sin embargo, la reinfección con una cepa resistente puede resultar en la observación de diferentes patrones de sensibilidad entre las cepas pre-tratamiento y post-tratamiento. La resistencia adquirida puede, por ende, ser determinada solo si la reinfección se excluye mediante el genotipo de la *M. tuberculosis* con resultados que muestran que las cepas post-tratamiento y las cepas pre-tratamiento son las mismas.

### ¿Qué es la resistencia primaria en la tuberculosis?

La resistencia primaria en la TB se refiere a los pacientes infectados con *M. tuberculosis* que es resistente a medicamentos antituberculosis desde antes de iniciar el tratamiento antituberculosis. Los pacientes en quienes la *M. tuberculosis* adquiere la resistencia a medicamentos durante el tratamiento antituberculosis pueden diseminar la tuberculosis drogorresistente en la comunidad. La resistencia primaria es causada por la transmisión de bacilos drogorresistentes, seguida del desarrollo de la TB drogorresistente entre aquellos que se ven primariamente infectados con cepas drogorresistentes.

### **Definiciones de la resistencia a medicamentos en la tuberculosis**

#### ¿Qué es la resistencia a medicamentos entre pacientes con tuberculosis nuevos?

La resistencia primaria y la resistencia adquirida son constructos teóricos que podrían no ser discernibles si no hay información adicional disponible. En la vigilancia de la TB drogorresistente, los pacientes están categorizados en pacientes nuevos y pacientes tratados previamente. Los pacientes con TB nuevos son aquellos que nunca han sido tratados con medicamentos antituberculosis o que han sido tratados brevemente (por un período menor de 1 mes). Los pacientes que habían sido tratados con un régimen antituberculosis estandarizado por menos de 1 mes tienen un nivel de riesgo bajo para el desarrollo de la resistencia adquirida. Por ende, es probable que la resistencia a medicamentos entre pacientes nuevos represente la resistencia primaria debido a la transmisión. La proporción de pacientes nuevos con TB drogorresistente en un estudio o vigilancia de base poblacional se utiliza como una medida de la transmisión de TB drogorresistente en una comunidad. Sin embargo, puede que los pacientes no recuerden si han sido previamente tratados con medicamentos antituberculosis o puede que no sepan que fueron tratados contra la TB (por ejemplo, R y FQ pueden ser usadas para tratar otras enfermedades infecciosas). Además, los trabajadores de salud pueden no tener el cuidado apropiado cuando obtienen las historias de pacientes con TB previa. Esto puede conllevar una clasificación errónea de los casos de TB previamente tratados como pacientes con TB nuevos. Como la prevalencia de la resistencia a medicamentos entre casos previamente tratados es comúnmente

mayor que la encontrada entre pacientes nuevos con TB, la clasificación errónea de los casos previamente tratados como casos nuevos puede distorsionar los resultados de la vigilancia de TB drogorresistente por la sobrestimación de la resistencia a medicamentos entre pacientes nuevos.

### ¿Qué es la resistencia a medicamentos entre pacientes con tuberculosis previamente tratados?

La resistencia a medicamentos entre pacientes con TB previamente tratados se refiere a la presencia de la *M. tuberculosis* drogorresistente en pacientes que han sido tratados con medicamentos antituberculosis por 1 mes o más. La resistencia a los medicamentos entre pacientes con TB previamente tratados tiene tres posibles fuentes, a saber, la infección primaria con bacilos resistentes, la adquisición de la resistencia durante el tratamiento y la reinfección con bacilos resistentes. Como la prueba de sensibilidad no se realiza de manera rutinaria para los pacientes con TB nuevos, los pacientes que son infectados de manera primaria con cepas resistentes pueden no ser identificados al inicio del tratamiento contra la TB, pero se encuentra que están infectados con cepas drogorresistentes en el re-tratamiento. Puesto que una historia previa de TB no garantiza una protección total contra la reinfección, los pacientes pueden volver a infectar con cepas resistentes durante el tratamiento o después del mismo. Por lo tanto, la resistencia a medicamentos entre pacientes con TB previamente tratados no indica necesariamente la presencia de la resistencia adquirida. Aunque las fuentes de resistencia entre los casos previamente tratados varían, en la mayoría de escenarios los casos previamente tratados tienen una mayor prevalencia de TB drogorresistente que los casos de TB nuevos y son el objetivo para la búsqueda de casos de TB multidrogorresistente (TB-MDR).

Como la prevalencia de la resistencia a medicamentos entre casos previamente tratados es comúnmente más alta que la de los pacientes nuevos con TB, la clasificación errónea de nuevos casos como previamente tratados puede subestimar la proporción de TB drogorresistente entre pacientes previamente tratados. Este tipo de clasificación errónea es menos probable que ocurra que la clasificación errónea de casos previamente tratados como casos nuevos.

### ¿Qué es la resistencia combinada?

La resistencia combinada se refiere a la proporción de la resistencia a medicamentos entre todos los casos de TB sin importar la historia de tratamiento antituberculosis. La proporción de resistencia combinada a medicamentos entre todos los casos inscritos en un estudio no toma en cuenta el tratamiento previo. La resistencia combinada se reporta en diversos escenarios en los que la historia de tratamiento contra la TB no puede ser obtenida de manera confiable. La resistencia combinada puede representar a grandes rasgos la carga total de la resistencia a medicamentos entre todos los casos de TB en una comunidad.

### ¿Qué es la resistencia transitoria?

La resistencia transitoria es un fenómeno observado en pacientes a quienes se les recolecta múltiples muestras de esputo en diversos momentos durante el tratamiento. Los bacilos drogorresistentes pueden verse en el esputo de pacientes que tienen una respuesta adecuada al tratamiento en un cultivo positivo que consiste en un número pequeño de colonias (por lo general menos de 5–10), lo que usualmente aparece poco tiempo después de la conversión del esputo, especialmente cuando la acción del medicamento es bacteriostática. Por ejemplo, en pacientes tratados con un régimen que consiste en H y ácido paraaminosalicílico (PAS), las cepas sensibles a H son matadas por H y los mutantes resistentes a H son matados por el PAS. Puesto que H tiene una actividad bactericida elevada, una cepa sensible a H será rápidamente matada. Debido a que el PAS es bacteriostático, los mutantes resistentes a H morirán lentamente y pueden exceder ligeramente en número a las cepas sensibles a H en ciertos momentos durante el tratamiento antes de la conversión del esputo. Estos bacilos resistentes son transitorios y pueden no surgir de manera predominante durante el tratamiento. Los pacientes alcanzarán finalmente la conversión del esputo sin un cambio del régimen de tratamiento.

### ¿Qué es la monorresistencia, polirresistencia, multidrogorresistencia y resistencia extensa a medicamentos?

La monorresistencia es definida como la resistencia a un solo medicamento antituberculosis, mientras que la polirresistencia se refiere a la resistencia a dos o más medicamentos. La multidrogorresistencia es una forma específica de polirresistencia definida como la resistencia a por lo menos H y R. La TB-MDR es difícil de manejar; su tratamiento involucra drogas (medicamentos) antituberculosis de segunda línea (DSL) que son más costosos y tóxicos que las drogas (medicamentos) de primera línea (DPL). La TB extensamente drogorresistente (TB-XDR) es una forma especial de TB-MDR, definida como la resistencia a por lo menos H y R con una resistencia adicional a una FQ y a un agente inyectable de segunda línea (2LI (por sus siglas en inglés) —amikacina, kanamicina o capreomicina). En general, los resultados de la TB-XDR son menos favorables que para los casos de TB-MDR. Recientemente, el término de TB “totalmente drogorresistente” (TB-TDR) ha sido utilizado por los investigadores para describir las cepas que son resistentes a todos los medicamentos antituberculosis probados. Como la prueba de sensibilidad (PS) a medicamentos puede no ser suficientemente precisa para diversos medicamentos reservados y los nuevos medicamentos que están siendo actualmente sujetos a ensayos clínicos pueden ser efectivos contra las cepas TDR, la TB-TDR continúa siendo un concepto teórico de un resultado indeseado que podría finalmente surgir a partir del manejo inadecuado de la TB drogorresistente.

## Resistencia a medicamentos emergente en la *Mycobacterium tuberculosis* Cómo emerge la multidrogorresistencia

Hasta la fecha, no se ha encontrado ni una sola mutación cromosómica que cause resistencia a dos o más medicamentos antituberculosis. La TB polirresistente (incluyendo la TB-MDR) es causada por mutaciones secuenciales en diferentes genes. Los bacilos de TB sensibles desarrollan resistencia primero a un medicamento (resistencia adquirida) y luego a otro (amplificación de la resistencia). Esta evolución involucra ciclos de “caída” (cepas sensibles) y “elevación” (cepas resistentes) en bacilos de la tuberculosis. El primer ciclo incluye una disminución de los bacilos sensibles y la multiplicación predominante de una cepa resistente a un medicamento, y tiene como resultado la monorresistencia. El segundo ciclo ocurre en el trasfondo de la monorresistencia y los resultados en la adquisición de la resistencia a otro medicamento (amplificación de la resistencia), mientras que el tercer ciclo, que tiene lugar en el trasfondo de la resistencia a dos medicamentos, lleva a la adquisición de resistencia al tercer medicamento. Por lo tanto, la resistencia a múltiples medicamentos se demora en desarrollar y es el resultado acumulativo de errores humanos. Vale la pena notar que Colijn y otros informaron recientemente que la tasa de ocurrencia espontánea de TB-MDR puede ser mucho mayor que lo esperado anteriormente. Debido a que los bacilos de *M. tuberculosis* en un huésped inmunocompetente son matados por respuesta inmune, una población bacilar observada in vivo ha experimentado probablemente más eventos de replicación que el mismo tamaño de población bacilar in vitro sin muerte. Ellos estimaron que la probabilidad de emergencia de resistencia tanto a H como a R antes de la terapia antituberculosis varía de  $10^{-5}$  a  $10^{-4}$ .

### Emergencia de la resistencia a un primer medicamento

El tamaño de la población bacilar es el más grande y la probabilidad de las mutaciones cromosómicas es la más alta en el subconjunto de bacilos que se multiplican lo más rápido posible. En el régimen estándar actual de H, R, Z y E, H tiene la actividad bactericida temprana de los medicamentos más alta y mata a la mayoría de la subpoblación de bacilos que se replican rápidamente. La presión selectiva impuesta por H en una población de *M. tuberculosis* sensible usualmente excede a la presión de otros medicamentos antituberculosis de primera línea (Figura 3.1). Cuando se administra a los pacientes un régimen de H, R, Z y E, el primer medicamento al cual la *M. tuberculosis* se vuelve resistente es usualmente H. H, seguida de R, tiene la mayor capacidad de prevenir la resistencia a medicamentos complementarios. Es esencial prestar atención a la TB resistente a H puesto que es la precursora de la TB-MDR. En el trasfondo de la resistencia a H, puede emerger la resistencia a R, lo que resulta en la TB-MDR. Ciertas condiciones pueden promover la emergencia de la resistencia a R antes de la resistencia a H, lo que resulta en la monorresistencia; algunos ejemplos incluyen la monoterapia con R, la infección con VIH, el uso de rifampina y la dosis inadecuada o mala calidad de H.

### Mecanismos comunes asociados con la emergencia de la resistencia a medicamentos en individuos

Un régimen de medicamentos inadecuado, el uso de una dosis menor que la recomendada, la calidad inferior del medicamento y la pobre adherencia al tratamiento están comúnmente relacionados con la emergencia de la resistencia a medicamentos en pacientes individuales. Los regímenes inadecuados incluyen la exposición a la monoterapia (funcional), la administración continua y la modificación inadecuada de un régimen fallido. Los ejemplos de monoterapia incluyen el uso de una FQ en el tratamiento de pacientes con TB que son mal diagnosticados con neumonía y la administración de la terapia preventiva con H en individuos con TB no diagnosticada. Los ejemplos de monoterapia funcional incluyen el uso de H y R en el tratamiento de pacientes con TB resistente a H. La administración continuada de un régimen fallido por un período prolongado puede resultar en la emergencia de la resistencia a un medicamento, seguida de la amplificación de la resistencia a otro medicamento. Por ejemplo, en un paciente que tiene una pobre respuesta a un régimen que consiste en H, R y E, la resistencia a H puede emerger; si el paciente continúa con H, R y E luego de la emergencia de la resistencia a H sin una apropiada modificación del régimen, la resistencia a R puede desarrollarse. La modificación inapropiada de un régimen fallido, tal como adicionar un solo medicamento, puede tener como resultado la amplificación de la resistencia al medicamento recientemente añadido. El uso de una dosis menor que la recomendada puede tener como resultado una concentración sérica inadecuada de los medicamentos, y el uso de medicamentos de baja calidad puede tener el mismo efecto que utilizar una dosis menor que la recomendada. La pobre adherencia al tratamiento incluye: 1) toma selectiva de medicamentos de un régimen de tratamiento, y 2) toma irregular de un régimen de tratamiento. La toma selectiva de uno u otro medicamento puede resultar en la monoterapia funcional. La resistencia a medicamentos puede aún emerger con la toma irregular de un régimen de tratamiento, incluso si no es selectiva (tal como en una formulación de una dosis fija combinada).

**Tabla 3.1** Clasificación de medicamentos para evitar la emergencia de la resistencia adquirida

<i>Actividad</i>	<i>Medicamentos de primera línea</i>	<i>Medicamentos de segunda línea</i>
Alta	Isoniacida	
	Rifampicina	Fluoroquinolonas*
	Estreptomicina	Etionamida
	Etambutol	Ácido raaminosalicílico
	Tioacetazona	Cicloserina
Baja	Pirazinamida	Capreomicina

*Fuente:* Adaptado a partir de Mitchison, Tratamiento de la Tuberculosis, página 92.

\* Levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin.

## Por qué la toma irregular de dosis fijas combinadas puede resultar en la resistencia a medicamentos

En el artículo "How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis" (Cómo emerge la resistencia a medicamentos como resultado del incumplimiento del ciclo corto de quimioterapia para tuberculosis), Mitchison propone cuatro mecanismos teóricos que pueden tener como resultado la multiplicación selectiva de mutantes drogorresistentes debido a la toma irregular de medicamentos antituberculosis: 1) diferencias en la actividad bactericida durante el exterminio inicial, 2) monoterapia que resulta en la esterilización de poblaciones específicas, 3) concentraciones subinhibitorias de medicamentos durante el rebrote, y 4) diferencias en los efectos posteriores a la toma de antibióticos durante el rebrote. Estos mecanismos pueden cambiar la proporción del tamaño de la población de bacilos sensibles y resistentes en cada ciclo de la toma irregular de medicamentos.

## Marcadores genéticos de resistencia a medicamentos antituberculosis

### Marcadores genéticos de resistencia a isoniacida

H es un profármaco que requiere la activación de la enzima catalasa-peroxidasa (katG) de la *M. tuberculosis* para generar los radicales reactivos (incluyendo especies reactivas de oxígeno tales como superóxido, peróxido de hidrógeno y grupo hidroxilo, óxido nítrico y especies reactivas orgánicas tales como el radical o anión acil-isonicotínico) que atacan a múltiples objetivos en la *M. tuberculosis*. El objetivo primario de los radicales reactivos de H es la enzima inhA, que está involucrada en la elongación de ácidos grasos en la síntesis del ácido micólico. Los bacilos de *M. tuberculosis* con una mutación en katG tienen una capacidad reducida para activar el profármaco H, lo que tiene, por tanto, como resultado la resistencia a H. La mutación en katG es el mecanismo principal de la resistencia a H: los bacilos de *M. tuberculosis* con un alto nivel de resistencia a H pierden comúnmente la enzima catalasa y peroxidasa codificada por medio del katG, pero las cepas con un bajo nivel de resistencia pueden tener todavía actividad de la catalasa. La mutación S315T en katG es la mutación más común entre las cepas resistentes a H. Además, la resistencia a H también tiene lugar con mutaciones en inhA, que son menos frecuentes que la mutación en katG. Las mutaciones en inhA usualmente resultan en un menor nivel de resistencia a H y también en la resistencia cruzada a etionamida (Eth). La frecuencia de la mutación en katG en cepas resistentes a H varía de 50% a 90%, mientras que la frecuencia de la mutación en inhA varía de 4% a 83%. Por ende, los métodos moleculares que detectan la mutación en katG o la mutación en inhA pueden no ser suficientemente sensibles para identificar la resistencia a H.

### Marcadores genéticos de resistencia a rifampicina

R es un antibiótico de amplio espectro que interfiere en la síntesis de ARN mediante la unión a la subunidad de la ARN polimerasa y bloquea, por consiguiente, la elongación de la cadena de ARN. La mayoría de las bacterias desarrollan resistencia a R a través de una mutación en una región definida de la subunidad de la ARN polimerasa (rpoB). Las mutaciones en el gen rpoB se asocian con la resistencia a R en la *M. tuberculosis* y se detectan en una muy alta proporción de cepas resistentes a R en ciertas comunidades (95%). Los sitios de mutación más frecuentes del gen rpoB en cepas resistentes a R son los codones 531, 526 y 516. Por lo general, las mutaciones en rpoB tienen como resultado un alto nivel de resistencia a R y de resistencia cruzada a todas las rifamicinas. Sin embargo, una pequeña proporción de mutaciones específicas (codones 511, 516, 518 y 522) se asocia con un nivel bajo de resistencia a R y a rifapentina, pero no a rifabutina. Los métodos moleculares para detectar la mutación en rpoB para identificar la resistencia a R son comúnmente más sensibles que los métodos utilizados para detectar la mutación en katG o la mutación en inhA para identificar la resistencia a H.

### Marcadores genéticos de resistencia a pirazinamida

Z es activo contra la *M. tuberculosis* solo en un ambiente ácido; su actividad se incrementa en condiciones con bajo nivel de oxígeno o anaeróbicas. Es un prófármaco que requiere ser convertido mediante la enzima pirazinamidasa/nicotinamidasa (codificada por el gen pncA) de la *M. tuberculosis* a su forma activa, el ácido pirazinoico. El objetivo de Z está relacionado con el metabolismo energético de la membrana. Las mutaciones en pncA están asociadas con la resistencia a Z. Las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a Z pierden la actividad de la pirazinamidasa/nicotinamidasa y tienen una capacidad reducida para activar Z. Las mutaciones en pncA se encuentran en la mayoría, pero no en todas, las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a Z (72%–97%). Z es activo contra la *M. tuberculosis* pero no contra la *M. bovis*. La resistencia natural a Z en *M. bovis* se debe a una mutación en un solo punto del gen pncA.

### Marcadores genéticos de resistencia a etambutol

E inhibe la biosíntesis de la pared celular en *M. tuberculosis* mediante la inhibición de la polimerización en la pared celular del arabinán, arabinogalactano y lipoarabinomanano. El objetivo de E en la *M. tuberculosis* es una enzima involucrada en la síntesis del arabinogalactano, a saber, la arabinosiltransferasa, que es codificada por embB. Las mutaciones en embB están asociadas con la resistencia a E. La frecuencia de la mutación en embB en cepas resistentes a E varía de 47% a 65%. Una proporción significativa (35%) de la *M. tuberculosis* con resistencia a E no tiene mutaciones en embB, lo que sugiere que existen mecanismos aún sin identificar relacionados con la resistencia a E.

### Marcadores genéticos de resistencia a estreptomina

S inhibe la síntesis de proteínas en *M. tuberculosis* mediante la unión a la subunidad ribosomal 30S, lo que tiene como resultado una lectura errónea durante la traducción del mensaje del ARNm. El sitio de acción de S es la subunidad 30S del ribosoma en la proteína ribosomal S12 y el ARNr 16S. Las mutaciones en la proteína S12 codificada por el gen *rpsL* y en el ARNr 16S codificado por el gen *rrs* están asociadas con la resistencia a S. Las mutaciones en *rpsL* dan cuenta de aproximadamente 50% de la resistencia a S y las mutaciones en *rrs* a 20% de dicha resistencia.

### Marcadores genéticos de resistencia a kanamicina/amikacina/capreomicina

La kanamicina (Km) y la amikacina (Am) son aminoglucósidos que inhiben la síntesis de proteínas, y el sitio de acción de ambas es el ARNr 16S. La capreomicina (Cm) es un polipéptido cíclico que inhibe la síntesis de proteínas a través del ARNr 16S y ARNr 23S. Las mutaciones en el ARNr 16S (*rrs*) están relacionadas con la resistencia a la Km, Am y Cm, mientras que la mutación en el gen *tlyA* está asociada con la resistencia a Cm. Existen frecuencias variables de resistencia cruzada entre Km, Am y Cm que dependen de los sitios de mutación. Usualmente, las cepas que son resistentes a S continúan siendo sensibles a Km, Am y Cm.

### Marcadores genéticos de resistencia a fluoroquinolonas

En la *M. tuberculosis*, las FQ actúan sobre la ADN girasa para inhibir la reproducción del ADN. Los bacilos de *M. tuberculosis* tienen los genes *gyrA* y *gyrB* que codifican las subunidades A y B, respectivamente. La mutación del *gyrA* está asociada con la resistencia a FQ. Se dice que la mutación del *gyrB* está asociada con la resistencia a FQ, pero es relativamente poco común comparada con la mutación de *gyrA*. La frecuencia de la mutación de la girasa en las cepas resistentes a FQ varía de 43% a 94%.

### Transmisibilidad y aptitud reproductiva de la *Mycobacterium tuberculosis* resistente

La transmisibilidad, o infecciosidad, se refiere a la capacidad de un patógeno infeccioso de diseminarse en la comunidad. Está relacionada con el concepto de reproducción del fitness, lo que indica la capacidad de los patógenos infecciosos de sobrevivir, reproducirse y generar casos secundarios. Se ha demostrado que los bacilos drogorresistentes pueden tener una virulencia y transmisibilidad reducidas porque las mutaciones pueden afectar la función del gen. Los mutantes drogorresistentes tienen una ventaja para sobrevivir en un medio ambiente con medicamentos, pero la reproducción del fitness es reducida en un medio ambiente libre de medicamentos comparados con las cepas sensibles. La reducción en el fitness de las cepas drogorresistentes, denominada el “costo del fitness”, representa el costo que los mutantes resistentes pagan (no necesariamente significa-

tivo, puesto que se han reportado mutaciones de bajo costo o sin costo alguno). Además, la pérdida de la reproducción del fitness puede recuperarse a través de una mutación compensatoria. Se ha mostrado que una mutación común en *katG* (S315T) está asociada con la resistencia a H, pero la virulencia de los bacilos resistentes a H se mantiene. Asimismo, las cepas resistentes a R con una mutación de S531L en *rpoB* pueden carecer de defectos del fitness. Estas cepas resistentes sin defecto del fitness alguno son comúnmente aisladas de pacientes con TB-DR. Un ejercicio de modelado muestra que incluso cuando la aptitud relativa promedio de una cepa MDR es baja, una subpoblación pequeña de cepas MDR con una menor reducción en la reproducción del fitness puede finalmente convertirse en el bacilo dominante y diseminarse en la comunidad. La reducción de la aptitud reproductiva de las cepas resistentes puede no limitar la diseminación de la TB-MDR. El manejo programático de la TB-DR debe, por lo tanto, tener como meta el diagnóstico temprano y una alta tasa de curación.

## Referencias

- Alangaden GJ, Manavathu EK, Vakulenko SB, Zvonok NM, Lerner SA. Characterisation of fluoroquinolone-resistant mutant strains of *Mycobacterium tuberculosis* selected in the laboratory and isolated from patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1700–1703.
- Borrell S, Gagneux S. Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* [State of the Art Series. Drug-resistant tuberculosis. Number 2 in the series]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1456–1466.
- Canetti G. The J. Burns Amberson lecture. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 687–703.
- Chiang C-Y, Riley LW. Exogenous reinfection in tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 629–636.
- Chiang C-Y, Schaaf HS. Management of drug-resistant tuberculosis [State of the Art series. Drug-resistant tuberculosis. Number 6 in the series]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 672–682.
- Cohen T, Murray M. Modeling epidemics of multidrug-resistant *M. tuberculosis* of heterogeneous fitness. *Nature Medicine* 2004; 10: 1117–1121.
- Colijn C, Cohen T, Ganesh A, Murray M. Spontaneous emergence of multiple drug resistance in tuberculosis before and during therapy. *PLoS ONE* 2011; 6:e18327. doi:10.1371/journal.pone.0018327.
- David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl Microbiol* 1970; 20: 810–814.
- Gagneux S, Davis Long C, Small PM, Van T, Schoolnik GK, Bohannan BJM. The competitive cost of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2006; 312: 1944–1946.
- Grosset J, Truffot-Pernot C, Cambau E. Bacteriology of tuberculosis. In: Reich-

- man LB, Hershfield ES, eds. Tuberculosis: a comprehensive, international approach. Lung biology series. 2nd ed. New York, NY, USA: Marcel Dekker, 2000: 157–185.
- Mitchison DA. Chemotherapy of tuberculosis: a bacteriologist's viewpoint. *BMJ* 1965; 1: 1333–1340.
- Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 10–15.
- Mitchison DA. Treatment of tuberculosis. The Mitchell Lecture 1979. *J Roy Coll Phys London* 1980; 14: 91–99.
- Toman K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy. Questions and answers. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979.
- van Soolingen D, de Haas PE, van Doorn HR, Kuijper E, Rinder H, Borgdorff MW. Mutations at amino acid position 315 of the *katG* gene are associated with high-level resistance to isoniazid, other drug resistance, and successful transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in the Netherlands. *J Infect Dis* 2000; 182: 1788–1790.
- WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
- World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis: fourth edition. WHO/HTM/TB/2009.422. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.
- Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [State of the Art Series. Drug-resistant tuberculosis. Number 1 in the series]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1320–1330.

# Creación de un programa de tuberculosis que aborde la resistencia a medicamentos

Raimond Armengol

- 
- Requerimientos mínimos para el diagnóstico de la TB-DR
    - En los servicios de salud
    - Laboratorios periféricos e intermedios
    - Laboratorio nacional de referencia
  - Requerimientos mínimos para el tratamiento de pacientes con TB-DR
  - Costo de los servicios y forma de presupearlos
  - Capacitación y supervisión en el manejo de pacientes con TB-DR
    - Capacitación
    - Supervisión
  - Marco para el control efectivo de la TB-DR: el GLC y otras alianzas internacionales.
- 

*La Estrategia Alto a la TB incluye el cuidado operativo de la tuberculosis drogorresistente (TB-DR) y es la razón por la que la vigilancia, prevención, diagnóstico y tratamiento de la TB-DR son una parte básica del programa de TB. A medida que asumen el manejo operativo de la TB-DR, los programas nacionales de tuberculosis (PNT) empiezan a enfrentar un desafío financiero, organizacional y de la red interrelacionada enorme y, sobre todo, enfrentan el desafío de establecer una credibilidad suficiente para hacer que el PNT sea una entidad líder en la lucha contra la TB. Como entidad reguladora y supervisora nacional, el PNT delega la ejecución de actividades y tareas de control de la TB a diversos niveles del sistema de salud. Si el sistema de salud es débil, las intervenciones antituberculosis se-*

*rán infructuosas. Se ha propuesto realizar, en dichas situaciones, intervenciones verticales y centralizadas para superar las deficiencias operativas del sistema. Los PNT han observado que hay poco compromiso y participación en estas circunstancias. El primer paso que un PNT debe dar al confrontar el problema de la TB-DR es diseñar un grupo de asesoramiento nacional para desarrollar la documentación necesaria y promover el apoyo activo. El segundo paso será preparar un plan nacional de cuidado operativo de la TB-DR que incluya recomendaciones para la vigilancia, prevención, diagnóstico y tratamiento de la TB-DR, que empiece con un análisis situacional y estructural del programa, así como una evaluación de los recursos humanos y financieros disponibles, acompañados de presupuestos. Las recomendaciones de los laboratorios y de las redes de laboratorios deben incluirse en dicho plan. Este plan representará las mejores herramientas disponibles para el apoyo activo y la movilización de recursos del programa. El tercer paso involucrará la preparación de los lineamientos nacionales de la atención de la TB-DR, incluyendo los registros nacionales y el sistema de información. El cuarto paso implicará el diseño de planes de investigación operativa necesarios, y el quinto paso será desarrollar el plan operativo anual o semestral en detalle, incluyendo los cálculos de costos. Con un plan operativo preparado de esta manera y con los costos opera-*

*tivos (bien sea desarrollados a través de un método rápido o detallado, tal como se explica líneas abajo) que han sido comparados con el presupuesto disponible, tendremos las herramientas para movilizar los fondos nacionales o fondos de donantes tales como el Fondo Mundial. Un aspecto esencial es la obtención de recursos humanos suficientemente capacitados para la implementación y expansión del manejo operativo de la TB-DR. Para cumplir con este desafío, es esencial estandarizar los procedimientos operativos para la vigilancia, prevención, diagnóstico y tratamiento de la TB-DR, incluyendo la estandarización de los sistemas de registro y presentación de informes. Se necesitará que la capacitación sea llevada a niveles más bajos del sistema de salud para proporcionar la suficiente cobertura en el menor tiempo posible. Un complemento importante de la capacitación apropiada es la supervisión, y el principal trabajo de los supervisores es identificar y solucionar problemas técnicos u operativos sobre el terreno. Además, debe haber disponible una mínima infraestructura. Por ejemplo, el diagnóstico de la TB-DR requiere que algunos puntos de la red de laboratorios tengan la capacidad de llevar a cabo las pruebas necesarias utilizando métodos internacionalmente validados, incluyendo un sistema nacional de aseguramiento de la calidad para laboratorios periféricos llevado a cabo por un laboratorio nacional de referencia. El tratamiento efectivo requiere de personal capacitado y de la capacidad para garantizar la adherencia y hacer visitas al hogar. El acceso gratuito a los servicios de diagnóstico y tratamiento es fundamental para la adherencia del paciente al tratamiento.*

## **Requerimientos mínimos para el diagnóstico de la tuberculosis drogo-resistente**

Se debe seguir una serie de pasos para el diagnóstico de la TB-DR. Estos pasos se describen en detalle líneas abajo.

### **En los servicios de salud**

La primera tarea es identificar a los pacientes que se sospecha que tienen TB-DR o que están en riesgo de tener TB-DR. El PNT debe definir una lista de situaciones o condiciones que un paciente debe tener o haber tenido hasta el punto de estar en riesgo de tener TB-DR. Una vez que se identifica que un paciente tiene uno o más factores de riesgo o que pertenece a un grupo de riesgo, se debe tomar una decisión sobre las acciones que han de ser tomadas. Las muestras de esputo se recolectan, bajo circunstancias normales, para microscopía, cultivo, tipificación y prueba de sensibilidad (PS) a medicamentos. Los rayos X de tórax son también un estudio importante.

La obtención de buenas muestras de esputo requiere instruir a los pacientes para garantizar su cooperación y tener un espacio privado adecuado donde se pueda recolectar la muestra. Si la muestra es tomada en el hogar del paciente, el paciente debe también ser informado de manera apropiada sobre el control de infecciones. Se requiere envases o frascos para la recolección de esputo, además de formularios de solicitud del servicio de laboratorio. Una vez que los frascos para

muestras de esputo previamente etiquetados con la información del paciente son recolectados, se deben enviar al laboratorio o deben ser debidamente empacados y enviados por correo al laboratorio designado. Cuando esto se completa, se debe tomar una decisión sobre las acciones que deben ser tomadas mientras se espera los resultados, tal como se describe líneas abajo. Además, las intervenciones se administrarán sobre la base de los resultados de la PS. Si fuera necesario, el paciente será referido a otro nivel del sistema de salud. Por consiguiente, el servicio de salud debe estar preparado para buscar al paciente si este no vuelve para saber los resultados; esta es una situación común, particularmente si existe una demora significativa entre la recolección de la muestra y la recepción de resultados. Es, por ende, esencial construir una red apropiada de laboratorios con una excelente coordinación con los servicios de salud y establecer procedimientos administrativos rápidos para acortar el tiempo entre la obtención de las muestras y la recepción de los resultados. Estos niveles centrales e intermedios de los servicios de salud juegan un rol muy importante en la estructura organizacional.

### Laboratorios periféricos e intermedios

Es crucial que los laboratorios periféricos e intermedios tengan instalaciones apropiadas con la capacidad de cumplir con medidas de bioseguridad adecuadas, un organizado sistema de aseguramiento de la calidad (supervisado por el laboratorio nacional de referencia) y personal capacitado para realizar los diagnósticos asignados en el nivel correspondiente. Esto incluye la infraestructura para llevar a cabo frotis o cultivos y, en algunos casos, la PS a medicamentos de primera línea (por lo menos para isoniacida [H] y rifampicina [R]) o acceder por lo menos a un método de diagnóstico rápido como el Xpert MTB/RIF.

### Laboratorio nacional de referencia

Este laboratorio será responsable de capacitar al personal y supervisar y proporcionar asistencia técnica y control de calidad a los laboratorios intermedios. A su vez, este laboratorio recibirá asistencia técnica y control de calidad del laboratorio supranacional correspondiente. Además de realizar la microscopía y los cultivos, este laboratorio tiene la finalidad de realizar la PS a medicamentos de primera línea (especialmente para H y R) e idealmente de segunda línea (fluoroquinolonas [FQ] e inyectables), así como las pruebas de identificación del *Mycobacterium tuberculosis*. La manipulación de cultivos, es decir, las pruebas de identificación y de sensibilidad a medicamentos, conlleva un alto riesgo de generar aerosoles infecciosos, de manera que las medidas de control de infecciones (bioseguridad) deben ser monitoreadas de manera cercana. Todos los laboratorios deben cumplir con las medidas de bioseguridad mínimas recomendadas de acuerdo con los tipos de pruebas que están llevando a cabo. Por lo general, se cree que la microscopía directa implica un riesgo menor, que los procedimientos de muestreo para la inoculación de cultivos que representan un riesgo moderado y que la manipulación de cultivos conlleva un alto riesgo.

Los mínimos requerimientos e instalaciones necesarios incluyen:

- Recepción de muestras: mesa de laboratorio, agua corriente, lavamanos y tomacorriente.
- Sección de microscopía: debido a que esta actividad tiene un riesgo limitado para la generación de aerosoles infecciosos, la preparación del frotis puede llevarse a cabo en la mesa de laboratorio. Otras necesidades incluyen agua corriente, un lavamanos y un entorno ventilado de manera apropiada (se recomienda de 6 a 12 cambios de aire por hora con un flujo de aire unidireccional, ya sea que la ventilación sea mecánica o natural). Las instalaciones deben estar equipadas para desechar de manera apropiada los materiales infecciosos.

El procesamiento de muestras de esputo para la inoculación de cultivos o pruebas moleculares conlleva un riesgo moderado de generación de aerosoles infecciosos durante la centrifugación y manipulación de muestras. Ciertas recomendaciones claves deben tomarse en consideración. A continuación se sugiere una lista de verificación:

- ✓ El acceso al área debe ser restringido
  - ✓ Las superficies deben ser impermeables y fáciles de limpiar
  - ✓ El aire no debe recircular hacia otras áreas y debe haber un flujo de aire unidireccional a través de una ventilación pasiva o mecánica
  - ✓ Las ventanas deben permanecer cerradas
  - ✓ Todo el trabajo debe realizarse dentro de una cabina de bioseguridad certificada
  - ✓ Debe haber métodos y equipos para la disposición adecuada de materiales infecciosos.
- 
- Sección de cultivos: mesa de laboratorio, agua corriente, lavamanos, cabina de bioseguridad certificada, centrífuga, tomacorriente e idealmente una unidad MGIT 960 (sistema de detección de micobacterias). El ambiente tendrá preferentemente una presión negativa, con flujo de aire unidireccional hacia fuera del laboratorio.
  - Instalaciones para esterilización: mesa de laboratorio, agua corriente, lavamanos doble, autoclave y tomacorriente.
  - Sección de procesamiento de medios de cultivo: mesa de laboratorio, agua corriente, lavamanos, coaguladora, cabina de bioseguridad certificada y tomacorriente.
  - Refrigerador o cuarto frío (+4 °C): tomacorrientes, refrigeradores o cuarto frío con un indicador de temperatura y estantes.
  - Incubadora o cuarto de incubación (+37 °C): control de temperatura, registrador de temperatura conectado a una impresora, estantes.
  - Depósito con estantes.

La buena organización y coordinación entre el servicio de salud y los laboratorios es indispensable para el transporte eficiente y oportuno de muestras y la entrega de resultados para el diagnóstico y seguimiento de pacientes.

## **Requerimientos mínimos para el tratamiento de pacientes con tuberculosis drogorresistente**

El tratamiento de los pacientes con TB-DR puede organizarse en diferentes modalidades o combinaciones de dichas modalidades. El tratamiento ambulatorio con una administración diaria supervisada de medicamentos es usualmente adecuado y puede ser llevado a cabo a través de un servicio de salud o mediante un promotor o voluntario capacitado que va al hogar del paciente. Esta modalidad de tratamiento requiere de una capacitación y supervisión adecuadas del personal local, promotores y/o voluntarios.

El tratamiento de pacientes hospitalizados es obviamente la modalidad más costosa. La hospitalización no es usualmente requerida durante todo el período de administración de medicamentos, pero el tratamiento se realiza inicialmente en pacientes hospitalizados y se continúa de manera ambulatoria. Además, la hospitalización también se indica cuando hay una complicación, una enfermedad muy avanzada o problemas socioeconómicos que no permiten el tratamiento inicial de manera ambulatoria. La duración dependerá de la solución adoptada para combatir el problema que causó que el paciente sea hospitalizado.

Los requerimientos para el tratamiento ambulatorio incluyen:

- Personal capacitado en la atención de pacientes con TB-DR en diferentes niveles del sistema de salud.
- Un ambiente adecuado (es decir, con luz, espacio, equipos y control de infecciones adecuados) para el tratamiento supervisado de los pacientes y su evaluación. El área de espera de pacientes con TB debe estar lejos de la sala de espera general y debe tener implementadas medidas de control de infecciones.
- Disponibilidad de máscaras para los pacientes y respiradores para el personal.
- Equipos necesarios para la evaluación, que incluyen una balanza con la capacidad de medir la altura, un visor de rayos X, dos mesas (una para que el paciente tome los medicamentos y otra para uso del personal), tres sillas, archivador, gabinete para almacenar medicamentos de manera segura, otros suministros y materiales de uso diario, camilla, recipiente para materiales punzantes, basurero, lavamanos con dispensador de papel y jabón.
- Reservas de medicamentos antituberculosis de primera y segunda línea, dependiendo de los regímenes de tratamiento utilizados y el número de pacientes que serán tratados.

- Medicamentos para tratar los efectos adversos más comunes, incluyendo aquellos específicos a ciertos pacientes en particular.
- Acceso a servicios de radiología para sacar rayos X de tórax.
- Laboratorio de bacteriología con capacidad para realizar microscopía y cultivos de seguimiento o un sistema organizado para transportar muestras desde el servicio de salud hasta el laboratorio.
- Laboratorio clínico para exámenes de evaluación previos al tratamiento y revisiones periódicas, o una instalación de salud accesible que proporcione estos servicios.
- Acceso a especialistas médicos que pueden realizar evaluaciones clínicas específicas en pacientes antes del tratamiento y de manera periódica durante el tratamiento, incluyendo un médico especialista en pulmones (neumólogo), psiquiatra, otorrinolaringólogo, oftalmólogo, endocrinólogo o internista y especialista en enfermedades infecciosas.
- Acceso al consultorio de planificación familiar, que puede ser una gran ayuda para prevenir embarazos no deseados en mujeres en edad fértil que están en tratamiento con drogas (medicamentos) de segunda línea (DSL).

### **Costo de los servicios y forma de presupuestarlos**

El marco de la estrategia del tratamiento acortado directamente observado (DOTS, por sus siglas en inglés) ha sido ampliado en respuesta a la complejidad del manejo de la TB-DR a través del uso de los principios y componentes del DOTS. El marco ampliado de la DOTS Plus incluye: el compromiso de políticas sostenidas; una estrategia de detección de casos de TB-DR que incluye el diagnóstico preciso y oportuno a través de cultivos y de PS a medicamentos con aseguramiento de calidad; estrategias de tratamiento para el uso de DSL bajo condiciones apropiadas de manejo de casos; suministro ininterrumpido de drogas (medicamentos) de primera línea (DPL) y DSL de calidad asegurada; y un sistema de registro y presentación de informes estandarizado para el control de la TB-DR. Cada uno de los componentes mencionados en esta lista involucra intervenciones más complejas y costosas que aquellas utilizadas para el control de la TB sensible a medicamentos. Sin embargo, se debe enfatizar que el programa de TB global se ve fortalecido cuando también se trata la TB-DR.

La terminología clave y los conceptos económicos son importantes en el análisis de costos y la costo-efectividad. El análisis de costos se basa en los costos estimados para un servicio, programa o intervención particular. Es útil evaluar la viabilidad financiera de un programa en el desarrollo de planes presupuestarios. Los costos estimados de una intervención deben compararse con el presupuesto disponible. El análisis de “reducción de costos” se utiliza cuando se comparan dos o más estrategias o intervenciones que son igualmente efectivas pero que se presume que tienen costos diferentes. En el “costo-efectividad”, comparamos la aplicación de estrategias alternativas asociadas con costos y eficacia variados. Con el análisis de costo-beneficio, nos referimos simultáneamente a los costos

y resultados asociados con un programa, servicio o intervención de salud en términos monetarios. Esto es indicativo de los beneficios de las inversiones monetarias relacionadas con las mejoras en salud. El QALY (años de vida ajustados por calidad) y el AVAD (años de vida ajustados por discapacidad) son medidas genéricas de los resultados en salud que reflejan el impacto de las intervenciones o programas de salud en la mortalidad y morbilidad. Como medidas genéricas que combinan tanto la mortalidad como la morbilidad, estas permiten una comparación del costo-efectividad de las intervenciones en salud dirigidas a problemas de salud muy diferentes.

Se ha mostrado que el tratamiento de los pacientes con TB-DR utilizando la estrategia DOTS-Plus y los sistemas individualizados de medicamentos puede ser viable, relativamente eficiente y rentable en países de ingresos bajos y medianos (estudio de Filipinas, Tupasi et al.) pese a la alta inversión necesaria. Por ejemplo, en las Filipinas (2006), el costo promedio por paciente tratado era de US\$ 3355, US\$ 1557 se utilizaron para la compra de medicamentos. Desde la perspectiva de los pacientes, los gastos fueron de US\$ 837. El costo medio para el AVAD obtenido mediante el proyecto DOTS-Plus fue de US\$ 242 (rango de US\$ 85 a US\$ 426).

La estructura de costos se ve influenciada por el modelo de atención y el plan de tratamiento indicado de acuerdo con la prevalencia de la resistencia a DPL y DSL. El incremento en las tasas de hospitalización hace obviamente que el tratamiento sea más costoso. La OMS ha desarrollado una herramienta para ayudar a los países a preparar planes y presupuestos para el control de la TB a niveles nacional y subnacional dentro del marco del Plan Mundial y de la Estrategia Alto a la TB. Estos planes pueden ser usados para orientar la movilización de recursos. Basada en una hoja de cálculo de Excel, la herramienta contiene todos los componentes principales de la Estrategia Alto a la TB, incluyendo aquellos para la TB-DR. Diversos enlaces en la hoja de Excel ayudan a los usuarios a entender y usar la herramienta de manera eficaz. Esta herramienta puede encontrarse en [http://www.who.int/tb/dots/planning\\_budgeting\\_tool/en/index.html](http://www.who.int/tb/dots/planning_budgeting_tool/en/index.html). Se selecciona dos métodos exclusivos para la planificación de la TB-MDR y los cálculos de los costos de atención. En el primero, denominado análisis “detallado”, los usuarios ingresan datos detallados sobre todas las actividades que se realizarán. El segundo método, o método “rápido”, se basa en cuatro proyectos piloto de estudios de costos y costo-efectividad de la TB-MDR en cuatro países: Rusia (Tomsk), Estonia, Filipinas y Perú. Estos costos se muestran en la Tabla 4.1.

En la tabla vemos las diferencias de costos para cada uno de los países, incluyendo aquellos donde los medicamentos y la hospitalización juegan un rol importante. Al momento de la culminación de la planificación y de los cálculos de costos, ya sea mediante el método rápido o detallado, una comparación de los resultados con los presupuestos disponibles ofrece la información necesaria para la movilización de fondos a nivel nacional o a través de donantes, es decir, el Fondo Mundial de Lucha contra el sida, la tuberculosis y la malaria (GFATM, por sus siglas en inglés).

**Tabla 4.1** Costo estimado para el tratamiento de un paciente con TB-MDR en cuatro países

	<i>Costo unitario en US\$ por paciente con TB-MDR tratado</i>			
	<i>Perú</i>	<i>Filipinas</i>	<i>Rusia</i>	<i>Estonia</i>
DSL	2898	2898	4573	4573
Hospitalización	0	135	4109	5523
Visitas de supervisión de tratamiento (TDO)	666	146	950	1096
Frotis, cultivos, PS, rayos X	135	266	342	386
Capacitación sobre TB-MDR	77	324	371	158
Manejo de datos y programas	352	896	990	756
Paquetes de alimentos	512	0	160	0
Reacciones adversas	24	216	0	15
Otros	280	279	1195	375
Costo total para tratar a un paciente con TB-MDR	4944	5160	12690	12882

*Fuente:* Organización Mundial de la Salud, Herramienta de Planificación y Elaboración de Presupuestos para el Control de la TB (2010)

## Capacitación y supervisión en el manejo de pacientes con tuberculosis drogorresistente

### Capacitación

Mientras el manejo operativo de la TB-MDR se amplía, los desafíos para el desarrollo de recursos humanos se incrementan. Se debe lidiar y resolver estos desafíos para continuar con éxito la expansión programática. Algunos ejemplos incluyen garantizar:

- La disponibilidad y conservación del personal. Puede ser necesario contratar personal adicional con experiencia apropiada para manejar las actividades del programa tanto a nivel central como a otros niveles. La gerencia central debe estimar los requerimientos del personal para la implementación y expansión del manejo operativo de la TB-MDR utilizando proyecciones realistas basadas en un análisis de tareas, revisión de las descripciones de los puestos de trabajo y estimación de la carga de trabajo para el personal involucrado en actividades específicas.
- Que el personal tenga los conocimientos, habilidades, actitudes y motivación requeridos.
- Que está disponible el soporte necesario para el desempeño de tareas.

Si estos desafíos no se cumplen, es esencial que los procedimientos operativos para la vigilancia, prevención, diagnóstico y tratamiento de la TB-MDR sean estandarizados, incluyendo los sistemas de registro y preparación de informes, y que el personal sea luego capacitado en estos procedimientos estandarizados. Dependiendo de su nivel en la estructura de salud y de las asignaciones, el per-

sonal aprenderá así a detectar y tratar casos de TB-DR, manejar los tratamientos con DPL y DSL, enseñar a los pacientes sobre de la TB-DR, monitorear el progreso y los resultados del tratamiento, supervisar a los promotores/voluntarios y recolectar datos del seguimiento de las actividades de detección y tratamiento de casos en las unidades de salud. Para preparar los planes de desarrollo de recursos humanos en la implementación y expansión del manejo operativo de la TB-DR, se debe seguir ciertos pasos:

- Asignación de un punto focal a cargo de la TB-DR en el PNT o coordinación con la oficina administrativa respectiva en el ministerio de salud.
- Creación de un grupo nacional de capacitadores.
- Organización de equipos regionales y/o distritales para el manejo de la TB-DR y capacitación en ese tema.
- Evaluación de las necesidades de capacitación del personal.
  - Definir las responsabilidades y tareas que deben ser realizadas en cada nivel del sistema y desarrollar materiales para la capacitación.
  - Asignar las tareas específicas para cada categoría de personal y estimar el tiempo requerido para culminar dicha tarea.
  - Estimar el número necesario de personal por categoría.
  - Evaluar los recursos humanos actualmente disponibles en cada nivel e identificar cualquier vacío y necesidad de capacitación.
- Preparación del plan de capacitación, considerando dos posibilidades:
  - Capacitación clínica y gestión de personal en servicio, que puede o no realizarse en coordinación con otros programas, instituciones o departamentos que llevan a cabo la capacitación en servicio.
  - Orientación de las contrataciones nuevas.
- Desarrollo de los programas de capacitación que tenga en cuenta las descripciones de los puestos de trabajo y el análisis de tareas de acuerdo con los objetivos del curso, basados en el análisis de tareas y la descripción de los puestos de trabajo.
- Capacitación del personal de la unidad de salud.
- Capacitación del personal del hospital involucrado en la atención de la TB-DR
- En el desarrollo de los programas de capacitación, se debe considerar las evaluaciones durante y al final de los cursos y otras evaluaciones de seguimiento.

## Supervisión

La supervisión directa es un proceso educativo recíproco, permanente, regular y planificado que se lleva a cabo a través del contacto directo con el personal de salud. Su objetivo es incrementar la eficiencia y precisión. El proceso de supervisión es una extensión de la capacitación y tiene la intención de incrementar el conocimiento, perfeccionar las habilidades, mejorar las actitudes y fortalecer la

motivación del personal. El monitoreo o seguimiento, también conocido como supervisión indirecta, es un complemento de la supervisión directa que tiene como objetivo el monitoreo del desarrollo del programa para verificar que todas las actividades programadas son llevadas a cabo con la calidad esperada. Esto puede lograrse a través del contacto directo con los trabajadores de salud o a través de la evaluación de informes periódicos.

El principal trabajo del supervisor es identificar y solucionar los problemas técnicos y operativos sobre el terreno. La supervisión es organizada y se lleva a cabo en los niveles especificados. Por ejemplo, el nivel local es supervisado por el nivel distrital, el nivel distrital por el nivel intermedio y el nivel intermedio por el nivel central. La supervisión requiere lo siguiente:

- Una plataforma de normas técnicas y procedimientos operativos estándares y la programación que determina de manera cuantitativa y cualitativa las actividades que han de ser realizadas en cada nivel.
- Supervisores capacitados con sólidos conocimientos técnicos y operativos.
- Financiamiento.
- Disponibilidad de transporte.
- Cronograma realista.

### **Marco para el control efectivo de la tuberculosis drogorresistente: el Comité Luz Verde y otras alianzas internacionales**

En el año 2000, la OMS organizó una iniciativa llamada Comité Luz Verde (GLC, por sus siglas en inglés; <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee/en/>) para facilitar el tratamiento adecuado con medicamentos de calidad garantizada a precios asequibles para los pacientes con TB-DR. Posteriormente, la OMS lanzó la Estrategia Alto a la TB (<http://www.who.int/tb/strategy/en/>) en el año 2006 con el objetivo de alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio para la TB. Los seis componentes de la estrategia son: 1) proceder con la expansión de la DOTS de calidad; 2) confrontar la coinfección de TB-VIH, la TB-MDR y otros desafíos; 3) fortalecer el sistema de salud; 4) involucrar a todos los proveedores de salud en la atención de la TB; 5) empoderar a los afectados y a la comunidad; y 6) promover la investigación operativa. El segundo componente principal de la Estrategia Alto a la TB incluye la gestión y el manejo integral de la TB-DR por parte de los PNT.

En el año 2007, la OMS, enfrentada con la emergencia de la TB extensamente drogorresistente (TB-XDR), lanzó el Plan de Respuesta Global a la TB-MDR y TB-XDR 2007-2008, que redefine los objetivos y los países prioritarios para el control de la TB-MDR/TB-XDR. Los ministros de los 27 países prioritarios con TB-MDR se reunieron en abril de 2009 en Beijing, China ([http://www.who.int/tb\\_beijing-meeting/en/index.html](http://www.who.int/tb_beijing-meeting/en/index.html)) y firmaron un “Llamado a la acción”. Durante la 62

Asamblea de Salud Mundial en mayo de 2009, los ministros de salud firmaron la Resolución WHA62.15, que tiene como objetivo la prevención y el control de la TB-MDR/TB-XDR e instaron a los estados miembros de la OMS a proporcionar acceso universal al diagnóstico y tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR incluyendo: atención gratuita, fortalecimiento de los sistemas de información, fortalecimiento de los sistemas de la red de laboratorios, mejora de la calidad y cobertura de la estrategia DOTS; y otras mejoras. En respuesta a la necesidad de los programas y agencias internacionales para mejorar el manejo y seguimiento de la atención de la TB-MDR según el mandato de la resolución, la Asociación Alto a la TB propuso un nuevo marco de soporte global para mejorar el acceso a medicamentos de segunda línea con calidad garantizada y al incremento de asistencia técnica mejorada. Las características principales del nuevo marco incluyen:

- Enfoque en la capacidad de los países en vías de desarrollo de manejar efectivamente la expansión del manejo operativo de la TB-DR a través de los PNT.
- Suministro de la asistencia integral, efectiva y eficiente referente a la TB-DR.
- Acceso directo al Servicio Mundial de Medicamentos (GDF, por sus siglas en inglés).
- Esfuerzos para garantizar que los países pueden cumplir con sus compromisos para alcanzar el acceso universal al manejo operativo de la TB-DR de manera eficiente y dentro del plazo límite.
- Establecimiento del Comité Luz Verde mundial (gGLC), auspiciado por la OMS en Ginebra, para brindar consejería a la OMS y a otros socios y proponer los lineamientos estratégicos mundiales.
- Establecimiento de los Comités Luz Verde regionales (rGLC), auspiciados por la OMS y con sede en las oficinas regionales de la OMS o de otros miembros de la Asociación Alto a la TB, con el propósito de supervisar el suministro de la asistencia técnica regional y revisar los planes de expansión nacionales para el manejo operativo de la TB-MDR.

Creado en el año 2002, el GFATM, también conocido como el Fondo Mundial, es una asociación público-privada e institución de financiamiento internacional dedicada a recolectar y desembolsar recursos adicionales para prevenir y tratar el VIH/SIDA, la TB y la malaria. Esta asociación entre gobiernos, la sociedad civil, el sector privado y las comunidades afectadas representa un enfoque innovador del financiamiento internacional para el área de salud. Además, el GFATM trabaja en colaboración cercana con otras organizaciones bilaterales y multilaterales y se ha comprometido a revertir la epidemia de TB-MDR. Los subsidios del Fondo Mundial respaldan una serie de actividades que apuntalan los planes de acción, incluyendo el apoyo social para pacientes, la participación de la comunidad y el fortalecimiento del sistema de monitoreo. Para la TB-DR, el Fondo Mundial

opera de manera cercana con las oficinas de la OMS, GDF, GLC y Mecanismo de Asistencia Técnica contra la TB (TBTEAM) regionales y nacionales.

TBTEAM, que es gerenciado por el Departamento de Alto a la TB de la OMS y cuya secretaría es también patrocinada por él, fue creado en el año 2007 por la Asociación Alto a la TB. A través de este mecanismo, la red de miembros de la Asociación Alto a la TB, incluyendo los programas nacionales, las organizaciones no gubernamentales nacionales e internacionales, los miembros financieros y las oficinas nacionales, regionales y globales de la OMS, trabaja en pro de un enfoque coordinado y eficiente de la asistencia técnica para todas las formas de TB, incluyendo la TB-DR.

La Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión) trabaja en más de 70 países proporcionando asistencia técnica para la investigación clínica y operativa, la organización de conferencias internacionales y los cursos y publicaciones nacionales e internacionales sobre la TB y TB-DR en revistas científicas y de lineamientos técnicos. La Unión también monitorea proyectos de TB-DR y proporciona asistencia técnica para todos los aspectos del manejo clínico y operativo de la TB-DR en África, Asia, América Latina y Oriente Medio.

Médicos Sin Fronteras (Médecins Sans Frontières, MSF) opera proyectos de atención clínica y operativa de la TB y TB-DR en más de 15 países y en una amplia variedad de comunidades urbanas y rurales y áreas marginales, así como en prisiones y para refugiados.

Partners in Health (PIH (Socios en Salud)) proporciona servicios de salud a poblaciones desfavorecidas en más de 12 países, incluyendo aquellos afectados por la TB-DR.

## Referencias

- Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, Schaaf HS, Zignol M, van Soolingen D, Jensen P, Bayona J. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet* 2010; 375(9728): 1830–1843.
- Garner P, Alejandria M, Lansang MA. Is DOTS-Plus a feasible and cost-effective strategy? *PLoS Med* 2006; 3: e350.
- Harries AD, Zachariah R, Bergstrom K, Blanc L, Salaniponi FM, Elzinga G. Human resources for control of tuberculosis and HIV-associated tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 128–137.
- Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcantara F, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348: 119–128.
- Nathanson E, Lambregts-van Weezenbeek C, Rich ML, Gupta R, Bayona J, Blondal K, et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1389–1397.
- Resch SC, Salomon JA, Murray M, Weinstein MC. Cost-effectiveness of treating

- multidrug-resistant tuberculosis. *PLoS Med* 2006; 3: e241.
- Tupasi TE, Gupta R, Quelapio MI, Orillaza RB, Mira NR, Mangubat NV, et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Med* 2006; 3: e352.
- World Health Organization. Guidelines for cost and cost-effectiveness analysis of tuberculosis control. WHO/CDS/TB/2002.305a. Geneva, Switzerland: WHO, 2002.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
- World Health Organization. M/XDR-TB meeting 2009. Global tuberculosis control and patient care. A ministerial meeting of high M/XDR-TB burden countries, Beijing, China, 1–3 April 2009. [http://www.who.int/tb\\_beijingmeeting/en/index.html](http://www.who.int/tb_beijingmeeting/en/index.html)
- World Health Organization. Planning and Budgeting Tool for TB Control. [http://www.who.int/tb/dots/planning\\_budgeting\\_tool/en/index.html](http://www.who.int/tb/dots/planning_budgeting_tool/en/index.html)
- World Health Organization. The Stop TB Strategy. <http://www.who.int/tb/strategy/en/index.html>
- World Health Organization. Surveillance of drug resistance in tuberculosis. Publications. [http://www.who.int/tb/publications/mdr\\_surveillance/en/index.htm](http://www.who.int/tb/publications/mdr_surveillance/en/index.htm)



# Cómo la resistencia a medicamentos afecta el resultado del tratamiento contra la tuberculosis y los parámetros de monitoreo

Armand Van Deun, José A. Caminero

- 
- Efecto de la resistencia a medicamentos en el resultado del tratamiento
    - DPL y regímenes de primera línea
    - DSL y regímenes de segunda línea
  - Efecto en los parámetros de monitoreo del tratamiento
    - Frotis, cultivo y otros marcadores de laboratorio
  - Manifestaciones clínicas y radiográficas
- 

*El/Los efecto(s) de la resistencia a medicamentos en el resultado del tratamiento de la TB utilizando regímenes estándares depende(n) del tipo y número de medicamentos a los cuales la cepa es resistente versus la potencia del régimen de tratamiento. El medicamento bactericida y esterilizador predominante es la rifampicina (R) para el tratamiento de primera línea y las fluoroquinolonas (FQ) para el tratamiento actual de segunda línea; por ende, solo la resistencia a estos me-*

*dicamentos tendrá un claro impacto en la conversión y resultados en términos de curación versus fracaso o recaída bacteriológica. La isoniacida (H) y los medicamentos inyectables de segunda línea (2LI, por su acrónimo en inglés) pueden también ser considerados para el tratamiento de primera y segunda línea, respectivamente, pero el impacto de la resistencia a estos medicamentos cuando se utilizan en un régimen efectivo es mucho menos claro. El presente capítulo trata sobre el impacto de los diversos tipos de resistencia a los medicamentos en los resultados del tratamiento, así como el efecto en la conversión del frotis de esputo, y describe también las limitaciones de otros tipos de parámetros de monitoreo del tratamiento.*

## Efecto de la resistencia a medicamentos en el resultado del tratamiento Medicamentos y regímenes de primera línea

Los regímenes de tratamiento acortado de primera línea modernos para la TB usan R durante los 6 meses de tratamiento. La resistencia a R conlleva un incremento de las tasas de fracaso o recaída, dependiendo de la sensibilidad a otros medicamentos del régimen (H, etambutol (E) y pirazinamida (Z) y algunas veces también estreptomycin (S)). La monorresistencia a R llevará a una curación aparente, pero con frecuentes recaídas. Lo mismo ocurre en pacientes con una resistencia a R de bajo nivel, combinada con la resistencia a otros medicamentos (TB multidrogorresistente (TB-MDR)). La resistencia adicional o de un nivel más alto es eventualmente adquirida con un tratamiento de primera línea repetido, que lleva al fracaso del tratamiento. Los niveles más altos de la resistencia a R, combi-

nados con la resistencia a H, conllevan un fracaso “inmediato” del tratamiento, independientemente de los otros medicamentos del régimen. En general, solo con el uso de drogas (medicamentos) de primera línea (DPL), la TB-MDR tiene menos de 50% de probabilidad de una curación sin recaída, lo que es apenas mejor que el curso natural de la TB no tratada. Es de notar que la resistencia a H por sí sola tiene poco impacto en el resultado de los regímenes compuestos de R desde el inicio, lo que incrementa la frecuencia de un resultado bacteriológico adverso en solo un pequeño porcentaje. La influencia de la monorresistencia a E no se conoce. Este tipo de resistencia es muy rara y la prueba de sensibilidad (PS) a medicamentos es menos precisa, aunque las cepas que son consideradas monorresistentes pueden representar a menudo un error de la PS. Además, la influencia del estado de sensibilidad a Z es poco clara. Su actividad en las fases sucesivas del tratamiento es pobremente entendida, y los datos a nivel de la población son mínimos. Considerando la actividad de Z y E, se esperaría que la resistencia inicial a Z conlleve un incremento de las recaídas, pero la monorresistencia a E podría no tener impacto alguno en un resultado adverso.

La resistencia a H combinada con E o S incrementa el riesgo de fracaso y recaída a cerca de 10% de los regímenes que utilizan R desde el inicio. Sin embargo, con regímenes de 8 meses sin R en la fase de continuación, las tasas de fracaso y recaída se incrementan a aproximadamente 40%. Este es también el caso de la combinación H+S, incluso para regímenes que no confían en S, mientras que el nivel de resistencia a H es mayor. El menor nivel en promedio de la monorresistencia a H puede así explicar por qué esto lleva a solo 10% –15% de fracaso/recaída en los ensayos clínicos y bajo las condiciones del programa, incluso utilizando los regímenes acortados más débiles, tales como el régimen de 8 meses con tioacetazona (Th) y H en la fase de continuación. La combinación triple de H+E+S conlleva al fracaso de cualquier régimen de primera línea en un tercio a la mitad de los casos, debido a la adquisición de la resistencia a R con la cepa que se transforma en una TB-MDR real. La tabla 5.1 ilustra el impacto de la resistencia inicial a DPL en el resultado del tratamiento, utilizando regímenes estándares débiles de primera línea (Th por 8 meses) con los más fuertes (retratamiento con una tercera fase intermitente) en una población libre de VIH, pero con una enfermedad en promedio avanzada al momento del diagnóstico.

Salvo para la TB-MDR y la resistencia combinada a H, E y S, la gran mayoría de pacientes con resistencia inicial a medicamentos pueden ser curados utilizando los regímenes de primera línea estándares. El riesgo de amplificación de la resistencia con el desarrollo de la TB-MDR en casos de fracaso es real pero pequeño, por lo menos con los regímenes de 8 meses o con R diario desde el inicio. Además, debido al pobre crecimiento de algunas cepas de TB-MDR, la PS convencional puede no detectar la resistencia concomitante a R. Esto podría explicar por qué un informe de múltiples países publicado por Espinal y colaboradores encontró que había un número significativamente mayor de fracasos entre pacientes de retratamiento con una enfermedad sensible a R e inicialmente

resistente a H comparado con nuevos casos con la misma resistencia inicial, pero tratados con regímenes menos potentes de 6 meses con R desde el inicio. Es, por ende, razonable asumir que algunos pacientes que tienen cepas resistentes a H o R, pero no a ambas, pueden fracasar o recaer con un régimen de primera línea sin modificar. El régimen de retratamiento de primera línea debe ser utilizado, con una PS a R rápida (repetida) en caso de demora en la conversión o incluso un cambio al régimen para MDR

**Tabla 5.1** Impacto de la resistencia inicial a medicamentos de primera línea en el resultado del tratamiento.

<i>Régimen, grupo de resistencia inicial</i>	<i>n</i>	<i>Fracaso %</i>	<i>Recaída %</i>	<i>Éxito sin recaída %</i>
<b>Régimen de primera línea 2EHRZ/6HT</b>				
Sensible a todos los medicamentos	1328	1	1	87
Monorresistente a H	68	6	4	72
Combinaciones de H, excepto MDR	36	22	17	56
MDR	13	54	15	15
<b>Régimen de retratamiento 2SEHRZ/1EHRZ/5(HER)3</b>				
Sensible a todos los medicamentos	656	1	2	80
Monorresistente a H	237	3	2	84
Combinaciones de H, salvo MDR	169	7	3	79
MDR	154	47	7	20

*Fuente:* Datos de cortesía de la Fundación Damien de Bangladesh

en cualquier momento del tratamiento de primera línea, cuando las condiciones clínicas parecen justificar esto. La alternativa recomendada en algunos otros lineamientos, es decir, el reemplazo de H por una FQ, crearía cepas pre-XDR (extensamente drogorresistentes) a partir de cepas MDR que son difíciles de desarrollar y fueron mal clasificadas como resistentes a H+E, H+S o H+E+S. A nivel de la población, esto es mucho peor que permitir algunos fracasos y recaídas, incluso algunos de ellos fracasan con una TB-MDR adquirida. El régimen de TB-MDR recomendado en estos Lineamientos dará excelentes resultados a un costo y riesgo razonables tanto para la MDR probada como para pre-MDR (es decir, monorresistencia a R, resistencia a H+E+S). Con otros perfiles de resistencia se debe usar primero los regímenes estándares de primera línea sin adición o cambio a drogas (medicamentos) de segunda línea (DSL). Los casos raros desafortunados que fracasan debido a la resistencia adquirida a R serán todavía totalmente curables con el régimen para la MDR recomendado.

## Medicamentos y regímenes de segunda línea

Existe incluso menos información sobre el impacto de la resistencia inicial de segunda línea en los regímenes estándares de tratamiento de la TB-MDR. Con regímenes que incluyen FQ de última generación (gatifloxacina o moxifloxacina), la resistencia a las FQ parece ser la más importante. Incluso así, solo cerca de 10% de los casos con resistencia inicial a FQ han fracasado o recaído tras el régimen acortado para pacientes nuevos con TB-MDR propuesto en estos Lineamientos, utilizando las FQ más potentes (a una alta dosis para superar la resistencia de nivel bajo). El nivel inicial de resistencia a FQ fue mayor en estos casos de fracaso / recaída o, muy rara vez, hay un alto nivel de resistencia a FQ desarrollada a partir de la resistencia inicial de nivel bajo debido a la protección insuficiente proporcionada por los otros medicamentos del régimen. Los inyectables de segunda línea (2LI, por su acrónimo en inglés) parecen ser las DSL más importantes que protegen a la FQ con un alto riesgo de resultados adversos en XDR. La resistencia concomitante al medicamento de primera línea, Z, incrementa el riesgo de un resultado adverso en aproximadamente 20%.

La resistencia a las tioamidas (etionamida y protionamida) en cepas de pacientes que nunca han utilizado estos medicamentos es causada, por lo general, por la resistencia cruzada con H, debido a la mutación en *inhA*. En cepas que tampoco han adquirido más resistencia a H debido a una mutación en *katG*, el nivel de resistencia a H continúa siendo bajo. La resistencia a las tioamidas no tiene importancia en estos casos si se utiliza el régimen recomendado, que siempre incluye H a una dosis moderadamente alta. En general, la resistencia a las tioamidas tiene un mínimo impacto en el resultado del régimen. Las DSL restantes (paraaminosalicilato y cicloserina) tienen poca actividad y son solo valiosas como medicamentos complementarios. La resistencia a estos medicamentos solo tendrá importancia cuando ya hay algo de resistencia a las FQ u otros medicamentos complementarios, y posiblemente con regímenes más débiles.

## Efecto en los parámetros de monitoreo del tratamiento

### Frotis, cultivo y otros marcadores de laboratorio

En los programas nacionales de tuberculosis (PNT), el progreso del tratamiento es monitoreado mediante el frotis de esputo para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) periódicos obtenidos al final de la fase intensiva, a mitad y a finales del tratamiento. A partir del quinto mes, un frotis positivo es considerado como evidencia suficiente de fracaso del tratamiento. Las limitaciones del uso de un frotis de BAAR simple para definir el fracaso del tratamiento se discuten en el Capítulo 7.

Existe cierta confusión sobre el significado de los frotis positivos al final de la fase intensiva. La conversión del frotis de esputo depende principalmente de la extensión de la enfermedad (presencia de cavernas) y la carga bacilar al inicio del tratamiento, y mucho menos de la regularidad de la toma de medicamen-

tos (o calidad del tratamiento directamente observado, TDO) y la resistencia a medicamentos. Una irregularidad menor, un TDO pobre y la resistencia a otros medicamentos que no sean los principales no serán claramente visibles debido a la demora en la conversión en el paciente individual. Es también importante recordar que las tasas de conversión del programa dependen de la calidad de los servicios de microscopía. La influencia de la resistencia inicial a medicamentos en la conversión del frotis se muestra en la tabla 5.2. Solo la TB-MDR retrasa claramente la conversión del frotis durante el tratamiento de primera línea, incluso con el tratamiento más potente de Categoría 2 en la fase intensiva. Esta información proviene de lugares con servicios de microscopía excelentes pues la enfermedad generalmente avanzada al inicio del tratamiento tiene usualmente una eliminación prolongada de bacilos muertos.

**Tabla 5.2** Influencia de la resistencia inicial a medicamentos en la conversión del frotis.

	<i>n</i>	<i>BAAR negativo, % del total examinado a los 2 meses</i>
Grupo de resistencia inicial al principio del régimen 2EHRZ/6HT		
Sensible a todos los medicamentos	1201	460
Combinaciones de H, salvo MDR	95	300
MDR	11	147
Grupo de resistencia inicial al principio del régimen 2SEHRZ/1EHRZ/5(EHR)3		
Sensible a todos los medicamentos	82	90
Combinaciones de H, salvo MDR	81	89
MDR	27	39

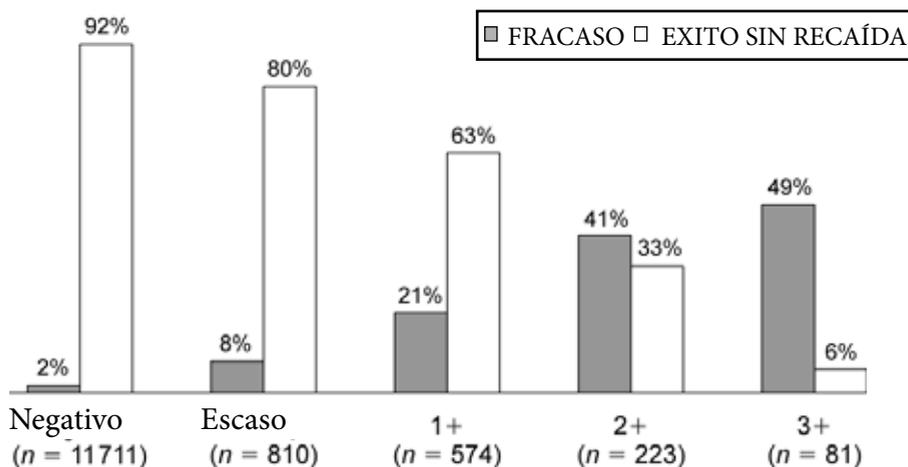
*Fuente:* Datos de cortesía de la Fundación Damien de Bangladesh.

Es concebible que hubiera una diferencia entre las cepas sensibles a todos los medicamentos y las resistentes a H que no son MDR en una enfermedad menos extensa o cuando se monitorea mediante cultivos.

Por otro lado, el valor predictivo del retraso en la conversión del frotis para la TB-MDR es bajo, particularmente al inicio del tratamiento de primera línea y cuando la prevalencia entre casos nuevos es baja. La clasificación del frotis y su evolución pueden tomarse en cuenta para mejorar este valor, pero aun así la confusión con los bacilos muertos y la falta de adherencia harían que la realización de más pruebas sea indispensable, tal como se describe en el Capítulo 7. El valor predictivo del frotis mejora con una creciente cuantificación, con la duración del tratamiento previo y particularmente con la creciente prevalencia de la TB-MDR. La Figura 5.1 muestra el valor predictivo del frotis de esputo cuantificados a los tres meses del retratamiento de primera línea. Más del 85% de los fracasos presentan TB-MDR.

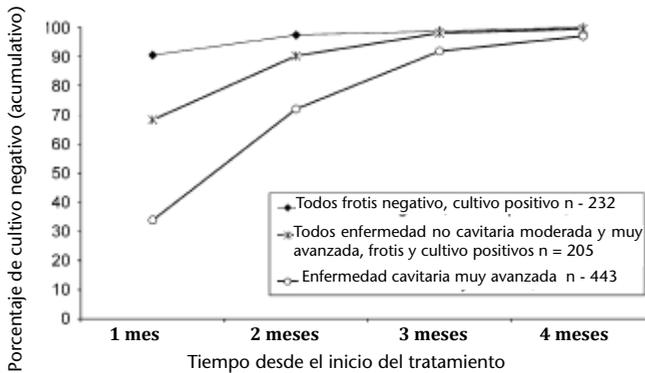
En principio, el cultivo es el mejor parámetro para el monitoreo del tratamiento, pero sus requerimientos son demasiado exigentes para ser usado de manera generalizada por los PNT. Además, con las muestras de esputo referidas, los resultados de estos especímenes usualmente paucibacilares se vuelven menos confiables y las demoras reducirían su utilidad.

Con medios sólidos y enfermedad sensible a medicamentos pero extensa, la conversión del cultivo precede, por lo general, a la conversión del esputo, tal como se muestra en la Figura 5.2. La demora en la conversión del cultivo ocurre cuando existe resistencia a los medicamentos, pero también al inicio de una enfermedad extensa, en cuyo caso es predecible una recaída sensible a medicamentos. Con una severa resistencia a medicamentos, el cultivo nunca se convertirá, a diferencia del frotis, o puede revertirse a positivo antes que el frotis. Sin embargo, si tomamos en cuenta la demora en la obtención de los resultados, esta ventaja puede no influir bajo condiciones de campo.



**Figura 5.1** Resultado del régimen de retratamiento estándar de primera línea basado en un frotis de BAAR cuantificado a los 3 meses. (Información proveniente de la cohorte de la Fundación Damien de Bangladesh, 1994–2007.)

Los mejores marcadores de laboratorio para el monitoreo del tratamiento no han sido aún identificados. Las técnicas moleculares no son actualmente recomendadas para este propósito, porque estas pruebas pueden continuar reportando resultados positivos por muchos meses con una evolución favorable mediante la amplificación del material genético de los bacilos muertos de TB. Se espera que haya aún más avances en este campo. Además, las técnicas de tinción vital parecen ofrecer buenos prospectos para el seguimiento del tratamiento, pese a que solo pueden diferenciar bacilos vivos de muertos, sin indicar la resistencia a los medicamentos.



**Figura 5.2** Conversión del cultivo en la tuberculosis pulmonar inicialmente con cultivo positivo, por tipo y gravedad de la enfermedad. (Datos obtenidos de la cohorte de la Fundación Damien de Bangladesh, 1994–2007.)

### Manifestaciones clínicas y radiográficas

La confianza en las manifestaciones clínicas y radiográficas tiene muchas limitaciones para el diagnóstico de los pacientes que se sospecha que tienen TB drogorresistente (TB-DR), porque no hay síntomas o hallazgos radiológicos que diferencien la TB sensible de la TB resistente. Además, el pronóstico y la respuesta al tratamiento no pueden ser decisivamente evaluados a través del examen radiográfico, puesto que la regresión de la lesión puede requerir de 3 a 9 meses. Aunque las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiográficos son muy sensibles para el análisis de los casos probables de TB, estos no son específicos, particularmente cuando se sospecha de la TB-DR. Para el seguimiento de los pacientes con TB, no existen síntomas específicos o hallazgos radiológicos que sugieran el fracaso debido a la resistencia de medicamentos, solo la falta de mejoría comparada con manifestaciones clínicas y radiográficas previas. Otras complicaciones que se asocian frecuentemente con la TB (bronquiectasia, infecciones respiratorias, etc.) podrían también ser responsables de esta falta de mejoría. Como tal, la falta de mejoría debe ser meramente vista como una sospecha de TB-DR y como respaldo a una solicitud de PS. Un diagnóstico de TB-DR basado en criterios clínicos y radiológicos nunca será aceptado, incluso si no hay mejora luego de varios meses de tratamiento.

## Referencias

- Al-Moamary MS, Black W, Bessuille E, Elwood RK, Vedal S. The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. *Chest* 1999; 116: 726–731.
- Bonnet M, Pardini M, Meacci F, Orru G, Yesilkaya H, Jarosz T, et al. Treatment of tuberculosis in a region with high drug resistance: outcomes, drug resistance amplification and re-infection. *PLoS ONE* 2011; 6(8): e23081. doi:10.1371/journal.pone.0023081
- Caminero JA. A tuberculosis guide for specialist physicians. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003.
- Cattamanchi A, Dantes RB, Metcalfe JZ, Jarlsberg LG, Grinsdale J, Kawamura LM, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-monoresistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 179–185.
- Chiang CY, Enarson DA, Yu MC, Bai KJ, Huang RM, Hsu CJ, et al. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28: 980–985.
- Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis. Treatment outcomes in six countries. *JAMA* 2000; 283: 2537–2545.
- 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. doi:10.1371/journal.pone.0006914.
- Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, Kim T, Rochester DF. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pretreatment and positive smears post-treatment. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 264–268.
- Kliiman K, Altraja A. Predictors of poor treatment outcome in multi- and extensively drug-resistant pulmonary TB. *Eur Respir J* 2009; 33: 1085–1094.
- Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423–430.

## Grupos de alto riesgo de contraer la tuberculosis resistente a medicamentos

Arnaud Trébucq

- 
- Detección de casos y priorización de las intervenciones
    - Clasificación del riesgo de TB-MDR por tipo de paciente
    - Otros factores de riesgo
    - Factores de riesgo para la TB-XDR
  - Fracasos, recaídas bacteriológicas, abandonos y los peligros de la pobre adherencia.
- 

*Para propósitos prácticos, la resistencia a medicamentos en los microorganismos de la TB puede dividirse en la resistencia en pacientes nunca tratados por TB o tratados por menos de 1 mes (pacientes nuevos) y la resistencia en pacientes que han sido previamente tratados por TB durante por lo menos 1 mes (pacientes tratados previamente). En los pacientes nuevos, la resistencia tiene lugar cuando un paciente desarrolla la TB luego de ser infectado por otro paciente que tiene microorganismos resistentes.*

*En pacientes previamente tratados, la resistencia se puede desarrollar durante el tratamiento previo debido a un tratamiento incorrecto. Los grupos de más alto riesgo para tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) son pacientes previamente tratados y, en orden jerárquico, los “fracasos de retratamiento con medicamentos de primera línea” y los “fracasos del tratamiento inicial”, seguidos de las “recaídas” y “casos de tratamiento después de abandono”. Poniendo énfasis en la importancia de un buen sistema de vigilancia para la medición del riesgo en estas subpoblaciones, el nivel de riesgo en cada categoría de pacientes varía ampliamente de un lugar a otro. Los pacientes con TB que están en contacto cercano con un caso ya conocido de MDR constituyen otro grupo importante de alto riesgo.*

*Los mecanismos de resistencia de la TB fueron revisados en el Capítulo 3. Las grandes poblaciones de microorganismos de TB siempre contienen algunos microorganismos que han mutado de manera espontánea hasta convertirse en resistentes a un medicamento. Por consiguiente, el tratamiento con un solo medicamento en un paciente con una gran población de microorganismos mata los microorganismos que son sensibles al medicamento, pero permite que aquellos que son espontáneamente resistentes al medicamento se multipliquen. Cuando los microorganismos en un paciente son resistentes a todos los medicamentos recibidos menos uno, el tratamiento tiene el mismo efecto que cuando se da únicamente un solo medicamento. La resistencia a los medicamentos llega a ser clínicamente importante cuando el paciente tiene la enfermedad causada por toda una población de microorganismos que son resistentes a los medicamentos esenciales para el tratamiento.*

## DetECCIÓN DE CASOS Y PRIORIZACIÓN DE LAS INTERVENCIONES

La resistencia siempre empieza como un problema creado por el hombre, puesto que es el resultado del tratamiento inadecuado en algún punto de la cadena de transmisión: error de prescripción, escasez de medicamentos antituberculosis específicos a nivel del centro de salud o toma incompleta y/o irregular de los medicamentos por parte del paciente. En pacientes nuevos, la resistencia tiene lugar cuando un paciente desarrolla la TB luego de haber sido infectado por otro paciente con microorganismos resistentes. En pacientes previamente tratados, la resistencia se puede desarrollar durante el tratamiento previo, por ejemplo, el tratamiento con un solo medicamento en pacientes con TB pulmonar con baciloscopia positiva (denominada algunas veces monoterapia), o la administración de medicamentos potentes a un paciente que hospeda microorganismos de TB que son resistentes a todos los medicamentos administrados menos uno. Para algunos pacientes, la resistencia inicial está presente desde el inicio pero, como la prueba de sensibilidad (PS) a medicamentos sistemática no es ni recomendada ni posible en la mayoría de escenarios, la sensibilidad inicial de la cepa del paciente es usualmente desconocida: la resistencia es descubierta cuando un paciente fracasa en el tratamiento o regresa para el retratamiento. Esta clasificación es interesante pues identifica fácilmente a los grupos de alto riesgo. Puesto que el régimen para los pacientes con TB-MDR debe ser diferente de aquellos regímenes para pacientes sin TB-MDR, es importante que sean identificados tan pronto como sea posible y que se les ofrezca el tratamiento que más probablemente esterilice de manera rápida su esputo (para evitar la diseminación) y garantice la curación definitiva. La identificación de poblaciones de alto riesgo de contraer tuberculosis resistente a medicamentos, especialmente TB-MDR, es un tema clave para la orientación de las investigaciones en entornos con recursos restringidos. (Tabla 6.1).

### Clasificación del riesgo de tuberculosis multidrogorresistente por tipo de paciente

Estudios realizados en todos los países han mostrado que los pacientes previamente tratados tiene un riesgo mucho más alto de hospedar bacilos MDR (o cualquier resistencia) que los pacientes nuevos. Sobre la base de la información consolidada procedente de diversos estudios realizados en todo el mundo, la prevalencia de la TB-MDR es <3% entre pacientes nuevos y >15% para pacientes previamente tratados. Los programas nacionales de tuberculosis (PNT) deben concentrar sus esfuerzos en los pacientes previamente tratados para detectar los casos de MDR.

### Pacientes previamente tratados

Cuando sea posible, cada paciente con TB identificado como previamente tratado debe realizarse una PS contra rifampicina (R) e isoniacida (H) tan pronto

como se realice el diagnóstico. Los pacientes que han sido previamente tratados para la TB de acuerdo con los criterios mencionados líneas arriba pueden dividirse en cuatro subcategorías:

**Tabla 6.1** Orden jerárquico de las poblaciones de alto riesgo de contraer tuberculosis multidrogorresistente.

- 
- 1 Fracasos en el retratamiento con DPL
  - 2 Pacientes nuevos de TB que viven en contacto con casos ya conocidos de TB-MDR
  - 3 Fracaso en el tratamiento con DPL para casos de TB nuevos
  - 4 Recaídas y pacientes con tratamiento después de abandono
- 

1. *El fracaso del tratamiento inicial* se refiere a un paciente que, mientras está en tratamiento por primera vez con un régimen que contiene R (Categoría 1), es baciloscópicamente positivo a los 5 meses o después durante el transcurso del tratamiento.
2. *El fracaso del retratamiento* se refiere a un paciente que, mientras está en un régimen de retratamiento con drogas (medicamentos) de primera línea (DPL, Categoría 2), es todavía baciloscópicamente positivo al final del régimen de retratamiento.
3. *La recaída* es aquel paciente que culminó un tratamiento o un paciente previamente tratado que fue declarado curado y que vuelve nuevamente a ser baciloscópicamente positivo.
4. *El tratamiento después del abandono* se refiere a un caso en el que un paciente que había estado en tratamiento por 1 mes o más regresa al servicio de salud con una baciloscopia positiva luego de haber interrumpido el tratamiento por 2 o más meses.

El grupo de más alto riesgo de MDR es el grupo de fracasos del retratamiento, con tasas de MDR que exceden frecuentemente el 85%. Cuando la regularidad en la toma de medicamentos del paciente se monitorea durante el régimen de retratamiento, el tratamiento de MDR puede, algunas veces, iniciarse antes de que los resultados de la PS estén disponibles. El segundo grupo de más alto riesgo es usualmente el grupo de fracasos del tratamiento inicial. Sin embargo, las tasas varían ampliamente de un país a otro, con un rango de 0% en Malawi a 22% en Benín, y tan alto como 88% en Perú. Estas variaciones están relacionadas con muchos factores: la calidad del tratamiento acortado directamente observado (DOTS, por sus siglas en inglés), las tasas iniciales de TB-MDR, las tasas iniciales de resistencia a H, ya sea que el régimen es intermitente o diario, la extensión de la enfermedad, etc. Típicamente, cuando la tasa inicial de TB-MDR es mayor, hay una tasa mayor de TB-MDR luego del fracaso del tratamiento. Sin embargo,

hay frecuentemente circunstancias en el campo que resultan en el fracaso operativo (baciloscopía positiva a los 5 meses o después) en pacientes completamente sensibles.

La prevalencia de MDR entre las recaídas y en pacientes que recibieron tratamiento después de abandono también varía enormemente de acuerdo con el entorno y las tasas son usualmente bastante similares, pero no siempre: 32% para las dos categorías de pacientes a partir de los datos acumulados de 10 países, con tasas respectivas de 13% y 19% en Taiwán y 4% y 12% en Benín. Debido a que el riesgo en cada categoría de pacientes varía ampliamente de un entorno a otro, es importante tener un buen sistema de vigilancia capaz de medir el nivel de riesgo en cada subpoblación.

### Pacientes nuevos

Salvo en Rusia, las repúblicas de la ex Unión Soviética y algunas partes de China, la tasa de MDR entre casos nuevos es baja, usualmente menor a 2%–3%. Sin embargo, los contactos familiares de los casos de TB-MDR merecen una atención particular. Los casos de TB activos entre los contactos no son tan comunes, pero estos individuos tienen un alto riesgo de tener bacilos MDR, con tasas de riesgo que usualmente exceden el 80%. Para un paciente con TB nuevo, se declara un fracaso luego de 5 meses de tratamiento. En algunos países, no obstante, los médicos se sienten más cómodos buscando la resistencia antes del quinto mes. El problema es el costo-efectividad de dichas estrategias, pues entre los pacientes que son todavía baciloscópicamente positivos a los 2-3 meses, se debe analizar mucho más esputo que al 5 mes para identificar un caso de MDR.

### Otros factores de riesgo

#### Virus de inmunodeficiencia humana

Existe poca información sobre la relación entre el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la TB drogorresistente a nivel poblacional. En los Estados Unidos y Europa, se ha reportado en diversos estudios una asociación entre el VIH y la TB-MDR, por lo general relacionada con una transmisión nosocomial. En el África subsahariana, donde la prevalencia de VIH es muy alta, esta asociación no ha sido documentada. Por otro lado, las dramáticas microepidemias nosocomiales pueden, algunas veces, tener lugar en instituciones de salud, y el control riguroso de las infecciones es clave para prevenir dichas epidemias. La resistencia solo a R (y no a H) es muy poco común; sin embargo, parece que la monorresistencia a R tiene lugar con mayor frecuencia en entornos con alta prevalencia de VIH.

#### Regímenes intermitentes

Aunque no hay pruebas claras al respecto, se sospecha que la existencia de un tratamiento intermitente (dos o tres veces por semana) en el desarrollo tanto de la resistencia a R como de bacilos MDR está probablemente relacionada con la

toma irregular de medicamentos en regímenes en los que cada dosis es importante. Esto probablemente tiene lugar cuando se prescribe un régimen intermitente para toda la duración del tratamiento, incluso en la fase intensiva.

### País de origen

En países con una baja prevalencia de TB, se recolecta la información concerniente al país de nacimiento como un indicador de la vigilancia de la TB. Además, en dichos países las tasas de TB son más altas para individuos no nativos que para nativos. Lo mismo es cierto para la TB-MDR en países con una baja prevalencia de TB en los que las tasas son más altas entre pacientes nacidos en el extranjero que entre los nativos, tal como se ve, por ejemplo, en Europa Occidental y los Estados Unidos.

### Otros factores

Algunas publicaciones informan un incremento del riesgo de TB-MDR en otras circunstancias, tales como en pacientes tratados en el sector privado, pacientes provenientes de países con una historia de falta de abastecimiento de medicamentos o de medicamentos de baja calidad, pacientes con otras comorbilidades que facilitan la malabsorción, etc. Si hubiera recursos disponibles, el cultivo y la PS de drogas (medicamentos) de primera línea (DPL) se deben llevar a cabo.

### Factores de riesgo para la tuberculosis extensamente drogorresistente

Muy pocos estudios sobre los factores de riesgo de la TB extensamente drogorresistente han sido publicados debido a que el número de casos es muy limitado hasta la fecha. El manejo insuficiente de los casos de TB-MDR juega claramente un rol principal en el desarrollo de la TB-XDR, y la duración acumulada del tratamiento previo con drogas (medicamentos) de segunda línea (DSL) se identifica como el principal factor de riesgo. La TB-XDR tiene lugar con mayor frecuencia en entornos donde las DSL están ampliamente disponibles, especialmente las fluoroquinolonas y los inyectables de segunda línea. Las tasas de mortalidad son bastante altas en pacientes infectados con VIH con una infección de TB nosocomial concomitante.

## **Fracasos, recaídas bacteriológicas, abandonos y los peligros de la pobre adherencia**

### Fracasos

Es de suma importancia que los PNT estén considerando designar como fracaso del tratamiento a todos los pacientes que se someten a un régimen que contiene R (Categoría 1) y que son baciloscópicamente positivos a los 5 meses o después durante el tratamiento. Nótese que esta es una definición operativa y no siempre significa que el organismo de un paciente es resistente a todos los medicamentos administrados. Específicamente, existen dos condiciones relativamente frecuentes en el campo que son altamente sensibles al fracaso: 1) condiciones de una

conversión muy tardía del esputo, usualmente debido a lesiones cavitarias extensas que requieren más de 5 meses para la conversión (estas serán positivas para frotis y cultivo y la *Mycobacterium tuberculosis* será completamente sensible); y 2) la situación frecuentemente común de bacilos muertos (estos serán positivos para frotis y se considerarán como fracasos de acuerdo con la mayoría de los PNT, pero serán negativos para cultivo). En muchos entornos, estas dos circunstancias pueden totalizar más de 50% de los fracasos, especialmente cuando las tasas iniciales de TB-MDR son bajas. Los fracasos pueden también ocurrir con bacilos que son totalmente sensibles a todos los medicamentos contra la TB, cuando los pacientes dejan el tratamiento muy pronto o no tienen una buena adherencia al mismo. Existen también casos en los que se evalúa el fracaso en pacientes infectados por una micobacteria diferente de la *M. tuberculosis*, la mayoría de los cuales son muy resistentes a las DPL y serán, por ende, baciloscópicamente positivas a los 5 meses.

Es de fundamental importancia considerar las diversas circunstancias descritas cuando se cita el fracaso del tratamiento, especialmente para pacientes que reciben un régimen que contiene R (Categoría 1) por primera vez. Por esta razón, estos fracasos deben ser sometidos a una PS molecular rápida. Dichas situaciones tienen lugar mucho menos frecuentemente en fracasos del retratamiento que recibieron DPL porque la mayoría había recibido dos regímenes con R, lo que, por consiguiente, incrementa la probabilidad de TB-MDR.

## Recaídas

Las recaídas pueden ser recaídas verdaderas o reinfecciones con un nuevo bacilo, que es la razón por la que algunas veces hablamos de “recurrencia” a diferencia de los casos de recaída. Una recaída verdadera significa que el mismo bacilo es la causa tanto de los episodios previos como de los nuevos de TB. Esto se debe a la persistencia de los bacilos con tasas muy bajas de crecimiento bacteriano o falta de crecimiento en absoluto (bacilos inactivos): si los bacilos no tienen actividad biológica alguna, los medicamentos contra la TB no pueden atacarlos. Por alguna razón desconocida, estos bacilos pueden volverse repentinamente activos nuevamente y multiplicarse. En este caso, el perfil de sensibilidad de los bacilos debe ser el mismo que la ocurrencia original si se prescribió y tomó el tratamiento apropiado. En el caso de la reinfección, el perfil de sensibilidad del bacilo puede ser diferente del perfil del primer episodio. Para distinguir entre la recaída y la reinfección, el genotipo de los bacilos de cada episodio debe ser comparado, lo que no es usualmente posible. Además, la distinción entre el fracaso y la recaída es algo arbitraria. Por ejemplo, se considera que los casos son fracasos si se encuentran bacilos en el esputo el día previo a la culminación del tratamiento, pero son clasificados como recaídas (o casos “recurrentes”) si se encuentran el día posterior. Las tasas de resistencia entre las recaídas tempranas son probablemente más cercanas a las tasas de fracaso que a los casos de recaída tardía.

## Abandonos y los peligros de la pobre adherencia

El TDO es clave para prevenir la selección de los bacilos resistentes a medicamentos. Incluso cuando los medicamentos contra la TB se combinan en una pastilla de dosis fija, la irregularidad en la toma de estas pastillas o el número de pastillas tomadas pueden llevar al desarrollo de la resistencia: cada medicamento tiene un mecanismo de acción diferente durante el periodo de inhibición o exterminio bacteriano, y durante el rebrote de la población bacilar. Por ende, garantizar la adherencia al tratamiento es clave para evitar la selección de los bacilos resistentes.

## Referencias

- Ait-Khaled N, Alarcon E, Armengol R, Bissell K, Boillot F, Caminero JA, et al. Management of tuberculosis. A guide to the essentials of good practice. 6th ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2010.
- Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 382–390.
- Gandhi N, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575–1580.
- Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 10–15.
- Sanders M, Van Deun A, Ntakirutimana D, Masabo J-P, Rukundo J, Rigouts L, et al. Rifampicin mono-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Bujumbura, Burundi: results of a drug resistance survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 178–183.
- Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multidrug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS ONE* 2009; 4(5): e5561. doi:10.1371/journal.pone.0005561
- Trebucq A, Anagonou S, Gninafon M, Lambregts K, Boulahbal F. Prevalence of primary and acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to antituberculosis drugs in Benin after 12 years of short-course chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 466–470.
- WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report no. 2: Prevalence and trends. WHO/CDS/TB/2000.278. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000
- World Health Organization. Multidrug- and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.



# Diagnóstico de laboratorio y monitoreo del tratamiento de la tuberculosis resistente a medicamentos

Armand Van Deun

- 
- Diagnóstico
    - Análisis de casos de sospecha de TB-MDR
    - Referencias y transporte de muestras
    - Identificación de organismos
    - Pruebas de sensibilidad a medicamentos.
  - Monitoreo del tratamiento
- 

*El presente capítulo empieza describiendo el diagnóstico de la resistencia a medicamentos con un énfasis en las estrategias apropiadas para países de bajos y medianos ingresos. No es viable realizar pruebas de sensibilidad (PS) a medicamentos para cada caso nuevo de TB; además, entre los casos de retratamiento, las prioridades se pueden haber establecido por razones de costo-efectividad, así como calidad y confiabilidad. La PS sistemática*

*en fracasos y recaídas después de un retratamiento de primera línea es la más costo-eficiente, pero el análisis por coloración vital puede ser necesario para mejorar la eficiencia en fracasos, particularmente en aquellos pacientes que tienen conversiones tardías en el primer tratamiento. La rifampicina (R), las fluoroquinolonas (FQ) y algunas veces también la isoniacida (H) y los inyectables de segunda línea (2LI, por su acrónimo en inglés) son los medicamentos principales que deben ser probados. La PS para otros medicamentos es menos confiable, no impacta claramente en el resultado del tratamiento estandarizado y debe ser realizada solo en pacientes con necesidad de un régimen individualizado, es decir, en aquellos de los que se sospecha que tienen TB extensamente drogorresistente (TB-XDR). El análisis de esputo se discute en términos del tipo de PS realizada. Esto es más fácil y seguro cuando se utilizan métodos moleculares, que son preferibles para el manejo efectivo de pacientes. Debido a que las micobacterias ambientales causan, por lo regular, confusión con la TB multidrogorresistente (TB-MDR), estas requieren ser siempre diferenciadas de la TB, y esto se logra mejor utilizando técnicas moleculares rápidas. Aunque la PS convencional y lenta que utiliza el medio Löwenstein-Jensen puede ser la más precisa, el manejo de la TB-MDR y TB-XDR depende de la PS rápida para los medicamentos principales con la subsecuente confirmación y posiblemente determinación del perfil de resistencia completo utilizando la PS lenta. Las fortalezas y debilidades de diversas técnicas de PS rápidas se describen brevemente, junto con los parámetros para determinar su selección. La segunda parte de este capítulo describe el monitoreo del tratamiento en mayor detalle. Otros lineamientos para la TB drogorresistente (TB-DR) ponen énfasis en la importancia del cultivo y la PS para el monitoreo del tratamiento. Describimos las limitaciones de este enfoque y sugerimos alternativas tales como la coloración vital o las técnicas moleculares. Por último, se describe varios patrones de respuesta al tratamiento y su interpretación.*

## Diagnóstico

La TB-DR puede tener lugar tanto en casos nuevos como en retratamiento, con cualquier tipo de TB (pulmonar o extrapulmonar, bacilosópicamente positiva o bacilosópicamente negativa). Sin embargo, es rara vez viable realizar la PS para todos y cada uno de los pacientes. Esto tampoco será aconsejable, dado el pobre valor predictivo de los resultados de las pruebas de sensibilidad cuando la resistencia es rara (o las pruebas no son altamente específicas), como es el caso de las drogas (medicamentos) de segunda línea (DSL) en la mayor parte del mundo.

Se debe notar que no toda la resistencia a medicamentos es igualmente importante. En regiones con pocos recursos, solo los tipos más serios de resistencia deben ser investigados, es decir, aquellos tipos que tienen un pobre pronóstico utilizando la terapia estándar con medicamentos de primera o segunda línea. Tal como se discute en el Capítulo 4, estos tipos de resistencia son la resistencia a R (TB-MDR) y a las FQ (TB-XDR). En algunos entornos o para algunos pacientes, la PS para H y 2LI es útil, pese a que estos medicamentos por sí solos no tienen un claro impacto en el resultado del tratamiento utilizando regímenes potentes. El primer paso será el análisis y diagnóstico de la TB-MDR, puesto que el análisis de la TB-XDR se prescribe mayormente solo entre casos de TB-MDR.

## Análisis de casos de sospecha de tuberculosis multidrogorresistente

Tal como se discute en el Capítulo 6, se requiere definiciones de sospecha apropiadas y algoritmos de las pruebas para la detección eficiente y precisa de la TB-MDR y TB-XDR. Solo los casos bacteriológicamente positivos pueden ser confirmados en el laboratorio, y las definiciones de sospecha del programa nacional de tuberculosis (PNT) tendrán usualmente un frotis de bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR) positivo al inicio. Si los recursos así lo permiten, todos los casos de retratamiento podrían tener una PS. Una mejora en la eficiencia es generalmente posible, lo que no solo implica ahorros sino también evita la sobrecarga en los laboratorios, mejorando así la calidad y confiabilidad. Sobre la base de la experiencia y los resultados publicados, no todos los tipos de retratamiento con frotis positivo son igualmente buenos para probar:

- En programas de tratamiento acortado directamente observado (DOTS, por sus siglas en inglés), los fracasos luego de un régimen de retratamiento de primera línea son 85%–90% TB-MDR.
- Las recaídas luego del mismo régimen de retratamiento pueden representar TB-MDR en cerca de 50% de los casos y una reinfección sensible a medicamentos en el otro 50%. Dependiendo del área, también puede haber muchas infecciones por otras micobacterias entre estos casos. Con una PS excelente, la monorresistencia a R y la MDR resistente a R de bajo nivel son también menos raras en este grupo (Fundación Damián de Bangladesh, datos inéditos).
- La prevalencia de TB-MDR entre los fracasos luego del primer tratamien-

to (Categoría 1) varía de manera considerable, dependiendo no solo de la calidad del programa de control de la TB sino también de la potencia del régimen, la prevalencia de la TB-MDR versus la TB extensa pero sensible a medicamentos entre los casos nuevos, la calidad de la microscopía / cultivo y la definición exacta de fracaso. En un entorno promedio, el rendimiento se estima en aproximadamente 50%, con bajas de 10% y altas posibles de 90%.

- Las recaídas luego de la Categoría 1 incluyen relativamente pocos casos de TB-MDR (cerca de 10% en escenarios con una TB-MDR primaria baja), y habrá incluso menos casos en el grupo de pacientes con tratamiento después de abandonar el primer tratamiento. Con la MDR primaria más prevalente, o una capacidad de análisis suficiente, las recaídas de la Categoría 1 pueden, no obstante, producir un buen número de casos pues constituyen la mayoría de los casos de retratamiento.
- El análisis de conversiones tardías mediante el frotis es usualmente decepcionante. Incluso más que los fracasos de la Categoría 1, estos frotis positivos pueden deberse a una excreción prolongada de bacilos muertos o, menos comúnmente, a bacilos viables sensibles a medicamentos, particularmente con una enfermedad extensa; los números de bacilos pueden ser pequeños, con pocos sobrevivientes luego del transporte y la descontaminación del esputo. Con los bacilos muertos, los métodos moleculares usualmente también fallan debido al material genético fragmentado. Salvo cuando la prevalencia de la TB-MDR es mayor (y siempre para casos de retratamiento), el análisis de todas las conversiones tardías de Categoría 1 debe intentarse solo una vez que los otros grupos están bien cubiertos y si continúa habiendo suficiente capacidad (laboratorio, tratamiento).
- Los contactos de TB-MDR tendrán también por lo general la TB-MDR cuando esta condición es ya prevalente y la transmisión ha estado en curso por cierto tiempo. Cuando la TB-MDR empieza a aparecer, casi todos los casos detectados son secundarios y solo unos pocos contactos tendrán TB-MDR porque habrán sido infectados antes que la cepa desarrolle la MDR.

La detección eficiente de la resistencia a medicamentos dependerá, por ende, en primer lugar y sobre todo de una buena microscopía de BAAR. En algunos entornos, esto crea problemas para la detección de la TB-MDR si los frotis para el monitoreo del tratamiento no son sinceramente examinados o reportados debido a la insistencia inadecuada en la conversión y los objetivos de curación. Incluso sin la resistencia a medicamentos y en buenos programas de DOTS, se puede esperar que aproximadamente 10% de los frotis de seguimiento de los casos inicialmente con baciloscopía positiva muestren BAAR. Esta proporción puede incluso llegar a 25% en 2 meses de tratamiento en algunos entornos. El

método Ziehl-Neelsen caliente o la microscopía de fluorescencia con LED son los preferidos como las técnicas de microscopía más sensibles, pese a que también son propensas a detectar con mayor frecuencia BAAR muertos. Esto puede explicarse por qué los cultivos (y las técnicas moleculares) usualmente fallan con muestras de conversiones tardías o fracasos de Categoría 1, pero no luego de la Categoría 2. Se puede entonces requerir mediciones para limitar las referencias innecesarias y la pérdida de recursos en los laboratorios de referencia:

- Las referencias a los 3 meses de tratamiento serán bastante más eficientes, mientras solo una fracción menor de aquellos positivos para BAAR a los 2 meses también será positiva a los 3 meses, independientemente de la extensión de la fase intensiva; el deterioro clínico con frotis positivos durante el tratamiento con una buena adherencia es siempre una excepción, que justifica la referencia en cualquier momento.
- El corte de frotis para la definición de fracaso o los casos sospechosos de TB-MDR en la Categoría 1 podría incrementarse diez veces más con respecto a aquel utilizado para el diagnóstico de casos nuevos o de recaídas. Por ejemplo, los escasos resultados tendrían que ser confirmados mediante un resultado positivo de un corte claro en otra muestra de esputo realizada 1 mes después. Sin embargo, esta práctica puede llevar fácilmente a una confusión o promover la tendencia a ocultar fracasos, y la eficiencia es menor porque los resultados, que no son insuficientes, pueden también deberse a los bacilos muertos.
- El análisis con la coloración vital utilizando diacetato de fluoresceína (FDA, por sus siglas en inglés) ha producido buenos resultados en el proyecto de TB-MDR de la Fundación Damián de Bangladesh. Esta técnica simple y de bajo riesgo requiere poco en cuestión de equipos y materiales y puede ser descentralizada a laboratorios de nivel intermedio. En entornos con TB-MDR primaria de bajo nivel y microscopía sensible, su valor predictivo negativo (es decir, excluyendo un cultivo positivo y, especialmente, excluyendo la TB-MDR) alcanza de manera rutinaria el 95%, con más de 85% de valor predictivo positivo. Los cultivos, que son más ineficaces, podrían entonces evitarse. Los pocos casos de TB-MDR no detectados y en buena condición pueden todavía detectarse durante el tratamiento de la Categoría 2.

## Referencias y transporte de muestras

La referencia de casos sospechosos con baciloscopia positiva más que el esputo puede justificarse para grupos de más alto riesgo si fuere necesario para el inicio del tratamiento (preparación del paciente, fase intensiva en el hospital, etc.) o con un análisis descentralizado (por ejemplo, coloración vital por FDA). Para los laboratorios, esto garantiza los especímenes mejores posibles sin la dependencia en el transporte de la cadena rápida o fría, y para los pacientes, esto puede reducir

de manera considerable los retrasos en el inicio del tratamiento causados usualmente por el transporte de especímenes / transmisión de resultados. El transporte rápido puede ser un problema cuando se tiene que alcanzar toda una población por un período de tiempo indefinido. Las posibles soluciones incluyen:

- Un descontaminante ligero / preservativo para el transporte, tal como el cloruro de cetilpiridinio (CPC, por sus siglas en inglés, al 1%), a condición de que los medios con huevo sean utilizados para el cultivo primario. La producción del cultivo continuará siendo satisfactoria luego de demoras de hasta 1 semana a temperatura ambiente o incluso 1 mes, siempre que la descontaminación breve con NaOH sea aplicada antes de la inoculación.
- La detección molecular de la resistencia, puesto que las muestras no tienen que ser viables para las pruebas. Por razones de seguridad, es preferible matar a los bacilos antes del transporte. Esto puede lograrse hirviendo el espécimen o utilizando desinfectantes micobactericidas, lo que puede ser más sencillo y dejar intacto el ADN bacilar. La adición de aproximadamente 0,5 ml (o 10 gotas) de esputo licuado a 1,5 ml de 95% de etanol en un criovial de 2 ml ha producido también buenos resultados.
- El cultivo primario descentralizado, utilizando métodos simples (por ejemplo, Kudoh modificado) con referencia de gradientes o cepas de cultivo crecidas. Este método requiere una infraestructura y equipos considerables y puede ser factible solo en países de medianos ingresos con una red de laboratorios para cultivos, pero PS más centralizadas. Sin embargo, los resultados de la PS de las cepas o gradientes de cultivo referidas se demorarán usualmente en comparación con la referencia del esputo pues el laboratorio de PS tendrá que establecer un subcultivo primero para analizar las cepas bajo las condiciones apropiadas (fase de crecimiento, libre de contaminación).

El transporte de muestras de esputo para el cultivo requiere recipientes fuertes desechables y sellados de manera hermética. Los más prácticos son los tubos cónicos de plástico estériles de 50 ml con tapas roscadas (tipo Falcon) utilizados para la descontaminación y centrifugación de especímenes. El laboratorio de referencia pone a disposición de todos los laboratorios de nivel intermedio o supervisores responsables de las referencias desde áreas específicas una pequeña cantidad de recipientes, que posiblemente contienen 5 ml de solución de cloruro de cetilpiridinio (CPC, por sus siglas en inglés). El material de empaque de un solo uso es preferible a recipientes más sofisticados que requieren ser devueltos o representan problemas para desecharlos. El reglamento de seguridad de transporte nacional debe cumplirse y, por lo general, no requiere un empaque especial para el transporte terrestre nacional de las muestras de esputo. Los tubos individuales se envuelven en una capa gruesa de papel absorbente y se colocan juntos en una bolsa de plástico resistente, sellada con calor o de alguna otra manera, y luego

se empaquen dentro de un material absorbente en una caja de cartón resistente a la intemperie. El transporte de cultivos crecidos en medio Löwenstein-Jensen requiere el retiro del agua del cultivo, ya que si no se hace esto, las gradientes pueden llegar completamente malogradas.

El esputo inactivado mediante prueba molecular no requiere precauciones de seguridad para su transporte. El reglamento de transporte aéreo para cultivos de TB requiere un empaque de seguridad especial, etiquetas de peligro claras y documentos de embarque adecuados, todo lo cual puede ser muy costoso. Si se envía cultivos crecidos, se debe usar un envase de vidrio pequeño y resistente sellado de manera hermética (por ejemplo, criovial). La experiencia ha demostrado que los cultivos crecidos enviados a los laboratorios de referencia están usualmente contaminados de manera parcial. Si se utiliza el medio de cultivo líquido para el embarque, la cepa de TB estará sobrecrecida y será imposible de recuperar. En lugar de ello, el crecimiento debe ser enviado en una o dos gotas de agua estéril en 0,5% de solución de CPC, o ambos. El esputo para cultivo debe ser preferiblemente recolectado antes de iniciar cualquier tratamiento o después de no más de 1 o 2 días desde que el paciente interrumpió el tratamiento, pues, de otra forma, los medicamentos pueden inhibir el crecimiento de bacilos “no completamente” resistentes. Un espécimen que es hallado microscópicamente positivo puede ser referido el mismo día.

## Identificación de organismos

Los BAAR en el esputo no son siempre *Mycobacterium tuberculosis*, pero en países de alta prevalencia de TB este es casi siempre el caso para pacientes nuevos. La confusión tiene lugar entre los casos sospechosos de MDR debido a la presencia de otras micobacterias. Esto se debe a que diversas especies que tienden a colonizar viejas lesiones de TB y convertirse en patógenos oportunistas son también resistentes a la mayoría de medicamentos contra la TB de primera y segunda línea. Si no son adecuadamente identificados, estos pacientes serán por lo general tratados como TB-MDR y pueden incluso ser considerados como TB-XDR cuando también fracasan en este tratamiento. La *M. tuberculosis* (complejo) debe, por ende, demostrarse antes de que se realice la PS o que se transmitan los resultados.

Esto es más fácil de hacer hoy en día utilizando la prueba inmunocromatográfica simple del antígeno MPT64 a partir de cultivos líquidos o sólidos o con el resultado de la detección de la TB proporcionado de manera simultánea con las pruebas moleculares comerciales de PS a la rifampicina (Genotype LPA, así como Xpert MTB/RIF). La morfología de las microcolonias (cordones serpenteantes) ha sido propuesta como una característica suficiente del complejo de *M. tuberculosis*, pero la experiencia demuestra que los errores son frecuentes cuando existe una mayor prevalencia de micobacteriosis no tuberculosa. Otra complicación surge del hecho de que estas otras micobacterias crecen usualmente poco en un medio sólido típico, pero mucho más en un medio líquido, particularmente en

el MGIT (Tubo Indicador de Crecimiento de Micobacterias).

Las otras micobacterias en cuestión provienen del entorno y pueden encontrarse en 10%–20% de los casos sospechosos de MDR en áreas con agua estancada contaminada, pero pueden estar ausentes en áreas desérticas secas. Es importante que estas presunciones no sean tratadas como TB-MDR, pese a que pueden mostrar una mejoría temporal con dicho tratamiento. Además, se debe recordar que la PS establecida para la TB puede producir resultados poco confiables con la micobacteria no tuberculosa (MNT). Es prudente, en general, no intentar algún tratamiento debido a la importancia usualmente poco clara de su aislamiento, las posibilidades exiguas de éxito del tratamiento costoso y tóxico, la falta de prioridad en salud pública y el alto riesgo de reinfección a partir del entorno.

Los PNT no deben considerar que dicho manejo es su responsabilidad, particularmente mientras la TB-MDR no está bajo control. El manejo apropiado de las MNT requiere conocimientos de expertos y recursos adicionales, de manera que la referencia de estos pacientes a médicos especialistas es en beneficio de estos. El laboratorio de referencia de TB puede proporcionar asistencia, por ejemplo con la identificación exacta de especies utilizando una prueba de sonda lineal u otra prueba de ensayo molecular específico para este propósito.

## Pruebas de sensibilidad a medicamentos

### Métodos y medicamentos a probar, confiabilidad de las pruebas

Los métodos de PS pueden dividirse en lentos vs. rápidos, convencionales (o basados en el crecimiento) vs. moleculares (detección de mutaciones de resistencia), y directos (se inician a partir del espécimen) vs. indirectos (se inician a partir de un subcultivo puro). Todas las técnicas moleculares son rápidas pero la PS indirecta nunca lo es, y la velocidad puede ser un criterio de suma importancia al clasificar los métodos para el manejo de la TB-MDR. Los métodos convencionales lentos son más confiables y perfectos para el monitoreo de la resistencia a medicamentos. El método de proporciones puede ser más frecuentemente utilizado, pero otras técnicas reconocidas (es decir, los métodos de concentración absoluta y de las proporciones para detectar la resistencia) producen resultados equivalentes. Para las cepas más difíciles, la técnica de concentración inhibitoria mínima y de inóculo fuerte del método de concentración absoluta puede proporcionar resultados más claros. Con estos métodos, los medios de agar tal como el Middlebrook 7H10 o 7H11 son más fáciles de preparar con una alta consistencia de la concentración de medicamentos (no se requiere añadir calor), pero son más costosos y requieren aditivos con una durabilidad corta, y el crecimiento de cepas difíciles disminuye, incluso cuando se utilizan con enriquecimiento de CO<sub>2</sub> según lo recomendado. El medio basado en huevo de Löwenstein-Jensen es el más económico, los ingredientes son estables y fáciles de obtener, y respalda el crecimiento de todas las cepas menos las excepcionalmente resistentes. Sin embargo, los engrosamientos por deshidratación deben ser muy bien controlados y uniformemente aplicados en todos los tubos. Se requiere de técnicas de PS rápi-

das para el diagnóstico y manejo eficientes de la TB-MDR aunque estas técnicas son sobre todo todavía menos precisas que los métodos convencionales lentos.

Solo las técnicas moleculares son verdaderamente rápidas, lo que produce resultados en solo unas pocas horas o días. Cuando el régimen estándar altamente eficiente, no muy tóxico y menos costoso es utilizado, solo el diagnóstico de la resistencia a R es necesario en un principio. Si el paciente es hospitalizado para la fase inicial del tratamiento, es altamente deseable excluir la TB-XDR tan pronto como sea posible, pero esto es más difícil. En la mayoría de entornos donde la TB-XDR es todavía muy rara, las pruebas rápidas para excluir la XDR son principalmente requeridas para los pacientes que han recibido previamente FQ y/o 2LI para el tratamiento de la TB. Se recomienda generalmente la confirmación sistemática por medio de la PS convencional lenta luego de que el paciente está en tratamiento por MDR.

Es cierto que, en muchos entornos, el tratamiento de la TB-MDR puede iniciarse sin tener prueba de resistencia a R para los fracasos de Categoría 2 (y posiblemente también para conversiones tardías de Categoría 2 que son positivas para FDA), un grupo de muy alta prevalencia. Es de suma importancia saber que esto no es universalmente cierto, probablemente debido a la observación descoordinada del tratamiento: se ha reportado que hasta 50% de estos casos tienen TB no MDR en algunos entornos. La infección o enfermedad con otras micobacterias es otra preocupación, tal como se discute líneas arriba. Por otro lado, el conocimiento de los regímenes de tratamiento previos puede dar algunas indicaciones sobre los medicamentos que todavía tienen la posibilidad de funcionar pues nunca fueron usados en el paciente. Las cepas resistentes pueden circular en la comunidad, mientras la resistencia cruzada con otros medicamentos también tiene lugar. La constitución de un régimen basado en medicamentos previamente administrados requerirá de buena información sobre los niveles de la resistencia primaria a medicamentos. Existe el riesgo de que los medicamentos valiosos no sean incluidos pues el fracaso o recaída puede ocurrir debido a la resistencia a los medicamentos predominantemente utilizados o debido a la no adherencia. Esto es incluso más cierto para los fracasos de la Categoría 1, que han sido recientemente añadidos por la OMS a las indicaciones clínicas y baciloscópicas que justifican la iniciación del tratamiento de la TB-MDR aún en ausencia de resultados de la PS.

La PS que cubre todos los medicamentos posibles puede requerirse para el tratamiento de la TB-XDR, casos previamente tratados con DSL y entornos con altos niveles de resistencia a las principales DSL. En la mayoría de entornos, no obstante, los resultados difícilmente modifican el manejo de un paciente en el primer tratamiento con DSL, y los requerimientos de la PS no deben, ciertamente, retrasar el manejo del paciente. Entre las drogas (medicamentos) de primera línea (DPL), solo la resistencia a R determina la elección entre el tratamiento con DPL y el tratamiento con DSL. La resistencia a H no tiene importancia, puesto

que los niveles de resistencia son usualmente lo suficientemente bajos para ser vencidos por las dosis típicas de medicamentos en el régimen acortado estándar de DSL recomendado en estos Lineamientos. Por otro lado, el resultado de la TB resistente a R / sensible a H luego del tratamiento con DPL no es bueno, está abarrotado de recaídas y, en el largo plazo, se espera el desarrollo de MDR o la muerte. La PS para estreptomycin (S) no es útil porque nunca es usada en el régimen recomendado y no hay virtualmente resistencia cruzada con medicamentos de 2LI. Las PS a pirazinamida (Z) y a etambutol (E) son difíciles de realizar de manera apropiada pues no hay un buen acuerdo entre los diferentes métodos y la resistencia tiene lugar con menos frecuencia gracias a la detección temprana. Debido a su increíble actividad esterilizadora, Z se incluye mejor en cualquier régimen de MDR sin la necesidad de realizar la PS.

La confiabilidad de la PS para ácido paraaminosalicílico (PAS), etionamida, cicloserina (Cs) y tioacetazona es baja y debe solo llevarse a cabo para orientar el tratamiento de los casos más difíciles pues los resultados pueden confundir más que ayudar. La PS para DSL (o clofazimina, Cf) es de uso limitado en entornos donde la resistencia a estos medicamentos es rara. Este es siempre el caso cuando no son usadas para tratar la TB a una escala mayor, es decir, en la mayoría de países de bajos ingresos. En dichas circunstancias, un resultado resistente será por lo general errado. Además, el régimen acortado estándar de DSL recomendado aquí utiliza solo las DSL más valiosas e, incluso con resultados correctos de la PS, un cambio a los medicamentos débiles y tóxicos restantes puede no mejorar los resultados. La excepción es la TB-XDR confirmada o el fracaso del régimen de MDR recomendado, pues esto requiere de un tratamiento individualizado con un número limitado de medicamentos todavía activos.

En tales casos difíciles, el rango de las pruebas realizadas debe cubrir tanto a la amikacina como a la capreomicina, aunque no necesariamente a la kanamicina, la más débil, debido a los patrones cambiantes de resistencia cruzada. También es útil realizar la PS para las FQ y posiblemente H utilizando un método de concentración absoluta (determinación de la concentración mínima inhibitoria (MIC, por sus siglas en inglés)). Existen niveles considerablemente diferentes de resistencia y la MIC de hasta 8 µg/ml de ofloxacina o 1 µg/ml de FQ de cuarta generación (moxifloxacina o gatifloxacina) todavía se superará utilizando estos poderosos medicamentos con una dosis mayor. Esto es más importante que el análisis de los medicamentos complementarios débiles tales como el PAS o Cs.

Por lo general, la PS para R es altamente confiable, más que para otros medicamentos, pero algunas cepas resistentes son muy difíciles de diagnosticar utilizando la PS basada en el crecimiento. La mayoría de las mutaciones en el gen *rpoB* que confieren esta resistencia tienen un costo de fitness (capacidad de una cepa de generar casos secundarios de TB), aunque es carente de importancia para las mutaciones más comunes y fáciles de analizar. Una pérdida de aptitud más importante que causa problemas de crecimiento se observa con un

amplio rango de otras mutaciones que son raras pero que pueden en conjunto conformar el 10%–20% de todas las cepas mutadas, particularmente después del primer tratamiento de TB. Regularmente, la PS rápida de rutina “no detectará” esta resistencia, y llama a estas cepas sensibles a R o sensibles a todos los medicamentos, mientras que el análisis cuidadoso puede mostrar que son resistentes a todas las DPL (o incluso a medicamentos utilizados en la TB-XDR). Han surgido dudas con respecto a la importancia clínica de algunas de estas mutaciones (por ejemplo, 511Pro, 516Tyr y 533Pro) debido a que su nivel de resistencia parece ser muy bajo. Sin embargo, utilizando un inóculo fuerte con la cepa en la fase de crecimiento exponencial, su MIC puede probar ser varias veces mayor que la concentración crítica que define la resistencia. Clínicamente, también causan el fracaso del tratamiento y, con mayor frecuencia, la recaída repetida luego de la curación aparente con una pobre prognosis final secundaria al incremento de la resistencia. Además, pese a la virulencia reducida, las cepas con estas mutaciones estuvieron en el momento de origen de la epidemia de TB-MDR y TB-XDR en KwaZulu-Natal en 2006. Especialmente con dichas cepas, la detección molecular de la resistencia a R (y probablemente también a FQ y medicamentos de 2LI) es más confiable que la PS convencional.

## Métodos rápidos de prueba de sensibilidad a medicamentos

### *Técnicas moleculares*

La técnica molecular de referencia (secuenciación del ADN) puede detectar mutaciones de ADN que resultan en una resistencia a cualquier medicamento. Sin embargo, los mecanismos moleculares de resistencia son bien conocidos solo para unos pocos medicamentos. Asimismo, la secuenciación del ADN es solo una opción para grandes laboratorios de referencia o en países industrializados. En la práctica, para países de bajos y medianos ingresos, los métodos actualmente disponibles pueden solo detectar de manera confiable la resistencia a R. Estos son los ensayos de sonda lineal (LPA, por sus siglas en inglés) y Xpert MTB/RIF (Xpert). Ambos pueden aplicarse al crecimiento de cultivos y usualmente funciona también para pruebas de esputo bacilosópicamente positivas. El LPA más ampliamente utilizado (pero no el Xpert) permite también la detección de la resistencia a H y los resultados informan acerca del gen involucrado, pero su sensibilidad es muy baja para ser usada en casos tempranos. El sistema Xpert simplifica la prueba molecular al integrar y automatizar completamente los tres procesos (preparación, amplificación y detección de muestras) necesarios para la prueba molecular basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PRC, por sus siglas en inglés) en tiempo real. Xpert falla menos seguido que el LPA con esputo bacilosópicamente negativo. Comparando la última generación de ambas pruebas para la detección de la resistencia a R, Xpert puede ser más sensible y no producir más falsos resultados resistentes a R. Ambas pruebas contienen una señal positiva que confirma la presencia del ADN de la M. tuberculosis, pero la diferenciación entre un fracaso parcial de la prueba y la presencia de MNT no es confiable.

Las técnicas moleculares son la mejor elección para el diagnóstico de TB-MDR, con la resistencia a R como su criterio. Tal como se describió líneas arriba en lo concerniente a las cepas que crecen pobremente con la técnica estándar de oro, la secuenciación de ADN del gen *rpoB*, puede ser más precisa que la PS a R fenotípica en el laboratorio promedio pues no detecta solo menos del 5% de la resistencia. Debido a las mutaciones o resistencia no cubierta sobre la base de mecanismos diferentes de las mutaciones puntuales del gen *rpoB*, la resistencia no detectada puede ser una proporción más alta con pruebas comerciales tales como el LPA y el Xpert. Con las versiones actuales de estas pruebas comerciales, la falsa resistencia es rara y se debe a la contaminación cruzada o a las mutaciones silentes.

La PS molecular tiene otras ventajas inclusive más importantes. Las formulaciones comerciales requieren mucho menos infraestructura y equipos que la mayoría de métodos de PS basados en el crecimiento, principalmente debido a que las técnicas son seguras y no requieren un laboratorio de contención de riesgo biológico o cabinas de seguridad difíciles de certificar. Para mejorar la seguridad, las muestras se pueden “matar” en las regiones periféricas antes de ser enviadas, tal como se describió líneas arriba, lo que significa que no se requiere un transporte de cadena rápida o fría. La técnica Xpert, en particular, es tan simple que puede ser fácilmente acondicionada e incluso descentralizada. El LPA tiene requerimientos considerablemente mayores en términos de infraestructura, equipos y personal calificado, pero su implementación no representa problemas serios para la puesta en funcionamiento incluso en países de bajos ingresos. Las principales objeciones a las técnicas moleculares son el costo relativamente alto (pero que está disminuyendo) y la sensibilidad a la temperatura de algunos equipos y suministros, aunque hasta el momento esto no ha demostrado ser un obstáculo importante cuando hay una buena selección de pacientes y medicamentos a ser probados, y en ausencia de la descentralización más allá del nivel de servicio intermedio. Los patrones del LPA caracterizados por la ausencia de bandas del tipo salvaje deben interpretarse como resistencia, incluso sin la aparición de una banda de mutación, siempre que las diversas bandas de control estén desarrolladas de manera suficiente. La presencia de MNT puede sospecharse en las tiras de LPA de MTBDRplus, pero la confirmación y la identificación de especies requieren la realización de un LPA diferente. Otro LPA, el MTBDRsl, es diseñado para detectar la resistencia a FQ, 2LI y E. El acuerdo reportado con la PS fenotípica ha sido pobre para E y no bastante satisfactorio para los otros medicamentos (70%–80% de sensibilidad a lo sumo). Por otro lado, hay incertidumbre sobre la relevancia clínica de parte de los resultados de la resistencia de la PS fenotípica para estos medicamentos. Hasta que esto se resuelva, estas técnicas pueden, por lo menos, ser utilizadas para confirmar (pero no excluir) de manera rápida la resistencia a las FQ y 2LI.

### *Métodos rápidos dependientes del crecimiento o metabolismo*

La Tabla 7.1 revisa los principales parámetros que caracterizan las técnicas de PS rápidas más aplicadas y usualmente aprobadas por la OMS. Es de notar que unas cuantas de estas pruebas no son recomendadas para la PS directa y pueden, por ende, no ser consideradas como verdaderamente rápidas. Este es el caso de las técnicas que dependen de la detección colorimétrica debido al riesgo de error que algunas veces se debe a la contaminación difícil de excluir (nitrato reductasa, ensayo en microplaca de la rezasurina (REMA, por sus siglas en inglés)). Con los métodos directos, las diferencias en la sensibilidad, especificidad y velocidad son mínimas. Sin embargo, pueden ser claras para las cepas más difíciles con mutaciones en *rpoB* que se discuten líneas arriba, que son detectadas de manera más confiable por Xpert y métodos con detección microscópica. Se debe dar más peso a otros parámetros cuando se determina la técnica más apropiada para un entorno determinado. Estos parámetros incluyen:

**Tabla 7.1** Principales parámetros que caracterizan las técnicas de PS rápidas más usualmente utilizadas (en el pasado reciente) y aprobadas por la OMS en la mayoría de casos

<i>Método</i>	<i>Precisión</i>	<i>Robustez</i>	<i>Facilidad</i>	<i>Riesgo</i>	<i>Requerimientos</i>	<i>Muestreo</i>	<i>Costo</i>
MGIT automatizado	Moderada	Buena	fácil	Moderado	Alto	No fácil	Muy alto
Nitrato Reductasa	Considerable	Buena	fácil	Moderado	Moderado	fácil	Bajo
REMA colorimétrica	Considerable	Moderada	fácil	Alto	Alto	No fácil	Bajo
Agar de capa fina	Buena	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	No fácil	Bajo
MODS	Buena	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	No fácil	Bajo
PS en lámina	Buena	Moderado	No fácil	Bajo	Bajo	No fácil	Bajo
LPA	Considerable	Moderado	Moderado	Bajo	Moderado	Muy fácil	Alto
Xpert MTB/RIF	Alta	Excelente	Muy Fácil	Bajo	Moderado	Muy fácil	Alto

- *Seguridad.* La técnica de REMA involucra la manipulación de placas incubadas con medio líquido fuera de una cabina de seguridad y, por ende, requiere prácticas de laboratorio de contención de alto nivel. Los métodos directos solo requieren una cabina de seguridad apropiadamente certificada, salvo para la PS en lámina. Esta técnica utiliza frotis en láminas de microscopía que son manipulados solo luego de ser sometidos al calor y de que los cultivos crecidos sean eliminados con el fenol de la coloración Ziehl-Neelsen, y puede, por ende, solo requerir una estación de trabajo ventilada (VWS, por sus siglas en inglés) con extracción de aire pero sin filtración HEPA. Las VWS también ofrecen suficiente protección para Xpert.

- *Aplicabilidad.* La PS en lámina (diapositiva) funciona solo a partir del esputo baciloscópicamente positivo y fallará, algunas veces, si hay escasas cantidades de BAAR. Las pruebas más rápidas tienen problemas con cepas resistentes a R pobremente crecidas; el uso de la MGIT automatizada indicará más comúnmente el fracaso de la prueba o la falsa sensibilidad.
- *Calificaciones y capacitación.* La buena capacitación y experiencia son indispensables para todas las técnicas basadas en la detección del crecimiento microscópico (agar de capa fina, observación microscópica de sensibilidad a medicamentos (MODS, por sus siglas en inglés) y PS en lámina). La PS en lámina está basada en la combinación de criterios de interpretación, lo que la hace incluso más difícil para los usuarios nuevos. Por el contrario, con el MGIT (y Xpert), la máquina hace la interpretación con tan poca experiencia requerida, pero no ofrece flexibilidad alguna para el análisis de cepas difíciles.
- *Muestreo.* Representa problemas con los métodos directos, particularmente aquellos que utilizan un medio líquido. El transporte de la cadena rápida o fría es necesario para restringir la contaminación. La PS descentralizada es posible pero solo con requerimientos de seguridad reducidos.
- *Estandarización.* La estandarización de inóculos es más difícil de lograr (para todos los métodos) directamente a partir del esputo, de manera que usualmente se requiere la repetición de ensayos. El análisis de MGIT automatizado rechaza el inóculo que es muy pesado; el uso de cepas de control es difícil con pruebas que dependen de la detección microscópica.

## Monitoreo del tratamiento

Las pruebas bacteriológicas para el monitoreo del tratamiento incluyen la microscopía y el cultivo. Hasta la fecha, las pruebas moleculares no han sido utilizadas para este propósito debido a la eliminación prolongada de material genético de bacilos muertos. Se están desarrollando técnicas que permitirán la amplificación del ADN a partir solo de bacilos viables. La OMS recomienda realizar cultivos frecuentes (preferentemente de manera mensual) para el monitoreo del tratamiento de la TB-MDR. Pese al éxito del tratamiento, los bacilos muertos y fragmentos de los mismos continúan siendo detectables por meses a través de la microscopía cuidadosa. Los problemas de interpretación surgen particularmente con técnicas más cuidadosas, regímenes de tratamiento más potentes y la enfermedad más avanzada al inicio del tratamiento. Nótese que este problema no tiene lugar en muchos entornos debido a la sensibilidad limitada de la microscopía en frotis de seguimiento caracterizados por pocas cantidades de bacilos que son dañados por el tratamiento y son difíciles de teñir.

El cultivo para el manejo del tratamiento no es ideal debido a la demora en la obtención de un resultado (negativo) y a las potentes demandas de infraestructura y logística para los cultivos de seguimiento confiables en los programas

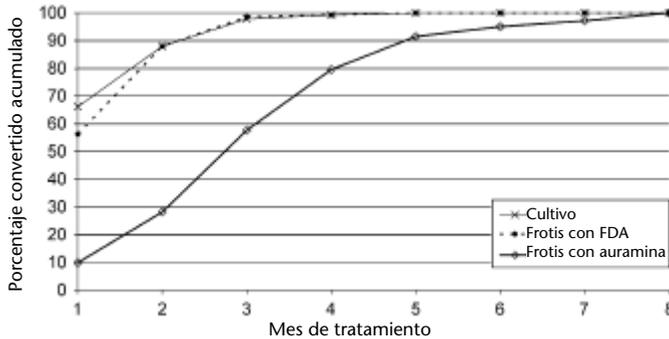
de control descentralizados. Los problemas de los cultivos contaminados o falsos negativos pueden contrarrestar la ganancia esperada en sensibilidad. Cf es secretada en el esputo y otros fluidos corporales e inhibirá el crecimiento en el cultivo salvo cuando se utiliza el medio con base de huevo para liar el medicamento. La contaminación cruzada puede ocurrir fácilmente con los cultivos, que conducen a falsos positivos y a una confusión acerca del verdadero fracaso y recaída. Los cultivos de MGIT son conocidos por ser los más sensibles y pueden continuar siendo positivos por largos períodos de tiempo durante el tratamiento. Debido a que el número de colonias es imposible de conocer, la interpretación de MGIT positivas tardías es más difícil, pero el tiempo necesario para obtener la positividad en el MGIT ha sido utilizado como un criterio para determinar el número de bacterias viables restantes. El conteo de colonias de cultivo sólido produce la misma información. Se puede observar un aumento de la resistencia debido a algunos bacilos restantes, pero puede ser una muestra no representativa de la cepa original, que finalmente desaparecerá (resistencia transitoria, Capítulo 4); sin embargo, se puede observar una resistencia amplificada adquirida. En esos casos, la evaluación clínica y las tendencias de los conteos de colonias de cultivos deben tomarse en cuenta para la interpretación. Además, los resultados de sensibilidad falsa se verán por lo general durante el tratamiento efectivo (es decir, cepas que se vuelven más difíciles de crecer y muestran su resistencia). Las pruebas moleculares ayudan en estos casos, siempre que el ADN no esté excesivamente dañado.

La coloración vital por FDA también ha sido utilizada para el monitoreo del tratamiento de la TB-MDR. Tal como se muestra en la Figura 7.1, la conversión del frotis y cultivo con FDA avanza cercanamente en paralelo en las cohortes de la Fundación Damián de Bangladesh, con cerca de 90% de pacientes que muestran resultados negativos luego de 2 meses.

En contraposición, la conversión en frotis de BAAR regulares (usualmente fluorescente de auramina) se demora de manera considerable, con solo cerca de 30% de conversión vista en el segundo mes y 90% en el quinto mes. Para pacientes individuales, la conversión en FDA versus cultivo difiere por lo general entre 1 o 2 meses y es de esperarse dadas las limitaciones de ambas técnicas con muestras paucibacilares.

Es muy raro que no ocurra conversión en cultivos y coloración vital. De hecho, con el régimen acortado de TB-MDR recomendado en estos Lineamientos, solo se esperaría que los casos de XDR o de no adherencia muestren una resistencia a FQ de alto nivel. Casi todos los fracasos aparecen como reversiones después de conversiones y, con un monitoreo mensual a trimestral, la positividad del frotis para fracasos tiene lugar casi simultáneamente con la positividad del cultivo. Los resultados positivos del frotis al momento de la reversión por lo general precederán al resultado del cultivo, y la coloración vital en combinación con la evaluación clínica puede orientar las necesidades de PS rápidas y el manejo del

paciente. El fracaso solo debe declararse luego de encontrar bacilos viables (cultivo positivo y/o FDA positivo) en especímenes sucesivos con deterioro clínico concomitante.



**Figura 7.1** Conversión en frotis con FDA y cultivo durante el tratamiento de la TB-MDR, cohorte de la Fundación Damián de Bangladesh, enero de 2010 a junio de 2011.

En algunos entornos puede surgir la confusión debido a la micobacteriosis no tuberculosa, es decir, en pacientes con un diagnóstico clínico de TB-MDR en quienes los bacilos nunca fueron aislados, o debido a un error de laboratorio en la identificación de especies. Los (escasos) frotis positivos persistentes o intermitentes (de auramina, pero también de coloración vital), posiblemente con un cultivo positivo ocasional, son por lo general encontrados durante el tratamiento de dichos pacientes.

Con los regímenes con DSL largos recomendados por la OMS, la conversión del frotis ha sido generalmente más rápida que la conversión del cultivo, y esta conversión se observa por lo general más tarde en el ejemplo del régimen acortado de Bangladesh. Esto puede indicar un menor poder esterilizador del régimen de la OMS, similar a lo que ha sido visto en el pasado con el uso de regímenes con DPL de largo plazo que no incluían R y Z en la fase intensiva.

En pacientes VIH negativos, la recaída es rara luego del régimen acortado contra la TB-MDR descrito en estos Lineamientos, pero la reinfección puede ser igual de frecuente en un entorno con alta prevalencia de TB. El momento de ocurrencia puede ser un indicador (la verdadera recaída ocurre más probablemente un año después de la curación, pero luego de ello la reinfección debe ser considerada primero). El fingerprinting de la PS puede ser utilizado cuando esté disponible, pero la PS se requiere principalmente para indicar si el episodio nuevo de TB se debe a una cepa MDR o incluso a una XDR.

Un frotis o cultivo positivo sin deterioro clínico encontrado entre diversas pruebas negativas no es especialmente raro durante el tratamiento o luego de él. Estos aislados positivos pueden deberse a la mala identificación o a otros errores

de laboratorio. Con los cultivos, la contaminación cruzada puede tener lugar más frecuentemente de lo pensado. La contaminación cruzada y la mala identificación pueden, en principio, excluirse al no mostrar identidad alguna con el fingerprinting de ADN en comparación con la cepa del pretratamiento. En la práctica, esto es difícil y retrasaría la obtención de resultados; la excreción aislada y tardía de bacilos originales es también posible. Es preferible repetir los estudios bacteriológicos en especímenes de esputo subsecuentes.

En resumen, los siguientes son los posibles escenarios con monitoreo bacteriológico:

- La conversión tanto en frotis como en cultivo dentro de unos pocos meses. La evolución favorable es todavía posible con frotis de BAAR que permanecen positivos por un tiempo mayor, pero con una cuantificación decreciente y buena condición clínica. La coloración vital por FDA será negativa al principio.
- La conversión tardía en cultivo (y frotis) tiene lugar con una resistencia inicial a FQ. La no conversión en frotis y cultivo es rara, lo que indica la presencia de TB-XDR: excluye la infección por otras micobacterias.
- La reversión a una positividad persistente durante el tratamiento luego de algunos meses de frotis y cultivos negativos. Dependiendo de la frecuencia del monitoreo y la calidad de las pruebas, el cultivo y/o esputo pueden volverse positivos.

La condición clínica y la coloración vital por FDA pueden ser usadas como indicadores tempranos de reversión de la enfermedad activa. La resistencia inicial o adquirida a los medicamentos principales (FQ), pero también el incumplimiento oculto, puede ser la causa.

- La reversión a una positividad persistente luego del tratamiento, usualmente en el frotis y cultivo en simultáneo y con recurrencia clínica. Esto se debe a la recaída o reinfección, que puede distinguirse mediante la comparación del fingerprinting de cepas previas al tratamiento y posteriores al tratamiento. El perfil de resistencia también es probable que sea diferente con la reinfección.
- Frotis positivo aislado o, frecuentemente, un cultivo positivo aislado durante el tratamiento o después del mismo. Esto puede deberse a la identificación incorrecta (al momento del muestreo o mal etiquetado de láminas o tubos en el laboratorio), cultivo contaminado de manera cruzada (no frotis) o, en casos raros, excreción aislada de bacilos viables a partir de una lesión residual. La toma de huellas y la condición clínica pueden ser decisivas en estos casos.

Para el monitoreo del tratamiento, la técnica más sensible aplicada a un espécimen no es necesariamente la más importante. Tanto la microscopía como el cultivo en muestras sucesivas (posiblemente con coloración vital por FDA como criterio) se requerirán usualmente para llegar a una interpretación correcta de los

resultados y la evolución clínica. Estos Lineamientos recomiendan que el monitoreo bacteriológico mediante frotis y cultivo de BAAR sea mensual durante la fase intensiva y cada dos a tres meses en la fase de continuación. Como mínimo, los frotis de BAAR ordinarios deben realizarse durante todo el tratamiento con la confirmación de la conversión del cultivo que documente el término de las fases intensiva y de continuación o en caso de reversión a frotis positivo.

## Referencias

- Badoum G, Saleri N, Dembele MS, Pinsi G, Boncounou K, Bonkounou V, et al. Failing a re-treatment regimen does not predict MDR/XDR tuberculosis: is 'blind' treatment dangerous? [Correspondence]. *Eur Respir J* 2011; 37: 1283–1284.
- Becerra MC, Freeman J, Bayona J, Shin SS, Kim JY, Furin JJ, et al. Using treatment failure under effective directly observed short-course chemotherapy programs to identify patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 108–114.
- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363: 1005–1015.
- Hamid Salim A, Aung KJM, Hossain MA, Van Deun A. Early and rapid microscopy-based diagnosis of true treatment failure and MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1248–1254.
- Huang WL, Chi TL, Wu MH, Jou R. Performance assessment of the GenoType MTBDRsltest and DNA sequencing for detection of second-line and ethambutol drug resistance among patients infected with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2502–2508.
- 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.
- Martin A, Panaiotov S, Portaels F, Hoffner S, Palomino JC, Angeby K. The nitrate reductase assay for the rapid detection of isoniazid and rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 56–64.
- Minion J, Leung E, Menzies D, Pai M. Microscopic-observation drug susceptibility and thin layer agar assays for the detection of drug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 688–698.
- Palomino JC, Martin A, Camacho M, Guerra H, Swings J, Portaels F. Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2720–2722.
- Van Deun A, Barrera L, Bastian I, Fattorini L, Hoffmann H, Kam KM, et al. *Mycobacterium tuberculosis* strains with highly discordant rifampin susceptibility test results. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3501–3506.

World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.

# Principios del tratamiento de la tuberculosis sensible y resistente a medicamentos

José A. Caminero

- 
- Introducción: revisión histórica breve de la quimioterapia anti-TB
  - Bases bacteriológicas para el tratamiento de la tuberculosis, incluyendo la TB-DR
    - Prevención de la resistencia: la necesidad de medicamentos combinados
    - La necesidad de tratamientos prolongados: análisis de poblaciones bacilares de M. tuberculosis
  - Medicamentos esenciales versus complementarios en las fases intensiva y de continuación
  - Fundamento lógico del régimen de tratamiento inicial ideal
    - Justificaciones para la adición de un cuarto medicamento en la fase inicial del tratamiento
    - Duración de la fase intensiva y la fase de continuación en el tratamiento inicial de la TB
    - Regímenes de tratamiento intermitentes
  - Fundamento lógico de un régimen ideal de tratamiento de TB-DR
    - Enfoque para el diagnóstico de un paciente sospechoso TB-DR; confiabilidad de la PS
    - Número de medicamentos necesarios para tratar a un paciente con TB-DR
    - Uso racional de medicamentos más efectivos contra la TB en un paciente con resistencia a medicamentos
    - Duración adecuada de la administración de medicamentos inyectables durante las fases de tratamiento inicial y de continuación
    - El rol de la cirugía en el tratamiento de pacientes con TB-DR
    - Enfoque sobre el régimen óptimo para la TB-DR: regímenes estandarizado vs. individualizado
    - Tratamiento de la tuberculosis no MDR monorresistente o polirresistente
  - Conclusiones
- 

*El tratamiento de la TB debe basarse en dos consideraciones bacteriológicas importantes: la combinación de medicamentos necesarios para evitar la selección de las resistencias y la necesidad de un tratamiento prolongado para garantizar que todas las bacterias en sus diversas fases de crecimiento metabólico sean efectivamente matadas. Para trabajar hacia una curación en la gran mayoría de pacientes afectados con tuberculosis, se debe utilizar un mínimo de cuatro medicamentos que no han sido previamente utilizados en el paciente o con posible sensibilidad. La duración del tratamiento dependerá de los medicamentos utilizados. Si se puede incluir la rifampicina (R), el tratamiento puede reducirse a 9 o incluso 6 meses si la pirazinamida (Z) es también utilizada. Si no es posible utilizar R, se recomienda un mínimo de 18 meses de tratamiento e incluso más en casos en los que no se puede utilizar la isoniacida (H). Trabajos recientes con pacientes con TB multidrogorresistente (TB-MDR) han tenido como resultado tasas de curación excelentes con un programa de tratamiento que dura 9 meses, muy probablemente debido a que las altas dosis de nuevas fluoroquinolonas (FQ) tienen una eficacia cercana a la de R. Todos los regímenes de tratamiento deben tener como centro por lo menos dos medicamentos muy activos responsables de matar y esterilizar a la Mycobacterium tuberculosis, y otros dos o más medicamentos complementarios que matan poco pero protegen a los medicamentos esenciales de manera que el bacilo no adquiera resistencia. La duración del tratamiento y las posibilidades de éxito dependen de estos medicamentos esenciales. Actualmente, los mejores medicamentos antituberculosos son R y H, y estos deben siempre ser el centro de los*

*planes de tratamiento iniciales. Si no es posible utilizar R o H o ambos, ya sea debido a la resistencia (TB-MDR) o a efectos secundarios adversos, el manejo de casos se vuelve excesivamente complicado. En este caso es necesario confiar no solo en tratamientos más prolongados sino también en otros medicamentos esenciales, entre los cuales solo las FQ y los inyectables de segunda línea (2LI, por su acrónimo en inglés) son relativamente confiables. Sin embargo, siempre hay una buena posibilidad de curación cuando las bases del tratamiento recomendado se cumplen y los medicamentos disponibles se introducen de manera racional, incluso si el patrón de resistencia es bastante amplio. El presente capítulo revisa las bases bacteriológicas del tratamiento de la TB en todas sus formas y discute las mejores decisiones que se deben tomar en el campo cuando la evidencia es escasa, especialmente para pacientes que son portadores de algún grado de TB drogorresistente (TB-DR).*

### **Introducción: revisión histórica breve de la quimioterapia antituberculosis**

La extensa historia de la batalla entre la especie humana y la *M. tuberculosis* empezó a cambiar radicalmente cuando Waksman y Schatz introdujeron en 1943 la estreptomycinina (S) y la utilizaron contra la TB humana en 1944. Este antibiótico garantizó la mejora clínica y radiológica, además de la conversión de la microscopía del frotis de esputo a negativo. Su único problema era la toxicidad (el medicamento administrado no estaba muy purificado en ese entonces), y el hecho de que, luego de 2–3 meses de tratamiento, una proporción significativa de pacientes con TB tenían una recaída y se habían vuelto resistentes a S. El desarrollo de la resistencia a medicamentos llegó a ser rápidamente un problema reconocible. Por ende, el principal problema para la S fue la aparición de cepas resistentes en pacientes que ya habían recibido terapia con S por algún tiempo, usualmente entre 2 y 3 meses.

También en 1944, se iniciaron las pruebas terapéuticas con ácido paraaminosalicílico (PAS). Este produjo efectos similares a la S, aunque con los mismos problemas de toxicidad y resistencia. Luego, en 1949, se descubrió que cuando se combinaba con S, el PAS retrasaba o evitaba la aparición de resistencia a S. Aun así, el hallazgo de un tratamiento que ofreciera eficacia, bajo costo, fácil administración y ningún efecto secundario continuaba siendo difícil de alcanzar. Una solución así de óptima fue ampliamente alcanzada con la introducción de la isoniácida (también conocida como hidracida del ácido isonicotínico), una sustancia que fue sintetizada por primera vez en 1912, pero no fue probada experimentalmente en TB hasta 1951. En vista de estas ventajas, H fue nombrada como el “medicamento milagroso” contra la TB e, incluso hoy, más de medio siglo después, ningún otro medicamento solo ha podido sobrepasarla en eficacia. No obstante, pronto se volvió evidente que H sola no podía resolver el problema de la TB, y las cepas resistentes al medicamento aparecieron rápidamente. Entonces, el tratamiento se reorientó hacia la dosis combinada de H con S y PAS en 1955. Este régimen quimioterapéutico combinado de larga duración se con-

virtió en el único tratamiento capaz de curar completamente la TB sin el miedo concurrente de la adquisición de resistencia a medicamentos. Los datos históricos relacionados todavía guían todos los tratamientos de TB, especialmente la asociación de medicamentos, para lo cual el propósito fundamental es evitar seleccionar las mutantes resistentes naturales que existen en todas las poblaciones de bacilos inoctrinos para cada uno de estos medicamentos. Un gran número de ensayos clínicos aleatorios han validado esta importante base bacteriológica. Los ensayos clínicos aleatorios proporcionan la mejor evidencia para la investigación del tratamiento de cualquier enfermedad. Basándonos en estos importantes descubrimientos, otros medicamentos antituberculosis fueron introducidos en 1960. Uno fue R, que, con su capacidad para matar a la M. tuberculosis en todas sus fases de crecimiento bajo condiciones metabólicas diferentes, redujo el tratamiento de TB de largo plazo a 9 meses.

Aunque se han incorporado otros medicamentos en el tratamiento de la TB (en particular las FQ), H y R siguen siendo los medicamentos antituberculosis más activos, y su método de uso no ha cambiado en los últimos 50 años. Del pequeño número de medicamentos disponibles contra la TB, solo H y R son altamente efectivos y, por ende, la curación de la tuberculosis en pacientes con resistencia a ambos antibióticos se vuelve mucho más difícil. El término TB-MDR aplica exclusivamente a pacientes con resistencia a por lo menos H y R, y refleja la importancia mundial y los desafíos que esta condición representa. No obstante, debe recordarse que la TB-MDR solo ha sido vista como un problema epidemiológico global muy recientemente (véase el Capítulo 2).

Cuando la TB-MDR se convirtió en una prioridad epidemiológica global, los expertos acordaron que el tratamiento debía ser tan estandarizado como fuere posible. Desafortunadamente, las diferencias entre los casos de TB-MDR son significativas. Como tal, los esfuerzos por aleatorizar los pacientes para los ensayos clínicos o agruparlos en escenarios homogéneos para aplicar y comparar estrategias diferentes han sido virtualmente inútiles. Por ende, no ha habido ensayos controlados que comparen los diversos regímenes de tratamiento o medicamentos; más aún, la presentación de informes anecdóticos se ha basado en el manejo de casos. La opinión de expertos, pese a no ser tan rigurosa como un ensayo clínico aleatorio o un estudio observacional formal, es abundante y ciertamente debe ser tomada seriamente en consideración cuando se discute estos problemas, teniendo en cuenta que la experiencia personal introduce obviamente sesgos incluso en la mejor de las situaciones.

Afortunadamente, el tratamiento de la TB sensible a medicamentos ha sido ampliamente estandarizado y se basa en ensayos y estudios clínicos aleatorios que tienen una evidencia sólida. Las bases que orientan el tratamiento de la TB sensible a medicamentos deben ser las mismas que para la TB-DR. Es, por ende, necesario revisar primero las bases que deben orientar el tratamiento de todas las TB antes de analizar los cambios en el tratamiento requerido por diferentes grados de resistencia a medicamentos.

## Bases bacteriológicas para el tratamiento de la tuberculosis, incluyendo la tuberculosis resistente a medicamentos

En la actualidad, es ampliamente aceptado que la farmacoterapia para la TB debe basarse en dos consideraciones bacteriológicas importantes: la asociación de medicamentos administrados de manera concomitante para evitar el desarrollo de resistencia y la necesidad de una quimioterapia prolongada para evitar la recaída en la enfermedad.

### Prevención de la resistencia: la necesidad de medicamentos combinados

Si el tratamiento se inició en un paciente con TB cavitaria utilizando solo un medicamento, el paciente experimenta una mejoría en los síntomas durante la primera fase, en la que la mayoría de bacilos son eliminados. Sin embargo, esta fase inicial es seguida de un segundo período en el que el tratamiento selecciona las bacterias resistentes, que en un período corto de tiempo se vuelven una población microbiana dominante (este es el fenómeno de “fall and rise” explicado en el Capítulo 3). Además, el medicamento en cuestión se ha vuelto inútil para dicho paciente por el resto de su vida pues la resistencia de la TB es cromosómica, definitiva e irreversible. De hecho, pese a que todos los bacilos presentes en una colonia provienen de una sola célula, las bacterias no muestran un comportamiento homogéneo contra los diversos medicamentos antituberculosis. Más allá de un cierto número de microorganismos, los mutantes naturales espontáneos surgen durante divisiones bacilares sucesivas que poseen una resistencia intrínseca a algunos de los medicamentos usados. Dichas mutaciones tiene lugar como eventos al azar, independientes del entorno pero cercanamente asociados con el número de bacilos, el tipo de medicación administrada y las concentraciones de los medicamentos. El número aproximado de bacilos requeridos para la aparición de un mutante natural resistente a cada uno de los medicamentos se muestra en la Tabla 8.1, mientras que la Tabla 8.2 expresa la carga bacilar calculada para cada uno de los diferentes tipos de lesión de TB. Así, en un cultivo de *M. tuberculosis* del tipo salvaje, la mutación natural espontánea da origen a una cepa resistente a H por cada  $10^5$ – $10^6$  bacilos. Esta mutación es independiente para cada medicamento utilizado porque hay diferentes dianas genéticas involucradas. La probabilidad de que la resistencia a dos medicamentos se desarrolle es, por consiguiente, igual al producto de sus tasas de mutación respectivas.

Todos los regímenes monoterapéuticos (reales u ocultos por una combinación con medicamentos cuya resistencia se ha establecido previamente o que ha demostrado ser ineficaz) conducen, por ende, de manera inevitable a un fracaso del tratamiento y al desarrollo de la resistencia. Cuando se administra dos o más medicamentos, el riesgo de resistencia es prácticamente cero, pues el peso y volumen requeridos para soportar la carga bacilar serían demasiado grandes para el cuerpo humano ( $10^{13}$  para H+R y  $10^{19}$

**Tabla 8.1** Número de bacilos requeridos para la aparición de un mutante resistente a diferentes medicamentos

Isoniacida	$1 \times 10^5 - 10^6$ bacilos
Rifampicina	$1 \times 10^7 - 10^8$ bacilos
Estreptomicina	$1 \times 10^5 - 10^6$ bacilos
Etambutol	$1 \times 10^5 - 10^6$ bacilos
Pirazinamida	$1 \times 10^2 - 10^4$ bacilos
Fluoroquinolona	$1 \times 10^5 - 10^6$ bacilos
Otros medicamentos	$1 \times 10^3 - 10^6$ bacilos

**Tabla 8.2** Poblaciones bacterianas estimadas en las diferentes lesiones de tuberculosis

Tuberculosis bacilosópicamente positiva	$10^7 - 10^9$ bacilos
Tuberculosis cavitaria	$10^7 - 10^9$ bacilos
Infiltración	$10^4 - 10^7$ bacilos
Nódulos	$10^4 - 10^6$ bacilos
Adenopatías	$10^4 - 10^6$ bacilos
Tuberculosis renal	$10^7 - 10^9$ bacilos
Tuberculosis extrapulmonar	$10^4 - 10^6$ bacilos

para H + R + etambutol (E)). Por lo tanto, si la *M. tuberculosis* es totalmente sensible a todos los medicamentos antituberculosis, solo dos medicamentos muy activos (H+R) podrían ser suficientes para curar prácticamente todos los casos de TB. Desafortunadamente, ya hay un número considerable de cepas de *M. tuberculosis* con resistencia a H en la comunidad. Este porcentaje puede exceder el 10% a nivel mundial, de manera que si todos aquellos que están enfermos de TB en el mundo recibieran solo H+R, solo R podría estar actuando el 10% de los casos, lo que indica un riesgo significativo de expansión de la resistencia a dicho medicamento. La adición de E a todos los planes iniciales es, por ende, sistemáticamente recomendada pues es un medicamento débil con poca capacidad de matar pero una extraordinaria habilidad de proteger a R si hubiera una resistencia inicial a H. En este caso, los planes incluyen un mínimo de tres medicamentos activos, a los que se puede añadir Z para acortar el tratamiento a 6 meses (debido a que Z puede funcionar en un medio acidificado). Por consiguiente, para cubrir el riesgo de transmisión de cepas resistentes a H o R de *M. tuberculosis* en la comunidad, incluyendo en los casos nuevos de TB, ahora las recomendaciones requieren de por lo menos cuatro medicamentos en la fase intensiva del tratamiento. La primera y más importante premisa para cualquier tratamiento de TB es la de asociar al menos cuatro medicamentos que no han sido previamente utilizados en el paciente o que tienen una probabilidad mayor de ser sensibles. La selección de los medicamentos ideales para cada paciente, sobre la base del mecanismo de acción y de la posible resistencia, se discute líneas abajo.

### La necesidad de tratamientos prolongados: análisis de poblaciones bacilares de *Mycobacterium tuberculosis*

La *M. tuberculosis* es preferentemente aeróbica y su crecimiento y actividad metabólica son proporcionales a la presión parcial de oxígeno circundante y pH. En este sentido, las condiciones ideales para las bacterias son un pH de 7,40 y una presión de oxígeno de 110–140 mmHg. Sobre la base de diversas características ambientales, cuatro modalidades de crecimiento bacteriano han sido establecidas que condicionan las bases para las asociaciones de medicamentos y

duraciones de tratamiento actualmente utilizadas. Estas poblaciones bacilares se describen como se indica a continuación.

### Activas metabólicamente y con crecimiento continuo demostrado

Esta población también es conocida como flora emergente y representa a la mayoría de bacilos, con una densidad poblacional de  $10^7$ – $10^9$ . Estas bacterias son fácilmente detectadas en el esputo de individuos infectados y se ubican dentro de las paredes de las cavitarias, donde la presión del oxígeno y las condiciones de pH son ideales para el crecimiento. Ubicadas de manera extracelular, estas bacterias son responsables del fracaso del tratamiento farmacológico y del desarrollo de la resistencia si no son homogéneamente eliminadas. Esta población es rápidamente exterminada mediante la actividad bactericida de H y menos rápidamente con S y R. La actividad bactericida puede ser evaluada mediante el porcentaje de conversión negativa de los cultivos al final del segundo mes de tratamiento. La actividad bactericida temprana (EBA, por sus siglas en inglés) se refiere a la capacidad del medicamento de matar a las bacterias en los primeros 2 días de terapia. La EBA es bastante importante pues los medicamentos que matan muchos bacilos en los primeros días de tratamiento reducen las posibilidades de que el paciente muera o que se transmita en la comunidad. La mejor EBA es vista con el uso de H, que, por supuesto, es problemático debido a que más de 10% de pacientes con TB a nivel mundial no pueden beneficiarse de las acciones de H debido a la resistencia.

Algunos autores consideran que la conversión negativa de los cultivos luego de 2 meses es una indicación de la capacidad bactericida del medicamento (véase explicación líneas abajo). Por lo tanto, los niveles de actividad bactericida de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la TB es de suma importancia cuando se tiene como objetivo matar tantos bacilos como sea posible en los primeros días y semanas de tratamiento, reduciendo así la infecciosidad y las posibilidades de que el paciente muera. El grado de actividad bactericida de todos los medicamentos antituberculosis con reconocida capacidad se muestra en la Tabla 8.3, junto con otros parámetros. Siempre se debe buscar el mayor número posible de medicamentos con actividad bactericida en la combinación farmacológica diseñada para el tratamiento individual. H y R tienen la mejor actividad bactericida total, seguidas de S entre los medicamentos de primera línea (DPL). Z tiene poca capacidad bactericida en un medio acidificado en células de división rápida en las paredes cavitarias, y E prácticamente carece de dicha actividad. Entre los medicamentos de segunda línea (DSL), solo las FQ (especialmente versiones de la nueva generación) y los inyectables tienen buena actividad bactericida, seguidos de las tioamidas. Otras DSL tienen prácticamente ninguna actividad bactericida, y solo el linezolid (Lzd) y posiblemente los carbapenemas pueden tener algo de actividad entre los medicamentos del Grupo 5 (Tabla 8.4). En cualquier caso, la actividad bactericida de cualquiera de estos medicamentos es inferior a H, y el mejor medicamento de todos también es inferior a R.

**Tabla 8.3** Quimioterapia en tuberculosis: actividad de los diferentes medicamentos antituberculosos.

<i>Actividad</i>	<i>Prevención de la resistencia</i>	<i>Actividad bactericida</i>	<i>Actividad esterilizadora</i>	<i>Toxicidad</i>
Alta	Rifampicina	Isoniacida	Rifampicina	PAS
	Isoniacida	Rifampicina	Pirazinamida	Etionamida
	Etambutol		¿Nuevas FQ?	Cicloserina Linezolid
Moderada	Inyectables	Inyectables	FQ	Inyectables
	FQ	FQ	Inyectables	Pirazinamida
	Etionamida	¿Linezolid?	Isoniacida	
	Cicloserina		¿Linezolid?	
	PAS			
	¿Linezolid?			
Baja	Pirazinamida	Etionamida	Isoniacida	Etambutol
		Pirazinamida		Rifampicina Isoniacida FQ

**Tabla 8.4** Categorización racional y secuencial de medicamentos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis.

	<i>Dosis diaria</i>
1 Medicamentos antituberculosis orales de primera línea (usar todos los medicamentos posibles)	
Isoniacida	5 mg/kg
Rifampicina	10 mg/kg
Etambutol	15 mg/kg
Pirazinamida	25-30 mg/kg
2 Fluoroquinolonas (usar solo una, porque comparten objetivos genéticos)	
Ofloxacina	15 mg/kg
Levofloxacina	15 mg/kg (750-1000 mg)
Moxifloxacina	7.5-10 mg/kg (400 mg)
3 Medicamentos antituberculosis inyectables (usar solo uno, porque tiene objetivos genéticos muy similares)	
Estreptomicina	15 mg/kg
Kanamicina	15 mg/kg
Amikacina	15 mg/kg
Capreomicina	15 mg/kg
4 Otros medicamentos antituberculosis de segunda línea menos efectivos (usar todos los medicamentos posibles si fuera necesario)	
Etionamida/protionamida	15 mg/kg
Cicloserina/terizidona	15 mg/kg
Ácido paraaminosalicílico	150 mg/kg
5 Otros medicamentos menos efectivos o medicamentos con experiencia clínica limitada (usar todos los medicamentos posibles si fuera necesario)	
Clofazimina	100 mg
Amoxicilina/clavulanato	875/125 mg/12 horas
Linezolid	600 mg
Imipenem	500-1000 mg/6 horas
Claritromicina	500 mg/12 horas
Dosis alta de isoniacida	10-15 mg/kg
Tioacetazona	150 mg

Fuente: Datos de Caminero et al.

### Bacilos en la fase de inhibición ácida

Estos bacilos son una población más pequeña de cerca de  $10^3$ – $10^5$ . Su crecimiento es inhibido por el medio acidificado contenido dentro de los fagolisosomas de los macrófagos ubicados intracelularmente o por el pH ácido presente en las zonas inflamatorias de la pared cavitaria. La deficiente oxigenación del entorno también inhibe el crecimiento. Debido a que estos bacilos carecen de actividad metabólica, es poco probable que estos sean eliminados por el medicamento administrado. Esta población bacilar en la fase de multiplicación esporádica constituye, por ende, una “flora bacteriana persistente”, la principal fuente de recaída de TB bacteriológica. El medicamento más activo contra esta particular población bacteriana es Z. La acción de H y R disminuye en prácticamente 50% cuando el pH del entorno cambia de 6,6 a 5,4, mientras que la actividad de Z se incrementa con la acidificación del entorno. La capacidad de los medicamentos de eliminar esta población bacilar y su multiplicación esporádica se denomina actividad esterilizadora, y puede cuantificarse por medio del número de recaídas que siguen al tratamiento. La capacidad esterilizadora de los medicamentos antituberculosis se muestra también en la Tabla 8.3. La capacidad esterilizadora de Z sobre estas poblaciones bacilares ha reducido la duración del tratamiento a 6 meses. En ausencia de Z, el tratamiento debe prolongarse hasta por lo menos 9 meses para R para poder matar a estos bacilos. Es posible que las nuevas FQ tengan también una capacidad esterilizadora en estos bacilos.

### Bacilos en la fase de multiplicación esporádica

Esta población comprende aproximadamente  $10^3$ – $10^5$  bacilos, usualmente ubicados en el caseum sólido donde el pH es neutro. Los bacilos experimentan largos períodos de inactividad con una actividad metabólica breve ocasional que dura solo horas. Como resultado de ello, la medicación administrada solo destruye las bacterias durante estos periodos metabólicos breves, que pueden no tener lugar nunca durante la terapia. Por otra parte, la actividad escasa y ocasional de estas bacterias evita que estas desarrollen resistencia. El medicamento de elección para eliminar esta población es R, principalmente debido al inicio rápido de su acción esterilizadora (15–20 minutos versus 24 horas para H). Esta población, junto con los bacilos en la fase de inhibición ácida, es responsable de las recaídas bacteriológicas luego de la conclusión de la terapia. Es probable que las FQ y los 2LI tengan ciertas capacidades esterilizadoras. También, las altas dosis de las nuevas FQ pueden muy bien tener una potente actividad esterilizadora, que podría explicar el éxito de los regímenes de tratamiento acortado contra la TB-MDR como el régimen de Bangladesh que se describe a continuación. La acción esterilizadora de las DSL restantes es prácticamente nula, al igual que la de E.

### Población persistente o totalmente inactiva

Debido a que estas bacterias carecen de actividad metabólica, el tratamiento farmacológico no puede destruirlas. Es probable que solo los mecanismos de defen-

sa del hospedero puedan ejercer alguna medida de control sobre esta población. Una hipótesis sugiere que estas bacterias se encuentran entre las poblaciones responsables de la recaída en pacientes con una inmunodeficiencia severa. Como resultado de ello, la segunda premisa principal del tratamiento de la TB en todas sus formas es administrar tratamientos muy prolongados para proporcionar a los medicamentos la capacidad de matar a la *M. tuberculosis* en sus diferentes fases de crecimiento y rangos de actividad metabólica. La duración del tratamiento dependerá de los medicamentos que se puedan asociar. Si R puede ser incluida, el tratamiento se reducirá a 9 meses, e incluso a 6 si Z también se incluye. Si R no puede ser usada, el tratamiento podrá necesitar tener una duración de por lo menos 18 meses, y tal vez incluso más tiempo si H no puede ser usada. Nótese que el trabajo reciente con pacientes con TB-MDR (régimen de Bangladesh) ha mostrado tasas de curación excelentes con un programa de tratamiento de 8 meses, probablemente porque las altas dosis de las nuevas FQ terminan jugando un rol similar a R.

### **Medicamentos esenciales versus complementarios en las fases intensiva y de continuación**

Una vez que se acuerda que el tratamiento de TB debe ser prolongado e incluir un mínimo de cuatro medicamentos, es necesario discutir cómo se requieren los cuatro medicamentos cuando la carga bacilar es bastante elevada. Esto tiene lugar cuando hay una alta probabilidad de seleccionar bacilos naturalmente resistentes (que existen en todas las poblaciones inocuas) si todos los cuatro medicamentos no están asociados. Cuando la carga bacilar se ha reducido significativamente, se requiere un número menor de medicamentos. Todos los programas de tratamiento deben tener en su centro a un mínimo de dos medicamentos muy activos responsables de matar y esterilizar a la *M. tuberculosis*, y dos o más medicamentos complementarios que matan poco pero son responsables de proteger a los medicamentos esenciales de manera que los bacilos no se vuelvan resistentes. Si fuere posible, los mismos medicamentos esenciales deben ser utilizados durante todo el tratamiento a menos que la toxicidad se vuelva un problema.

La probabilidad de curación depende de los medicamentos esenciales que pueden ser utilizados en un régimen dado, pero también de los medicamentos complementarios utilizados para proteger a los medicamentos esenciales de manera que puedan llevar a cabo sus importantes acciones. Por consiguiente, se debe diseñar planes con dos fases, una fase intensiva que incluya por lo menos cuatro medicamentos (dos esenciales y dos complementarios) y continuar hasta que la carga bacilar se haya reducido a un mínimo, y una fase de continuación, durante la cual los medicamentos complementarios pueden discontinuarse y que se prolonga hasta que la curación se garantice con un riesgo de recaída mínimo. El mejor indicador de que la carga bacilar ha sido reducida al mínimo y que

se debe hacer un cambio de la fase intensiva a la fase de continuación es cuando el frotis de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) se vuelve negativo. Pese a que algunos autores prefieren asociar la fase de transición con la conversión de cultivos, el hecho es que cuando el frotis de BAAR es negativo, la carga bacilar se reduce de manera suficiente para que los dos medicamentos potentes solos maten a los bacilos restantes. La fase de continuación dependerá, por ende, de la capacidad esterilizadora de los medicamentos esenciales utilizados hasta el final del tratamiento.

Sobre la base de la acción potencial de los medicamentos mencionados en la lista de la Tabla 8.3, los mejores medicamentos esenciales existentes son H y R, que deben, por lo tanto, ser administrados durante ambas fases del tratamiento de la TB en los casos iniciales. Otros medicamentos esenciales pueden ser las FQ, especialmente aquellas de nueva generación, y los inyectables, que deben ser recetados cuando H o R no pueden usarse. Las FQ pueden darse durante todo el tratamiento, pero los inyectables no, debido a la posible acumulación de toxicidad durante los meses de uso. Existe, por consiguiente, una tendencia a suspender los inyectables al final de la fase intensiva. Los medicamentos restantes pueden difícilmente ser usados como medicamentos esenciales, aunque las tioamidas y posiblemente Lzd podrían asumir este rol, aunque de manera menos potente, si no existen otras posibilidades.

### **Fundamento lógico del régimen de tratamiento inicial ideal**

Tal como se explicó líneas arriba, la combinación de H+R+Z constituye la base ideal para un régimen de tratamiento de TB para los primeros 2 meses de manejo, seguidos de H+R por otros cuatro meses. Este régimen de tratamiento ofrece una acción bactericida y esterilizadora potente con algunas recaídas (menos de 1%–2%) y pocos efectos secundarios. Z solo debe administrarse por 2 meses, porque luego de este período la gran mayoría de lesiones y células que se presentan en condiciones de pH ácido (las condiciones preferidas de acción para este medicamento) han desaparecido. La acción esterilizadora de Z es escasa o nula luego del segundo mes de tratamiento si R, con su potente acción esterilizadora, ha sido incluida en el régimen. Si un plan de tratamiento no incluye a R, ya sea debido a la probada resistencia o intolerancia, Z podría posiblemente continuar teniendo una acción esterilizadora por mucho más tiempo que los 2 meses iniciales. Esto explicaría por qué el comportamiento de Z era tremendamente útil cuando se administró por 18-24 meses antes del descubrimiento de R.

En resumen, en todos los casos de TB inicial donde la sensibilidad a todos los medicamentos en el régimen puede ser garantizada, el tratamiento ideal es 2 meses de H+R+Z, seguidos de 4 meses de H+R. Sin embargo, los factores determinantes importantes —microbiológicos (posible resistencia inicial a algunos de los medicamentos), operativos (imposibilidad de garantizar la supervisión de la administración) y económicos (algunos medicamentos son mucho más costosos

que otros)—hicieron que fuera necesario considerar diferentes variaciones del esquema de manejo teóricamente ideal.

## Justificaciones para la adición de un cuarto medicamento en la fase inicial del tratamiento

H y S han sido masivamente utilizadas a nivel mundial por décadas, desafortunadamente incluso en muchos casos con criterios deficientes (involucrando frecuentes monoterapias verdaderas u ocultas), lo que conlleva a tasas elevadas de resistencia a estos dos medicamentos en muchas partes del mundo. Esto es particularmente cierto para H, que continúa siendo esencial para el tratamiento inicial. En el caso de la resistencia inicial a H, y considerando la alta proporción de mutantes naturales resistentes a Z (Tabla 8.1), R permanece bastante solo para tratar a aquellos con poblaciones microbianas bastante grandes. Un cuarto medicamento debe, por ende, ser añadido al tratamiento inicial para proteger a R si el paciente ha sido contaminado por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a H. Por supuesto, los pacientes con BAAR positivo y presencia de cavernas a través de la radiografía de pulmones corren el mayor riesgo pues tienen cargas bacilares más altas y, por lo tanto, un número potencialmente mayor de mutantes resistentes a diferentes medicamentos. Pese a que los pacientes con lesiones menos extensas o con frotis de BAAR negativos no necesitarían en teoría este cuarto medicamento, la estandarización del manejo de pacientes exige que todos los pacientes lo reciban de manera que “todas las bases estén cubiertas”.

Una vez que la necesidad de añadir un cuarto medicamento en la primera fase del tratamiento de TB es aceptada, la elección puede centrarse en S o E. Se prefiere esta última por dos motivos importantes, uno bacteriológico y el otro operativo. Bacteriológicamente, S ha sido usada tan masivamente como H, y su tasa de resistencia inicial es también, por ende, alta en muchas partes del mundo. Debido a que el cuarto medicamento se administra para proporcionar protección contra el desarrollo de la resistencia, S debe ser rechazada en favor de E, para la cual se han descrito muy pocos casos de resistencia inicial. Desde un punto de vista operativo, S debe ser administrada por una enfermera vía inyecciones intramusculares. Esto complica la administración del tratamiento en la mayoría de niveles periféricos del cuidado de la salud (es decir, en áreas donde la persona responsable del tratamiento puede ser un trabajador de salud menos calificado o incluso alguien de fuera del campo de la salud, tal como un líder de la comunidad o un maestro). Asimismo, en áreas muy pobres donde las jeringas desechables no están disponibles, se debe tomar en cuenta el riesgo de transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

## Duración de la fase intensiva y la fase de continuación en el tratamiento inicial de tuberculosis

Con el tratamiento inicial anteriormente discutido (2 meses de H+R+Z+E, seguidos de 4 meses de H+R), la mayoría de pacientes serán curados con un mínimo

de efectos secundarios adversos. Sin embargo, este régimen ya tiene 30 años de edad, y aunque continua siendo efectivo, la resistencia alrededor del mundo ha cambiado notablemente durante este período. Esto puede plantear preguntas sobre la duración de las fases intensiva y de continuación.

Si hay frotis de BAAR negativos al final del segundo mes de tratamiento, la duración de la fase intensiva no debe modificarse pues el paciente con TB podría ser muy posiblemente sensible a todo el régimen de medicamentos administrado. En cualquier caso, la carga bacilar será tan baja que nada ocurrirá si se pasa a la fase de continuación. Sin embargo, si Z+E son sistemáticamente suspendidos cuando la fase intensiva termina, independientemente del resultado del frotis de BAAR, surgen las preguntas acerca del destino de más del 10% de pacientes que todavía tienen frotis positivos al final de la fase intensiva. Es posible que algunos pacientes tengan frotis de BAAR positivos debido a bacilos muertos no viables o bacilos totalmente sensibles (demora en la conversión). En ambos casos, no habría efectos. Otra causa de una presentación como esta puede ser los bacilos viables con resistencia inicial a H. Estos pacientes pueden tener con mayor probabilidad un frotis de BAAR positivo al final del segundo mes, porque este medicamento no ha podido actuar con su potente actividad bactericida temprana. Sin embargo, la causa de la presentación no sería conocida hasta que los resultados del cultivo estén disponibles, lo que puede tomar varias semanas. Es, por lo tanto, recomendable que se mantenga, para este grupo de pacientes con frotis de BAAR positivos al final de la fase intensiva, el mismo tratamiento con los cuatro medicamentos durante todo el período de tratamiento. Esto garantiza la protección de R en todos los pacientes con resistencia inicial a H, una condición que no es habitualmente conocida hasta diversas semanas o meses después de iniciado el tratamiento. Aunque esta estrategia puede ser controversial debido a que no hay estudios que traten este tema, la adición de E y Z (o por lo menos E) para estos pacientes es difícilmente desaconsejado porque R estará siempre protegida. Pese a que Z no sería necesaria en la fase de continuación para aquellos con baciloscopías positivas al final del segundo mes (E podría prolongarse para proteger a R), la mejor manera de facilitar el manejo sobre el terreno es 6 meses de H+R+Z+E.

Idealmente, una PS para H y R debe llevarse a cabo en pacientes que todavía tienen frotis de BAAR positivos al final del segundo mes del tratamiento inicial y se debe tomar una decisión cuando se reciban los resultados. Si el cultivo es negativo (lo que indica que el frotis de BAAR positivo se debe a bacilos muertos o no viables), o si es positivo pero los bacilos aislados son sensibles a H+R (lo que indica una demora en la conversión), se podría optar por suspender la fase intensiva y pasar a la fase de continuación con 4 meses de H+R. Para dichos pacientes, la información proporcionada por Xpert no sería válida pues solo trata la posible resistencia a R, mientras que el paciente puede ser sensible a R pero resistente a H. En este caso, corremos el mismo riesgo de amplificar la resistencia a R al pasar a la fase de continuación solo con H+R.

Aunque la fase de continuación con 4–6 meses de H+R es usualmente suficiente para curar a la mayoría de pacientes, diversas condiciones se han identificado en años recientes que pueden facilitar las recaídas si el tratamiento dura solo 6 meses. Esto ha sido visto de manera notable con la infección de VIH, donde es cada vez más ampliamente aceptado que para reducir la posibilidad de recaída, la fase de continuación debe consistir en por lo menos 8–9 meses de tratamiento con H+R (Capítulo 11). Otras condiciones, tales como la TB extensamente avanzada o cavitaria o la demora en la conversión del frotis y/o cultivo incluso en pacientes sensibles, parecen beneficiarse de las fases de continuación prolongadas. Los planes estandarizados deben ser siempre administrados bajo condiciones programadas controladas pero, en casos de demora en la conversión bacteriológica, puede ser mejor mantener la fase de continuación por un mínimo de 4 meses luego de la conversión del frotis.

### Regímenes de tratamiento intermitentes

A pesar de que el tratamiento diario es el escenario ideal para garantizar la efectividad máxima, numerosos ensayos han demostrado tener una eficacia similar con tratamientos intermitentes. Tal como se menciona líneas arriba, la *M. tuberculosis* se multiplica muy lentamente (aproximadamente una vez cada 14–24 horas), lo que permite la eficacia cuando el medicamento antituberculosis es administrado en una sola dosis diaria. Es sabido que una sola dosis de H inhibe el crecimiento bacteriano por varios días, lo que significa que es igualmente efectivo administrar o dos dosis semanales o una sola dosis diaria. Sin embargo, la eficacia disminuye cuando el intervalo entre dosis excede los 4 días. Con R y E, la inhibición del crecimiento también persiste por varios días, aunque el comportamiento bactericida de R hace que E sea mucho más efectiva. En cualquier caso, la eficacia de estos dos medicamentos es similar si es administrada diariamente o una vez por semana. Consideraciones similares aplican a Z, la que a un pH de 5,6 inhibe el crecimiento micobacteriano por 9 días luego de 24 horas de exposición bacteriana al medicamento. Estas circunstancias son aplicables a H, R, E y Z pero no a las FQ, etionamida (Eth) o tioacetazona (Th). Por lo tanto, si se recomiendan los regímenes con H, R, E y Z, la administración intermitente en la forma de dosis dos veces por semana puede ser usada con el mismo margen de seguridad terapéutica que una dosis diaria, siendo el único requerimiento que se incremente la cantidad de H, E y Z contenida en cada dosis. La dosis de R no debe incrementarse. Para lograr una eficacia satisfactoria, se requiere un mínimo de dos dosis por semana. Por consiguiente, los programas nacionales de tuberculosis (PNT) que recomiendan los regímenes intermitentes deben primero garantizar una estricta supervisión de la administración de medicamentos.

Algunos programas recomiendan que la administración sea tres veces por semana (incluso cuando se ha concluido que dos veces es suficiente) solo por motivos operativos, porque esta recomendación también aplica a la segunda fase

de terapia cuando la adherencia al tratamiento disminuye. No se debe esperar tener problema alguno si no se toma una sola dosis en el contexto del esquema de tratamiento de tres veces por semana, porque las administraciones dos veces por semana son efectivamente suficientes para garantizar la eficacia terapéutica. No obstante, si una dosis se deja de tomar en un esquema de tratamiento de dos veces por semana, el paciente recibirá en efecto solo una dosis semanal, lo que crea una situación peligrosa pues R puede inhibir el crecimiento micobacteriano por 3–4 días pero H lo hace por 7–8 días. Desde una perspectiva bacteriológica, una sola dosis semanal de estos dos medicamentos significa que el paciente está realmente recibiendo una monoterapia secuencial con H, con el riesgo de seleccionar a mutantes resistentes a H.

El uso de estos medicamentos en regímenes de tratamiento intermitentes hace que la administración supervisada sea más práctica (la supervisión solo se requiere dos veces por semana en lugar de una), la opción es mucho menos costosa (para R, el medicamento más costoso, no es necesario incrementar la dosis en cada administración) y la toxicidad es similar a la asociada con la dosis diaria. Además, se ha sugerido que las mayores concentraciones pico en sangre hacen que la selección de mutantes resistentes sea menos probable. Aunque los medicamentos podrían ser administrados de manera intermitente desde el inicio (pues la inhibición de crecimiento micobacteriano se alcanza desde la primera dosis), es normalmente aconsejado comenzar la terapia con una fase de administración diaria que dura 1–2 meses, porque la máxima acción bactericida tienen lugar en los primeros días de la quimioterapia. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la administración intermitente es efectiva desde el inicio, aunque los cuatro medicamentos se utilizan en la fase inicial en dichos casos.

Ha habido controversias recientemente sobre si estos tratamientos intermitentes causan más fracasos, recaídas o amplificación de la resistencia. A pesar de que la evidencia no es muy sólida, si los tratamientos intermitentes se inician al principio de la terapia, el resultado puede ser la aparición de más recaídas en grupos de pacientes específicos, tales como aquellos coinfectados con VIH, con presencia de cavernas a través de la radiografía de pulmones o con resistencia inicial a H. La probabilidad de que más fracasos y amplificaciones de resistencia tengan lugar en estos tres grupos de pacientes es un tanto más controversial, pero algunos ensayos han mostrado solo dichos resultados. La mejor manera de evitar estas ocurrencias desafortunadas es el tratamiento diario para todas las fases. Si esto no es posible en las condiciones del nivel de campo, la fase intensiva debe administrarse diariamente con el objetivo de pasar a la administración de tres veces por semana en la fase de continuación. Los pacientes infectados con VIH deben tener tratamientos diarios en ambas fases.

## Fundamento lógico de un régimen ideal de tratamiento de tuberculosis resistente a medicamentos

En la mayoría de casos, la TB-MDR resulta en un régimen de tratamiento y pronóstico completamente diferente. Los pacientes con cepas resistentes deben ser manejados de manera similar incluso cuando la cepa mantiene la sensibilidad a H. De hecho, la prognosis es muy similar cuando existe resistencia a R, con o sin TB-MDR. Tal vez la definición de la TB-MDR debe vincularse a la resistencia a R. En campo, más del 90% de la resistencia a R se vincula a la resistencia a H, y el número es incluso mayor en pacientes que ya han sido tratados. Esto no es cierto para la resistencia a H, que está vinculada a la resistencia a R en un pequeño porcentaje de pacientes que varía por región. Además, la resistencia a H, ya sea asociada con la resistencia a S o no, puede ser vencida con un tratamiento de 9 meses con R y una FQ como medicamentos esenciales durante todo el tratamiento. Los medicamentos complementarios podrían ser dos de Z, E o S, dependiendo del patrón de resistencia. Por otro lado, los pacientes con cepas resistentes a R pero sensibles a H deben ser manejados como pacientes con TB-MDR, quienes deben también recibir H agregada al tratamiento. Esto se debe a que algunos casos son TB-MDR auténticos (pues la prueba de sensibilidad a H es confiable, pero no lo suficiente), o debido a que incluso con una sensibilidad total a H (muy rara en el campo), el manejo es bastante similar, con una duración de tratamiento mínima de 18 meses.

En estos casos de TB-DR, aunque las mismas premisas que se discutieron líneas arriba deben ser cumplidas, es necesario asociar diversos medicamentos por un período de tratamiento prolongado y evaluar el número ideal de medicamentos, el uso más racional de los medicamentos disponibles, la duración óptima del tratamiento (fases intensiva y de continuación) y los beneficios que la cirugía puede ofrecer. En todos los casos, las evaluaciones y planes de tratamiento deben tratar los patrones de resistencia para pacientes individuales. Por último, el tratamiento debe ser lo más estandarizado posible para simplificar el manejo de estos casos complicados y reducir la posibilidad de errores en el tratamiento y el incremento de la resistencia a medicamentos. Cada uno de estos factores será analizado íntegramente.

## Enfoque para el diagnóstico de un paciente sospechoso de tuberculosis drogoresistente; confiabilidad de la prueba de sensibilidad a medicamentos.

En lo concerniente a la selección de medicamentos para pacientes con resistencia a medicamentos, los lineamientos de la Sociedad Torácica Americana (ATS, por sus siglas en inglés) publicados en 1966 afirmaban: “La selección de los agentes antituberculosis se basa en la historia de terapia previa y en los resultados de las pruebas confiables de sensibilidad a medicamentos”. En los 40 años que han transcurrido desde esta publicación, muy poco, o nada, de progreso se ha hecho en este tema. El principal predictor de resistencia a un medicamento en particu-

lar es la demostración de su uso previo en la monoterapia por más de 1 mes. La obtención de dicha información requiere una historia meticulosa y dirigida del uso de antibióticos en todos los pacientes sospechosos de TB-DR. Esto involucra una evaluación precisa de la dosis y combinación de medicamentos para establecer la secuencia precisa de introducción y retiro de medicamentos, que permite, entonces, la evaluación de las monoterapias reales u ocultas previamente recibidas por el paciente. Solo entonces puede uno predecir de manera precisa la resistencia a medicamentos particulares y evitar su inclusión en el plan de retratamiento. De manera sorprendente, si la historia de tratamiento es tomada de manera meticulosa, no solo puede prevenir errores que conduzcan al fracaso del tratamiento sino también dirigir al examinador hacia los medicamentos con posible eficacia, pese a su uso previo, si fueron prescritos en combinaciones sólidas y condujeron a conversiones de cultivos en el pasado. Por supuesto, la obtención de una historia de tratamiento precisa es, algunas veces, problemática pues depende de la capacidad de los pacientes de recordar qué medicamentos tomaron en el pasado y del acceso a las tarjetas de los pacientes para visualizar episodios de TB previos. Por esta razón, la historia debe ser obtenida por expertos en TB-MDR. Para facilitar la toma de historias para pacientes con TB-DR, lo ideal es el uso de un formulario con las preguntas adecuadas tal como el formulario que se observa en la Figura 8.1. Se debe llenar una hoja por paciente y por año. El análisis de todas las hojas de historia de un paciente proporcionará información relevante para la formulación del tratamiento, especialmente para aquellos que han tenido múltiples tratamientos con exposición a diversos medicamentos antituberculosis en el pasado.

Otro enfoque posible para determinar el patrón de resistencia es realizar la PS para las DPL y DSL. Este tema fue tratado a fondo en el Capítulo 7. Las pruebas de sensibilidad a medicamentos tienen diversas debilidades, incluyendo un problema con los resultados que se demoran usualmente más de 3 meses luego de la toma de muestras (cuando se lleva a cabo utilizando métodos convencionales en medio sólidos) y el fracaso debido al crecimiento insuficiente de cultivos. Además, es importante tener en cuenta que, aunque la correlación *in vitro* e *in vivo* de la PS es muy confiable para H y R, la confiabilidad es menor para otros medicamentos. La resistencia a medicamentos, tal como se detecta mediante el antibiograma, refleja la ineficacia de un medicamento en un medio de cultivo, pero la sensibilidad a medicamentos no necesariamente refleja la eficacia del medicamento dentro de un nuevo régimen. Incluso en países más ricos, donde hay múltiples métodos disponibles para realizar la PS para DSL, la interpretación de los resultados requiere de un análisis cuidadoso realizado por personal experimentado. Los estudios que tienen como objetivo estandarizar los resultados de la PS para DSL son escasos y han producido resultados inconsistentes, puesto que las concentraciones empleadas para cada medicamento y la definición de resistencia varían enormemente incluso entre los mejores laboratorios. Hoy en día, la PS para algunas DSL como la kanamicina (Km) y la ofloxacina/ciprofloxacina

Medicamento	Paciente											
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
H												
R												
Z												
E												
S												
Kn												
Ak												
Cm												
Ofl												
Lt												
Mx												
Eth/pth												
Pas												
Cs												
Cfz												
Lz												
*												
*												
Frotis												
Cultivo												
TPS****												
	Isoniacida	Rifampicina	Pirazinamida	Etambutol	Estreptom icina	Kanamicina	Amikacina	Capreomicina	Ofloxacina	Levofloxacina	Moxifloxa cina	Etionamida
	PAS	Cicloserina	Cicloserina	Linezolid	Otros							
	Frotis: Fecha y resultado			Cultivo: Fecha y resultado			PS: Fecha y resultado					

**Figura 8.1** Modelo de historia de medicamentos (obtenido de Caminero, A Tuberculosis Guide for Specialist Physicians (Una Guía de Tuberculosis para Médicos Especialistas), p. 208).

podría ser de gran ayuda luego de considerar la historia de medicamentos del paciente, pero no lo son los resultados de la PS para otras DSL.

Por consiguiente, el diagnóstico de la MDR debe basarse en la historia del paciente (fracaso de regímenes estándares, exposición a pacientes con TB-MDR, etc.) y en los resultados de la PS para H y R, para la cual la confiabilidad alcanza el 100%. Bajo las condiciones del PNT, la historia de medicamentos previamente empleados en el país y la vigilancia epidemiológica de la PS para H y R luego de los fracasos de los regímenes estándares deben ser consideradas. Por ejemplo, en un país donde la cicloserina (Cs) y el PAS nunca han sido usados, la sensibilidad a estos medicamentos se debe asumir para todos los pacientes. En todos los casos, la PS para FQ y 2LI debe realizarse si está disponible para pacientes con TB-MDR confirmada, pero los resultados deben ser considerados a la luz de la historia de medicamentos de un paciente individual.

### Número de medicamentos necesarios para tratar a un paciente con tuberculosis resistente a medicamentos

Uno de los problemas más controversiales relacionados con la TB-DR en años recientes involucra los mejores medicamentos para el tratamiento del paciente, principalmente debido a la ausencia de ensayos controlados que validan regíme-

nes específicos. Es, de hecho, casi imposible recolectar muestras de un número adecuado de pacientes con un patrón de resistencia similar para llevar a cabo ensayos clínicos que comparen regímenes con números diferentes de medicamentos y medicamentos diferentes. Además, la eficacia es disímil entre los medicamentos antituberculosis (Tabla 8.3), que pone énfasis en la necesidad de un diseño de régimen racional. Considerando la actividad básica de diversos medicamentos, se demuestra que es más efectivo prescribir un régimen con tres o cuatro medicamentos bactericidas que uno con cinco o seis agentes bacteriostáticos con una actividad débil. Por lo tanto, es muy importante clasificar de manera adecuada los medicamentos disponibles y asociarlos de manera razonada (Tabla 8.4). Este tema será discutido en el Capítulo 9.

Una revisión crítica integral de la literatura apunta a diversos buenos estudios del período previo a la rifampicina (también el período previo a las fluoroquinolonas) y muestra que el tratamiento con solo tres medicamentos puede garantizar resultados clínicos muy favorables en pacientes con resistencia a S, H y PAS. Estos pacientes eran muy similares a los casos de TB-XDR (TB extensamente drogorre-sistente) actuales porque ni la R ni las FQ estaban disponibles. Hubo momentos cuando estas cepas resistentes de *M. tuberculosis* eran totalmente sensibles a los medicamentos restantes, que, prácticamente hablando, no habían sido usados en el campo. Por consiguiente, podríamos concluir que en caso de que todos los medicamentos que iban a ser administrados eran totalmente sensibles, solo tres medicamentos podrían ser suficientes, aunque este no es el caso actual. Mientras tanto, otros estudios del período de R han demostrado tener buenos resultados con más de cuatro medicamentos. Muchos de estos estudios fueron realizados en entornos con tasas muy altas de TB-MDR, donde la mayoría de pacientes, incluyendo aquellos sin una historia de tratamiento previo, eran resistentes a muchos otros medicamentos aparte de H y R

Dado que un objetivo importante en la preparación de un conjunto de recomendaciones es garantizar que sean apropiadas para la mayoría de pacientes, se debe tomar en consideración los siguientes cuatro puntos: 1) El uso de tres DSL efectivas podría ser suficiente (mutantes resistentes naturales por medicamento  $> 1 \times 10^5$ ) desde un punto de vista bacteriológico. 2) En el campo, sin embargo, algunos medicamentos tienen por lo general una eficacia comprometida o una acción muy débil. 3) Por esta razón, bajo las condiciones del PNT, un régimen de DSL debe incluir por lo menos cuatro medicamentos. 4) Ocasionalmente, cuando diversos medicamentos exhiben una eficacia comprometida o una acción muy débil, la prescripción de más de cuatro medicamentos puede justificarse.

### Uso más racional de medicamentos efectivos contra la tuberculosis en un paciente con resistencia a medicamentos

Es muy importante tener en mente que no solo el número de medicamentos disponibles para controlar la TB es bastante limitado, sino que su eficacia también difiere y algunos muestran una resistencia cruzada. Sobre la base de su ac-

tividad, eficacia, vía de administración, tolerancia, disponibilidad y costo, los medicamentos antituberculosis pueden ser clasificados en cinco grupos tal como se muestra en la Tabla 8.4. Las diferentes dosis de estos medicamentos también se presentan en dicha tabla. Por lo menos cuatro medicamentos deben seleccionarse para diseñar un régimen, que empieza desde el Grupo 1 (DPL para administración oral) y pasa al siguiente grupo cuando no queda ningún medicamento adecuado en el grupo anterior. Se debe notar que solo un medicamento debe seleccionarse de los Grupos 2 (FQ) y 3 (2LI) debido a la resistencia cruzada total o parcial documentada dentro de cada grupo. También se debe poner énfasis en que todos los regímenes para pacientes con TB-DR deben incluir una FQ de nueva generación (alta dosis de levofloxacina o moxifloxacina), con la FQ que forma parte de los cuatro medicamentos nuevos que deben constituir el marco del tratamiento en casos de TB-MDR. Por el contrario, en casos en los que se sospecha o confirma que hay resistencia, tal como en la TB-XDR, se debe dar una FQ, pero no se debe confiar en dicho medicamento como uno de los cuatro medicamentos nuevos.

Todos los pacientes con TB-MDR necesitarán por lo menos dos medicamentos (más la FQ y 2LI) del Grupo 4. La mejor es la etionamida (Eth), y siempre debe ser incluida en los regímenes de pacientes con TB-MDR y TB-XDR cuando puede ser sensible. Otros medicamentos del Grupo 4 deben incluirse en el régimen de TB-MDR, preferiblemente la cicloserina (Cs). Si Eth o Cs no pueden ser usadas, el PAS puede ser considerado.

El Grupo 5 está compuesto de medicamentos para los cuales la acción antituberculosa no ha sido documentada en ensayos clínicos (salvo para Th). Su eficacia ha sido informada solo en modelos animales o en estudios in vitro. Estos agentes han sido designados como medicamentos de reserva (incluyendo Th) debido a su baja actividad y alta toxicidad, especialmente en pacientes con VIH. Este tema será tratado a fondo en el Capítulo 9, donde se revisará el rol que cada medicamento puede desempeñar en los pacientes con VIH.

Un medicamento que ha sido empleado para un paciente en un régimen que ha fracasado no debe contarse en el total de los cuatro medicamentos para el retratamiento, incluso cuando el resultado de la PS es alentador; aunque si la PS muestra sensibilidad al medicamento, este puede ser añadido para complementar el régimen de por lo menos cuatro medicamentos. Por último, se ha observado una tendencia en pro de la inclusión de Z en estos regímenes, pero es importante saber que normalmente se deja de dar antes de que aparezca la resistencia. A pesar de que este es un buen argumento para la sensibilidad a Z, la confirmación mediante la PS es muy difícil (ya que requiere una tecnología BACTEC radiométrica). Por ende, si se añade Z al régimen, no debe contarse como uno de los cuatro medicamentos esenciales.

## Duración adecuada de la administración de medicamentos inyectables durante las fases de tratamiento inicial y de continuación

Durante la fase inicial (FI) y la fase de continuación (FC), diversos cambios tienen lugar en la TB-DR en comparación con la TB sensible a medicamentos. Con esta última, la diferencia entre las dos fases está marcada por la falta de necesidad de continuar con los medicamentos complementarios (E+Z) cuando la carga bacilar se ha reducido al mínimo. Esto es lógico, y de esta manera los medicamentos esenciales pueden ser administrados durante todo el tratamiento. Con la TB-DR, la incapacidad de usar H+R significa que los medicamentos esenciales para el tratamiento deben ser las FQ (especialmente las FQ de nueva generación tales como la levofloxacina o la moxifloxacina) y los 2LI. En tales casos, estos dos medicamentos esenciales no pueden darse durante todo el tratamiento, debido a la toxicidad acumulada de los 2LI. Las FQ son la mejor opción (Tabla 8.3), y como son generalmente bien toleradas, se deben ciertamente mantener durante todo el tratamiento. Los 2LI pueden causar efectos secundarios adversos de manera más frecuente pues son usadas por un período de tiempo más largo. Debido a esto, y al hecho de que su capacidad esterilizadora es bastante reducida, se recomienda que sean suspendidos cuando la carga bacilar se ha reducido claramente. En otras palabras, en el tratamiento de la TB-DR, la principal diferencia entre la FI y la FC es la suspensión de los 2LI como medicamento esencial. En este caso, la FC debe incluir una FQ y otros medicamentos complementarios que protegerán a la FQ de manera que pueda hacer su trabajo y no sea seleccionada por los mutantes naturalmente resistentes.

Una vez que este tema es analizado, las decisiones deben centrarse en el tiempo ideal de administración de 2LI y, por ende, la duración de la FI. También falta evidencia convincente sobre este tema. No ha habido ensayos clínicos que comparen la eficacia de los regímenes con diferentes duraciones de administración de medicamentos parenterales en pacientes con cepas drogorresistentes de TB. En el período previo a la administración de la rifampicina, diversos estudios evaluaron regímenes que contienen un aminoglucósido, pero el tiempo de administración no fue estipulado.

Una revisión de los lineamientos principales revela cierta controversia. La OMS y La Unión recomiendan solo 2 meses de S en el régimen de retratamiento estándar con DPL (denominadas Categoría 2). Para la OMS, que publicó lineamientos específicos para el tratamiento de pacientes con TB-MDR en 1997, el período de administración parenteral se amplió a un mínimo de 3 meses o hasta la conversión del cultivo. Sin embargo, los lineamientos de la OMS de 2003, aunque mantenían la misma duración de la dosis para el medicamento parenteral en el régimen de Categoría 2, recomendaban la ampliación a un mínimo de 6 meses para este medicamento parenteral en pacientes crónicos. Además, los lineamientos de la OMS de 2006 y 2008 sugieren “por lo menos 6 meses y por lo menos 4 meses luego de que el paciente se vuelve frotis o cultivo negativo”.

Recomendaciones más recientes de la OMS, publicadas en el año 2011, incrementan la duración a un mínimo de 8 meses, un tiempo fijo que no toma para nada en cuenta la conversión bacteriológica, que debe ser la primera premisa para orientar el cambio de la FI a la FC. Esta recomendación controversial ha sido clasificada como temporal y es respaldada por evidencia de baja calidad. Como tal, cada país debe adaptar las recomendaciones a sus circunstancias y pacientes.

Los lineamientos de la ATS de 1994 y 2003 establecen que en ausencia de otra opción terapéutica, la dosis máxima acumulada de S que debe ser prescrita es 120 gramos, debido a sus efectos tóxicos. No se hace referencia alguna sobre los 2LI. En 1998, la Sociedad Torácica Británica (BTS, por sus siglas en inglés) recomendó el uso de cinco o más medicamentos para pacientes con TB-MDR e indicó que estas deben ser empleadas hasta que los cultivos se vuelvan negativos, luego de lo cual se debe continuar con tres medicamentos. A pesar de que es bastante probable que uno de los medicamentos de 2LI sea uno de los medicamentos retirados cuando los cultivos se vuelven negativos, esto no está específicamente mencionado. Las opiniones de los expertos son, por ende, contradictorias. Algunos tienden a recomendar una duración del tratamiento de entre 3 y 6 meses, mientras que otros sugieren un mínimo de 12 meses luego de que los cultivos se vuelven negativos, cuando la sensibilidad a solo cuatro medicamentos es probable o incluso durante toda la administración si el paciente presenta daño pulmonar extenso o un alto grado de resistencia.

Considerando que el sitio de acción del medicamento inyectable puede ser exclusivamente extracelular, uno podría esperar una baja eficacia cuando los cultivos se vuelven negativos. Sin embargo, los inyectables pueden tener también actividad intracelular. Si así fuera, este grupo de medicamento tendría mayor probabilidad de continuar siendo efectivo incluso después de la conversión del cultivo. Por esta razón, la recomendación sobre la duración de la administración de medicamentos inyectables debe decidirse con respecto a otros medicamentos del régimen, el estado bacteriológico del paciente y el monitoreo cercano de los efectos adversos. Si un régimen proporciona tres medicamentos efectivos de los Grupos 1, 2 y 4 (Tabla 8.4) luego de retirar el agente inyectable, este agente puede ser retirado de manera segura cuando el frotis y/o los cultivos se vuelven negativos. Por el contrario, cuando hay menos de tres medicamentos efectivos, o si cualquiera de ellos pertenece al Grupo 5, se debe tomar en consideración una administración más prolongada del agente inyectable, dependiendo de la eficacia de los medicamentos restantes, el estado bacteriológico del paciente y la presencia / ausencia de efectos indeseables.

Para resumir, en pacientes con TB-MDR o aquellos con TB-DR que tienen mucha probabilidad de ser sensibles a FQ, puede ser suficiente administrar el inyectable hasta que se confirme la conversión del frotis de BAAR, lo cual puede ser considerado cuando el paciente tiene dos frotis de BAAR consecutivos negativos en intervalos de 1 mes. Con una carga bacilar baja luego de la fase intensiva, la FQ puede ser suficiente, sin la necesidad de un inyectable, si está respaldada por

otro medicamento complementario. Uno puede concluir de manera indirecta que los pacientes que presentan frotis de BAAR negativos en una etapa temprana (a los primeros 2-3 meses de tratamiento) son muy posiblemente así porque la cepa de *M. tuberculosis* es sensible a las FQ e inyectables, y no debería haber ningún problema en suspender la FI con la confirmación de frotis de BAAR negativos. Esta recomendación fue seguida en el tratamiento exitoso de 9 meses del régimen de Bangladesh (acortado con DSL) para casos de TB-MDR que no habían recibido previamente DSL. El estudio mostró una curación sin recaída de cerca de 90% con un régimen que incluía solo 4 meses de Km o hasta la conversión del frotis. Esta es una recomendación lógica y muy práctica, puesto que se basa en los resultados de los frotis de BAAR, que son mucho más reproducibles en el campo que los cultivos. En términos de estandarización, 4 meses de FI podría ser una buena opción para pacientes con conversión temprana de frotis.

Por otro lado, para pacientes en quienes hay sospechas claras de que la cepa de *M. tuberculosis* podría ser resistente a FQ (ya sea con base en la historia de administración de FQ para TB o en los resultados de la PS), la administración del inyectable debe prolongarse hasta después de que los cultivos se hayan convertido en negativos pues sería el único medicamento esencial del régimen y el único que claramente incrementa las posibilidades de curación. Es también muy probable que estos pacientes se conviertan lentamente a negativo, dando un parámetro indirecto para evaluar la posible resistencia a las FQ. Por ende, todos los casos de TB-XDR deben recibir el inyectable por 6–12 meses luego de la conversión del cultivo. Debido a que esto involucra muchos meses de tratamiento, la administración tres veces por semana en lugar de 1 vez al día podría ser evaluada. Si las circunstancias así lo permiten, se debe considerar la administración intravenosa a través de catéteres por largo tiempo.

## El rol de la cirugía en el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente a medicamentos

La cirugía puede ser indicada en casos concretos para manejar las secuelas o complicaciones de la TB pulmonar. Para pacientes con TB extrapulmonar, la cirugía puede ser aceptable para obtener muestras para el estudio y tratar algunas situaciones tales como la pericarditis constrictiva, abscesos vertebrales que comprimen la médula espinal o abscesos superficiales y accesibles en casos de TB osteoarticular. Nótese que en la TB pulmonar, la cirugía no debe ser considerada una opción viable de terapia, en vista del excelente rendimiento de los tratamientos farmacológicos.

Una revisión histórica del tratamiento de la TB durante la primera mitad del siglo veinte muestra que la cirugía jugó un rol importante. La reducción de la carga bacilar alcanzada mediante los diferentes procedimientos quirúrgicos en la etapa previa a la farmacoterapia producía una tasa de curación mayor que aquella producida por la evolución natural de la enfermedad. No obstante, la cirugía no erradica totalmente los bacilos de las lesiones e involucra una alta tasa de

morbilidad y mortalidad. Con el descubrimiento de medicamentos antituberculosis efectivos, la indicación de cirugía fue progresivamente abandonada y había desaparecido virtualmente del manejo de casos en los años 1970. La pregunta emergía entonces nuevamente en el caso de pacientes con TB-MDR/TB-XDR y resistencia a otros múltiples medicamentos, cuando prácticamente ningún régimen de farmacoterapia disponible garantizaba la curación. Bajo estas circunstancias, muchos pacientes enfrentan hoy en día situaciones muy similares a aquellas presentes en la era previa a la farmacoterapia.

Pese a la ausencia de ensayos aleatorios que evalúan el rol de la cirugía en el tratamiento de pacientes con TB-MDR, virtualmente todos los lineamientos disponibles y recomendaciones específicas sobre el tema mencionan la cirugía, aunque se le asigna solo un rol secundario. La cirugía debe considerarse para tratar la TB-DR solo en pacientes que cumplen con las siguientes tres condiciones: 1) una lesión bastante localizada, 2) una reserva respiratoria adecuada, y 3) una falta de medicamentos disponibles suficientes para diseñar un régimen lo suficientemente potente para garantizar la curación.

Los defensores más fuertes del tratamiento quirúrgico recomiendan programar la cirugía al momento de la menor carga bacilar posible, preferiblemente luego de que los frotis de esputo y los cultivos se han vuelto negativos, y sugieren continuar un régimen de farmacoterapia predeterminado de 18 a 24 meses. Sería útil evaluar el resultado clínico de estos pacientes con cultivos negativos si se continúa con la quimioterapia sin cirugía, considerando que el tratamiento farmacológico ha demostrado tener eficacia en la conversión del esputo y teniendo en mente que la carga bacilar ya es mucho menor. Se debe tener en cuenta que la cirugía realizada en estos pacientes, incluso por los cirujanos más experimentados, tiene altas tasas de morbilidad y mortalidad.

Por consiguiente, la cirugía debe solo considerarse para el manejo de la TB-MDR/TB-XDR en pacientes que cumplen con las tres condiciones mencionadas líneas arriba y debe ser realizada solo por cirujanos experimentados con el respaldo de unidades de cuidado postoperatorio eficientes. Dichos escenarios están disponibles mayormente en países desarrollados. Por supuesto, la cirugía puede ser indicada más a menudo en pacientes con TB-XDR en entornos donde la tercera condición —una falta de medicamentos disponibles suficientes— es vista con mayor frecuencia.

### Enfoque sobre el régimen óptimo para la tuberculosis resistente a medicamentos: regímenes estandarizado vs. individualizado

Los lineamientos de las sociedades científicas en países ricos con recursos han defendido siempre el manejo individualizado de casos. Con base en estas experiencias con una abundancia de recursos, diversos autores han publicado importantes recomendaciones basadas en criterios individualizados para la selección del mejor régimen posible para cada paciente. Los principales principios de la individualización incluyen la elección del tratamiento de acuerdo con los resul-

tados de la PS y el desarrollo de regímenes terapéuticos agresivos en entornos que permiten el seguimiento cercano por profesionales expertos. Estudios publicados han reportado la eficacia de esta estrategia. Este es, no obstante, un enfoque muy costoso que es difícil de implementar en la mayoría de países con recursos económicos moderados a bajos, que desafortunadamente soportan la mayor carga de TB-MDR. Como muchos países han usado raramente las DSL durante los últimos años, uno podría esperar la presencia de microorganismos sensibles a la mayoría de DSL. Por esta razón, las recomendaciones específicas de la OMS para el tratamiento de la TB-MDR de 1997 favorecían el uso de tratamientos estandarizados en muchas circunstancias. Los tratamientos estándares para estos pacientes facilitan el manejo, disminuyen el número de médicos especialistas requeridos y reducen el costo total del tratamiento en un factor de cinco a diez. En vista de estas ventajas, diversos autores han defendido el manejo estándar, pero solo bajo condiciones específicas. Es de suma importancia saber que la eficacia de esta estrategia ha sido confirmada por informes presentados en la literatura.

Para ayudar a solucionar esta controversia y simplificar el manejo de estos casos, las posibles fuentes pueden condensarse en tres categorías: 1) TB-MDR inicial en pacientes sin una historia de haber recibido medicamentos antituberculosis (o duración de menos de 1 mes), 2) casos de TB-MDR que solo han recibido DPL en el pasado, y 3) casos de TB-MDR que han recibido DPL y DSL en el pasado. Las diversas posibilidades de manejo para estos pacientes se discutirán por separado para cada categoría.

### **Tuberculosis multidrogorresistente inicial en pacientes sin una historia de tratamiento antituberculosis previo**

Aunque existe cierta controversia, la mayoría de estudios han mostrado una alta tasa de incidencia de TB-MDR en pacientes que habían tenido contacto previo con casos conocidos de TB-MDR. En estos casos, es prudente recomendar que los contactos de casos de TB-DR sean tratados con los mismos regímenes que los casos índices. Si el caso índice no es conocido, estos casos de TB-MDR inicial deben recibir el plan estandarizado para el país (con DSL). En ambos casos, el plan puede ser modificado una vez que los resultados de la PS se completen.

### **Casos de tuberculosis multidrogorresistente que han recibido solo drogas (medicamentos) de primera línea en el pasado**

Incluso en países con abundantes recursos, estos pacientes podrían ser tratados con regímenes de DSL estandarizados pues la mayoría será sensible a todas las DSL. Tal como se muestra en la Tabla 8.4, el régimen para estos pacientes podría incluir una nueva FQ (alta dosis de levofloxacina o moxifloxacina), un medicamento de 2LI que no sea S y otros dos medicamentos del Grupo 4 (preferentemente Eth y Cs, dada su tolerancia y eficacia). Z debe ser añadida pues algunas veces conserva la sensibilidad y porque la PS para este medicamento no es confiable. E puede ser considerada si la PS muestra sensibilidad, incluso si ha sido

usada en el pasado, dada su baja toxicidad y costo. Este régimen estándar cumple con todos los requerimientos previamente establecidos y evadirá el gran peligro de los tratamientos improvisados y problemas inherentes a la interpretación de resultados de la PS para DSL. Por consiguiente, el régimen estandarizado diseñado para beneficiar a todos los pacientes con TB-MDR que no han recibido DSL en el pasado incluiría una fase intensiva con una FQ nueva (altas dosis de levofloxacina o moxifloxacina), un 2LI (capreomicina (Cm), Km o amikacina (Am)), una tioamida (Eth o protionamida (Pto)), un cuarto medicamento nuevo y Z. Esta fase intensiva que comprende cuatro medicamentos nuevos y Z debe mantenerse hasta que se confirme la conversión del frotis (dos frotis consecutivos con intervalos de 1 mes). Otros programas pueden elegir que la FI continúe hasta algunos meses luego de la conversión del cultivo u optar por duraciones fijas que no toman en cuenta el estado bacteriológico del paciente, incluso si esto no es aconsejable. Por el contrario, la FC deben incluir todos estos medicamentos salvo el inyectable y debe mantenerse por un mínimo de 12-18 meses luego de la conversión del cultivo, un tiempo más que suficiente para garantizar la curación.

El plan anteriormente discutido ha sido usado en todo el mundo durante los últimos 10 años. El problema con este régimen estandarizado, que la gran mayoría de países están mal utilizando este tratamiento, que es muy largo, costoso y tóxico, y tiene claramente un potencial significativo de abandono del tratamiento. Sobre todo, el abandono del tratamiento disminuye las posibilidades de éxito, que apenas exceden el 60% en el campo. Esta es la razón por la que se requieren regímenes mucho más cortos, más económicos y mejor tolerados. En cuanto a esto, los estudios de Bangladesh, en los que un régimen de solo 9 meses con DSL ha alcanzado tasas de curación sin recaída que llegan a 90%, son alentadores. Este régimen prometedor de 9 meses incluye una FI de 4 meses (o hasta la conversión del frotis) con altas dosis de gatifloxacina, altas dosis de H, Km, Pto, clofazimina (Cf), E y Z, y una FC de 5 meses con altas dosis de gatifloxacina, Cf, E y Z. Este régimen, que cumple con todas las recomendaciones básicas para el diseño del régimen contra la TB-DR descrito en este capítulo, parece presagiar un buen futuro para pacientes con TB-MDR que no han tomado DSL anteriormente, pero debe ser probado en otras regiones del mundo. Estos Lineamientos respaldan abiertamente a este régimen. Por supuesto, dichos tratamientos estandarizados no son indicados para los portadores de cepas de TB-XDR de M. tuberculosis.

### Casos de tuberculosis multidrogorresistentes que han recibido drogas (medicamentos) de primera y segunda línea en el pasado

El manejo de estos pacientes representa un problema sumamente difícil pues han sufrido, usualmente, de una secuencia desafortunadamente larga de errores terapéuticos con múltiples regímenes y medicamentos administrados, que son frecuentemente difíciles de verificar. La única solución en estos casos es el manejo individualizado basado en las premisas presentadas en el presente documento. Sin embargo, ciertas situaciones pueden requerir regímenes estandarizados. Este

es el caso en muchos países donde solo una o dos DSL son comercialmente disponibles, como por ejemplo países de medianos y bajos ingresos donde la Km y las FQ son solo medicamentos de reserva. Siguiendo la secuencia lógica descrita anteriormente (Tabla 8.4), un régimen que incluye Cm del Grupo 3 y los tres medicamentos del Grupo 4 (Eth, Cs y PAS) podría ser recomendado, además, por supuesto, de una FQ nueva. Muchas otras regiones y países dependen solo de Km y Am como medicamentos de reserva.

Dicho tratamiento individualizado debe siempre ofrecerse a pacientes con cepas de TB-XDR. Además, es muy difícil encontrar cuatro medicamentos nuevos de los Grupos 1–4 (Tabla 8.4) para la mayoría de estos casos, lo que significa que es frecuentemente necesario añadir medicamentos del Grupo 5 (incluso si existe una escasa experiencia en TB para estos medicamentos), y posiblemente otros medicamentos con probabilidad de resistencia a los regímenes de estos casos complejos. Estos medicamentos serán ampliamente revisados en el Capítulo 9. Todos estos pacientes deben recibir una FQ nueva que no han recibido previamente o a la que se sabe que la cepa es resistente, y un 2LI que no ha sido previamente administrado. Esta recomendación se basa en el hecho de que, pese a la existencia de una alta tasa de resistencia cruzada entre todas las FQ y entre todos los 2LI, esta resistencia cruzada no es absoluta. Estas deben, por ende, ser dadas en caso que la cepa no sea totalmente resistente (por supuesto sin contarlas entre los cuatro medicamentos que forman el marco de tratamiento). Muchos de estos pacientes van a tener que tomar seis o siete, o incluso ocho o nueve, medicamentos con la esperanza de que todas ofrezcan algo para lograr la posible curación.

Estos son regímenes muy costosos y tiene muchos efectos secundarios adversos, algunos de los cuales son muy serios y deben ser tratados de manera agresiva desde el inicio. En este momento, representan el desafío clínico más importante en el tratamiento de la TB, junto con la recientemente descrita TB-TDR, un término que, pese a no ser oficialmente aceptada, incluiría aquellos pacientes con TB que son resistentes a todos los medicamentos de los Grupos 1–4 (Tabla 8.4). En estos casos, es claramente necesario recurrir a numerosos medicamentos del Grupo 5 (Tabla 8.4) para intentar la curación. Estos pacientes pueden tener la posibilidad de curación si hay buenos recursos para acceder a todos los medicamentos del Grupo 5 y si el manejo clínico es apropiado. Otros medicamentos nuevos en la fase de estudio, tal como el TMC207, pueden también ofrecer eficacia para ayudar a manejar casos difíciles. Estos medicamentos y su posible rol en el manejo de todos estos pacientes se revisan en el Capítulo 9.

## Tratamiento de la tuberculosis no multidrogorresistente monorresistente o polirresistente

El foco de la terapia para pacientes que portan la monorresistencia o polirresistencia que no son MDR es completamente diferente de los casos donde el medicamento involucrado en la resistencia es H o R. Los pacientes con monorre-

sistencia o polirresistencia a H pero que detentan sensibilidad a R son bastante comunes en todos los PNT. Estos pacientes son relativamente fáciles de tratar y curar con un régimen de combinación de medicamentos de 9–12 meses que incluye R y otros tres medicamentos, incluyendo una FQ. Estos tres medicamentos deben ser seleccionados en base a la categorización racional ilustrada en la Tabla 8.1 y en el patrón de resistencia del paciente polirresistente. El tratamiento ideal para un paciente con monorresistencia a H sería un tratamiento de 9 meses de duración con R+FQ+E y el respaldo inicial de Z durante los 2 primeros meses.

Una situación completamente diferente existe en pacientes con monorresistencia y polirresistencia a R que conservan la sensibilidad a H. Esta situación es muy rara debido a que más de 90%–95% de los casos con resistencia a R son realmente TB-MDR. Además, se debe recordar que mientras la confiabilidad de la PS para H es alta, no es el 100%. Por ende, bajo condiciones de campo, todos los casos monorresistentes o polirresistentes deben ser manejados como pacientes con TB-MDR, añadiendo, por supuesto, H por su potencial efecto favorable. Por consiguiente, se debe diseñar un plan de TB-MDR siguiendo las premisas discutidas en el presente capítulo. H debe añadirse, pero no debe, preferentemente, ser contada entre los cuatro medicamentos que forman la esencia del tratamiento. El paciente tendrá entonces una alta probabilidad de curación, ya sea que sea TB-MDR o monorresistente o polirresistente a R pero con sensibilidad a H. Como R no puede ser usado en estos pacientes, el tratamiento debe durar por lo menos 18 meses.

## Conclusiones

Pese al hecho de que el manejo de pacientes con TB se vuelve más complicado mientras los patrones de resistencia se amplían y cambian, con el manejo clínico y operativo apropiado de pacientes, la curación puede lograrse incluso para pacientes con patrones de resistencia extensos. El problema recae en el hecho de que la evidencia en la que se basa el manejo de estos pacientes es muy escasa y de calidad limitada. Por ende, hay mucha controversia sobre muchos aspectos del manejo de casos incluso hoy en día. La Tabla 8.5 muestra un resumen de las discusiones presentes en este capítulo, con las recomendaciones más importantes a seguir.

**Tabla 8.5** Aspectos fundamentales del manejo de la tuberculosis multidrogorresistente

<i>Pasos</i>	<i>Consideraciones</i>
1 Diagnóstico	<p>Evaluar la información de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia de medicamentos utilizados: 1 mes de monoterapia o toma de un solo medicamento durante un régimen fallido podría ser un predictor potente de resistencia.</li> <li>• PS: Más confiable para R y H; también confiable para Km y FQ; menos confiable para E y Z; muy baja confiabilidad para medicamentos del Grupo 4.</li> <li>• Realización de prueba de VIH. Si fuere positiva, iniciar terapia profiláctica con cotrimoxazol y terapia antirretroviral tan pronto como sea posible.</li> </ul>
2 Número de medicamentos	<p>“Por lo menos cuatro medicamentos efectivos” que nunca han sido usados en el pasado o cuya sensibilidad es probada por medio de PS tomando en cuenta la confiabilidad de la PS y la resistencia cruzada</p>
3 Selección de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizar DPL si todavía son efectivas.</li> <li>• Un inyectable.</li> <li>• Una FQ de nueva generación.</li> <li>• Utilizar medicamentos del Grupo 4 hasta que se encuentren los cuatro medicamentos efectivos.</li> <li>• Si fuere necesario, utilizar medicamentos del Grupo 5 para fortalecer el régimen o cuando no se encuentran los cuatro medicamentos efectivos dentro de los grupos previos; contabilizar dos medicamentos del Grupo 5 como un medicamento efectivo.</li> </ul>
4 Duración de la administración de inyectables	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Por lo menos 4 meses luego de la conversión del frotis o cultivo.</li> <li>• Mayor de 4 meses si no hay tres medicamentos efectivos durante la fase de continuación o si son del Grupo 5.</li> </ul>
5 Cirugía	<p>Considerar solo si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pocos medicamentos efectivos están disponibles.</li> <li>• Lesiones localizadas.</li> <li>• Reserva respiratoria suficiente.</li> </ul>
6 Régimen ideal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estandarizado: Si no se ha usado DSL en el pasado.</li> <li>• Individualizado: Uso de DSL en el pasado o contacto con paciente con MDR que ha usado DSL (tratar con el régimen efectivo para el caso índice).</li> </ul>

*Fuente:* Adaptado de Monedero y Caminero, página 121.

## Referencias

- Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25: 928–936.
- Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 829–837.
- Caminero JA. A tuberculosis guide for specialist physicians. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003.
- Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 621–629.
- Chang KC, Leung CC, Grosset J, Yew WW. Treatment of tuberculosis and optimal dosing schedules. *Thorax* 2011; 66: 997–1007.
- Crofton J, Chaulet P, Maher D, Grosset J, Harris W, Horne N, et al. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96.210 (Rev. 1). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997.
- Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J* 2011; 38: 516–528.
- Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(Suppl 2): S231–S279.
- 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.
- 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. doi:10.1371/journal.pone.0006914.
- Khan FA, Minion J, Pai M, Royce S, Burman W, Harries AD, et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1288–1299.
- Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai M, et al. Effect of duration and intermittency of rifampicin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PloS Med* 2009; 6(9): e1000146. doi:10.1371/journal.pmed.1000146.
- Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 1979; 76(Suppl): 771–781.
- Mitchison DA, Dickinson JM. Laboratory aspects of intermittent drug therapy. *Postgrad Med J* 1971; 47: 737–741.
- Monedero I, Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis: an update. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4: 117–127.
- Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.



# Medicamentos antituberculosis: mecanismos de acción y justificación de su uso

José A. Caminero

- 
- Introducción
  - Medicamentos antituberculosis: mecanismos de acción
  - Rol de los medicamentos antituberculosis orales de primera línea en el manejo de la TB-DR
    - Isoniacida
    - Rifampicina y otras rifamicinas
    - Pirazinamida
    - Etambutol
  - Fluoroquinolonas
  - Medicamentos antituberculosis inyectables
  - Grupo 4—tioamidas, cicloserina/terizidona y ácido paraaminosalicílico
  - Medicamentos más efectivos del Grupo 5 y secuencia de uso recomendada
    - Clofazimina
    - Amoxicilina/clavulanato
    - Linezolid
    - Carbapenemas
    - Claritromicina
    - Tioacetazona
  - Resistencia cruzada entre los medicamentos antituberculosis
  - Posibles medicamentos nuevos para el tratamiento de la TB-DR
    - Diarilquinolinas
    - Nitroimidazopiranos
    - Derivados de las oxazolidonas
    - Etilendiaminas
    - Pirroles
  - Nuevos medicamentos de familias ya conocidas
  - Conclusiones
- 

*El tratamiento de la tuberculosis se vuelve más intrincado cuando se amplía el perfil de resistencia de la micobacteria, particularmente en el caso de la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y tuberculosis extensamente drogorresistente (TB-XDR). Se ha acordado, en años recientes, una serie de reglas básicas para el manejo de estos pacientes, incluyendo la salvedad de que todos los pacientes deben recibir por lo menos cuatro medicamentos a los que la cepa de Mycobacterium tuberculosis sea sensible y que los medicamentos antituberculosis deben ser divididos en cinco grupos de acuerdo con su importancia. Estos acuerdos no han resuelto los múltiples problemas concernientes al mejor uso de los cinco grupos de medicamentos. Luego de revisar cada grupo, sobre la base de la evidencia recientemente acumulada, hemos llegado a las siguientes conclusiones: 1) Una alta dosis de isoniacida (H) junto con pirazinamida (Z) y etambutol (E) debe evaluarse como un coadyuvante del tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR. 2) La fluoroquinolona (FQ) de elección es la levofloxacin (Lfx) en dosis altas (750–1000 mg/día) o moxifloxacin (Mfx). 3) La mejor secuencia de medicamentos inyectables, dependiendo de la disponibilidad, es: capreomicina (Cm), kanamicina (Km) y amikacina (Am). 4) Los otros medicamentos de segunda línea deben ser usados en el siguiente orden: las tioamidas siempre como la primera opción, luego la cicloserina (Cs) y el ácido paraaminosalicílico (PAS). 5) En*

*lo concerniente al quinto grupo de medicamentos coadyuvantes, tal vez la secuencia sería: clofazimina (Cf), amoxicilina/clavulanato (Amx/Clv), linezolid (Lzd), carbapenemas (imipenem y meropenem), claritromicina y tioacetazona (Th).*

*El presente capítulo discute las bases de estas recomendaciones, que son consideraciones cruciales en el tratamiento de la TB-MDR, especialmente en pacientes con*

*TB-XDR o aquellos con un patrón más extenso de resistencia. Entre los nuevos medicamentos que están siendo probados para el tratamiento de la TB, además del rol que la Mfx puede jugar en el tratamiento inicial de la TB, solo la TMC207 (bedaquilina) y OPC-67683 (delamanid) están en la Fase III de investigación, y los estudios sobre la bedaquilina en curso en casos de TB-MDR y TB-XDR se ven bastante prometedores. Estas pruebas también se están llevando a cabo en modelos animales con diversas combinaciones nuevas de medicamentos existentes. Algunas de estas áreas tratadas en este capítulo necesitan mayores estudios clínicos para aclarar el rol real de cada medicamento en el tratamiento de estos pacientes.*

## Introducción

El período entre 1950 y 1970 marcó un punto de inflexión en la batalla contra la TB, porque fue durante este tiempo que la mayoría de medicamentos antituberculosis actuales fueron descubiertos y que los regímenes terapéuticos que hacen que la TB sea una enfermedad curable fueron diseñados. Desafortunadamente, el optimismo inicial dio progresivamente paso a una perspectiva pesimista, debido a la aparición de formas crecientemente resistentes de TB y al hecho de que, en los últimos 45 años, solo las FQ han sido incorporadas al arsenal de medicamentos antituberculosis. El concepto de pacientes con TB incurable se discute, por ende, una vez más de manera regular. Aunque la probabilidad de curación disminuye mientras se amplía el perfil de resistencia de la *M. tuberculosis*, el uso racional de los medicamentos disponibles siempre proporcionará posibilidades significativas de curación en pacientes con TB drogorresistente (TB-DR), incluso aquellos con TB-MDR (resistencia a por lo menos H y R) o TB-XDR (TB-MDR más resistencia a las FQ y a por lo menos un medicamento inyectable de segunda línea (2LI, por su acrónimo en inglés)). Este uso racional de medicamentos antituberculosis siempre mejora las posibilidades de curación.

El uso apropiado de los medicamentos disponibles se vuelve crucial en el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR. El régimen debe combinar un mínimo de cuatro medicamentos a los que el organismo del paciente puede ser todavía sensible, y esta elección se debe basar en la introducción racional de acuerdo con su categorización recomendada en cinco grupos (por orden de importancia, véase la Tabla 8.4). En años recientes han emergido problemas importantes en relación con la optimización del uso de estos cinco grupos de medicamentos, incluyendo la posible resistencia cruzada. Se debe tomar decisiones mediante el análisis de cada uno de los cinco grupos individualmente y la determinación de qué podría proporcionar cada uno al manejo de pacientes pese a la posible o probada resistencia en la prueba de sensibilidad.

Hay pacientes cuya cepa de *M. tuberculosis* tiene un patrón tan extenso de resistencia que, incluso con la disponibilidad de todos los medicamentos del Grupo 5, no hay un plan de tratamiento adecuado que satisfaga las suposiciones básicas revisadas en el capítulo anterior. Se debe, por ende, invertir en el desarro-

llo de nuevos medicamentos que puedan respaldar el tratamiento de estos casos sumamente complejos y también evaluar su posible rol en el tratamiento de la TB sensible a medicamentos.

Otras cuestiones importantes surgen en el manejo de pacientes con TB-MDR y TB-XDR, tales como la forma de enfocar la posible sensibilidad o resistencia de cada medicamento contra la *M. tuberculosis*. La TB-MDR no debe ser diagnosticada a menos que la resistencia a H y R (por lo menos a R) haya sido documentada mediante una prueba de sensibilidad (PS) a medicamentos, lo que implica que debe haber cierta capacidad para esta prueba en lugares donde la TB-MDR está siendo diagnosticada y tratada. Además, en países con capacidad de realizar la PS para las otras drogas (medicamentos) de primera y segunda línea (DPL y DSL), la información sobre las FQ y los inyectables debe considerarse junto con la historia de medicamentos tomados por el paciente en el pasado. Este tema fue tratado en el Capítulo 7 de los presentes Lineamientos.

### **Medicamentos antituberculosis: mecanismos de acción**

Tal como se mencionó en el Capítulo 8, el éxito del plan de tratamiento de la TB dependerá tanto de la combinación de un número apropiado de medicamentos (generalmente por lo menos cuatro medicamentos nuevos o aquellos con probada sensibilidad) como de la selección de un medicamento con la capacidad de matar a la *M. tuberculosis* en sus diversas etapas de crecimiento. Por lo tanto, el conocimiento de los mecanismos de acción de diversos medicamentos antituberculosis es fundamental cuando se diseña el plan de tratamiento. Idealmente, un régimen debe combinar el mayor número de medicamentos bactericidas con otros que tienen una acción esterilizadora. Los medicamentos bactericidas matarán muchos bacilos en poco tiempo y, por lo tanto, deben ser siempre parte del tratamiento esencial. Esto reducirá rápidamente la capacidad de infecciosidad del paciente e incrementará las probabilidades de supervivencia. Por el contrario, los medicamentos esterilizadores matan a la *M. tuberculosis* en sus fases latente o semi-latente, lo que permite que el tratamiento dure menos. Las diferentes acciones bactericidas y esterilizadoras de los medicamentos antituberculosis y sus probabilidades de causar efectos secundarios adversos se resumen en la Tabla 8.3 y son extensamente revisados en el Capítulo 8. Aquí también revisaremos el sitio de acción para matar a la *M. tuberculosis*. Esta revisión de todos los medicamentos contra la *M. tuberculosis* sigue la clasificación de los cinco grupos discutida en la Tabla 8.4 para discernir aún más el rol que cada uno puede jugar en el tratamiento de la TB-DR (Tabla 9.1).

### **Rol de los medicamentos antituberculosis orales de primera línea en el manejo de la tuberculosis drogorresistente**

El primer grupo de la Tabla 8.4 incluye los cuatro medicamentos principales que constituyen el régimen ideal para el tratamiento inicial: H, rifampicina (R), Z y

E. El rol que H y R pueden jugar en pacientes sin TB-MDR con monorresistencia o polirresistencia se trata en detalle en el Capítulo 8. Claramente, el foco de la terapia para pacientes sin TB-MDR con cepas monorresistentes o polirresistentes es enteramente diferente si la resistencia es a H o R. Los pacientes con monorresistencia o polirresistencia a H pero que mantienen la sensibilidad a R son relativamente comunes en todos los PNT. Tal como se espera, R debe mantenerse como un medicamento esencial en el diseño del régimen y debe incluirse entre los cuatro medicamentos que constituyen el régimen básico. Al usar R, la duración del tratamiento puede reducirse a 9–12 meses. Una situación completamente diferente existe si un paciente con cepas monorresistentes y polirresistentes a R mantiene la sensibilidad a H. Esta situación es bastante rara en el campo, pues H debe darse siempre en estos casos, R no debe ser incluida, y el plan diseñado debe ser el mismo que si el paciente sufriera de TB-MDR.

**Tabla 9.1** Rol de los diferentes grupos de medicamentos en el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR

- 
1. Medicamentos antituberculosis orales de primera línea
    - Una alta dosis de isoniacida junto con pirazinamida y etambutol debe evaluarse como un coadyuvante para el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR.
    - No deben contarse como uno de los cuatro medicamentos básicos del régimen.
  2. Fluoroquinolonas
    - Una fluoroquinolona debe siempre utilizarse en el tratamiento de la TB-MDR o TB-XDR.
    - Usar preferentemente levofloxacin en dosis de 750 a 1000 mg/día; la moxifloxacin también puede ser una buena opción.
    - La fluoroquinolona debe contarse como uno de los cuatro medicamentos básicos del régimen en pacientes con TB-MDR, pero no en pacientes con TB-XDR (posible resistencia cruzada).
  3. Medicamentos antituberculosis inyectables
    - Un medicamento inyectable debe ser siempre utilizado en el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR.
    - No usar nunca la estreptomycin. Dar preferencia, idealmente, a la secuencia capreomicina , kanamicina , amikacina
    - El inyectable debe contarse como uno de los cuatro medicamentos básicos del régimen en pacientes con TB-MDR, pero no en pacientes con TB-XDR (posible resistencia cruzada)
  4. Otros medicamentos de segunda línea menos efectivos
    - Usar todos los agentes necesarios para tener cuatro medicamentos activos básicos; iniciar siempre con etionamida/protionamida, seguido de cicloserina y luego de ácido paraaminosalicílico
  5. Otros medicamentos menos efectivos o medicamentos con limitada experiencia clínica
    - Deben ser contados como 0,5 medicamento . Se requerirá utilizar un mínimo de dos medicamentos de este grupo, cuando sea necesario.
    - Introducir de acuerdo con la disponibilidad en el siguiente orden: clofazimina, amoxicilina/clavulanato, linezolid, imipenem/meropenem, claritromicina y tioacetazona.
    - Se requiere de una evaluación antes de añadir altas dosis de isoniacida.
-

Por consiguiente, la gran mayoría de pacientes con TB-MDR y TB-XDR ya han recibido uno o varios ciclos de medicamentos combinados, incluyendo Z y E, y han fracasado con los mismos. Dado esto, y la baja confiabilidad de las pruebas de sensibilidad para E y Z, siempre se debe sospechar de la resistencia a dichos medicamentos, lo que significa que Z y E nunca deben considerarse entre los cuatro medicamentos esenciales en regímenes para estos pacientes. En años recientes, no obstante, se ha publicado cierta evidencia sobre el valor de estas DPL (incluyendo H) en el tratamiento de casos de TB-MDR y TB-XDR.

### Isoniacida: mecanismo de acción y rol en el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente

Es una pena que un medicamento que es tan bueno y tiene una actividad bactericida tan potente ya se haya perdido para un porcentaje importante de pacientes alrededor del mundo debido a una probada resistencia. En primer lugar, H es solo activa contra la micobacteria. Dentro del género, su efecto es principalmente contra el complejo de la *M. tuberculosis* y en menor medida contra unas cuantas especies de micobacterias ambientales, por ejemplo, la *M. kansasii*. H tiene la actividad bactericida temprana más potente, y la adición de otros medicamentos no incrementa esta actividad. Por ende, la rápida reducción de la infecciosidad luego del inicio de la quimioterapia se debe más probablemente en gran medida a la actividad bactericida de H. También parece lógico que H tendrá una influencia decisiva en el incremento de las posibilidades de supervivencia en los primeros días/semanas de tratamiento y en la conversión temprana a negativo de las microscopías de frotis de esputo y los cultivos.

Informes tempranos sugieren que H afecta la integridad de la pared celular. La ácido-alcohol resistencia se pierde poco tiempo después de empezar el tratamiento con H. Este medicamento inhibe la síntesis de los ácidos micólicos en la pared celular. Cuando actúa sobre la pared celular micobacteriana de bacilos que se replican continuamente, debe haber una replicación activa de bacilos para que el medicamento ejerza su potente acción bactericida. Este es el motivo por el cual su acción bactericida declina en las primeras semanas de tratamiento y casi desaparece cuando los frotis de esputo se vuelven negativos, es decir, cuando la mayoría de los bacilos restantes se encuentra en las fases de crecimiento latente o semi-latente. Es interesante saber que la acción esterilizadora de H es muy baja. Con estas características importantes de buena tolerancia y bajo precio, es lamentable que H ya se haya perdido para más de 10% de pacientes alrededor del mundo debido a la resistencia adquirida durante años de mal uso.

H es un profármaco que es activado por la catalasa-peroxidasa sintetizada bajo el control del gen *katG*. Tiene, por ende, una acción virtualmente nula contra la *M. tuberculosis* a menos que sea convertida a su forma activa por el gen *katG*. Por lo tanto, la mutación del gen *katG* resulta en un alto nivel de resistencia a H (mayor de 1 mg/L). En ausencia de la mutación del *katG*, la H activada

actúa en diversos genes del bacilo, de los cuales el gen *inhA* es el más importante. El gen *inhA* también es el objetivo genético de la etionamida (Eth) y protionamida (Pto), y la mutación de este gen resulta en un bajo nivel de resistencia a H (0,2 mg/L) y una resistencia cruzada concurrente a Eth. Por lo tanto, las cepas con niveles bajos y altos de resistencia a H comprobadas con la PS son por lo general totalmente resistentes a H, pero probablemente sensibles a Eth. Por el contrario, las cepas resistentes a niveles bajos de H (0,2 mg/L) pero sensibles a niveles altos del medicamento (1 mg/L) son usualmente resistentes a Eth (*inhA*) y sensibles a dosis altas de H (10–15 mg/kg). Esto último podría ser cierto para 10%–15% de pacientes con TB con resistencia a H, en los que las dosis altas de este medicamento pueden ser útiles (pese a la demostrada resistencia *in vitro*) para superar el problema potencial de la resistencia cruzada a Eth.

Este problema controversial fue recientemente evaluado en un ensayo clínico aleatorio realizado por Katiyar et al., que concluyó que “luego del ajuste de acuerdo con los posibles factores de confusión, ...los sujetos que reciben una dosis alta de H se vuelven baciloscópicamente negativos 2,38 veces (95% IC 1,45–3,91,  $P = 0,001$ ) más rápidamente que aquellos que no la recibieron, y tenían 2,37 veces (95% IC 1,46–3,84,  $P = 0,001$ ) más probabilidades de ser baciloscópicamente negativos a los 6 meses. Estos sujetos mostraron una mejora radiológica sin un riesgo incrementado de toxicidad a H”. Pese a que los resultados de este ensayo clínico son muy valiosos, el estudio era muy pequeño para controlar los otros indicadores pronósticos de una manera realista.

Por ende, concluimos que añadir altas dosis de H al tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR podría ser una recomendación sólida y debe ser evaluada como parte del diseño del régimen. Idealmente, esta recomendación debería seguirse solo en pacientes seleccionados con una probada sensibilidad a una alta dosis de H o con una prueba de ensayo de sonda lineal (GenoType) que no muestra mutación alguna en el gen *katG*. Sin embargo, por lo general toma por lo menos 2-3 semanas obtener los resultados en muchos entornos. Por ende, en países con una alta carga de TB-MDR y sin facilidades para proporcionar dicha información, la adición sistemática de dosis altas de H al régimen de TB-DR debe ser considerada. El uso de dosis altas de H y Eth debe garantizar la presencia de un medicamento activo. En estos casos, la vigilancia de la hepatotoxicidad y neurotoxicidad debe ejercerse, especialmente en una población en riesgo.

### Rifampicina y otras rifamicinas: mecanismo de acción y rol en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente y extensamente drogorresistente

Descubierta hace más de 40 años, R continua siendo el medicamento más efectivo contra la *M. tuberculosis*. Tiene la capacidad de matar a la *M. tuberculosis* en todas sus fases de crecimiento. R actúa en el ARN micobacterial, lo que permite una buena acción bactericida (aunque no tan buena como H) y acción esterilizadora (Tabla 8.3). Su poderosa acción esterilizadora la hace el medicamento más influyente para acortar el tratamiento de la TB. Un régimen con R puede curar

en 9 meses, mientras que un régimen sin dicho medicamento requiere de 18 meses como mínimo, por lo menos de acuerdo con estudios clásicos (aunque las nuevas generaciones de FQ pueden tener la misma acción esterilizadora en dosis altas y, por ende, la capacidad de acortar el tratamiento de la TB-MDR). Parece que las otras rifamicinas tienen el mismo efecto que R en el tratamiento de la TB, aunque hay poca evidencia sólida que respalde esta aseveración.

A diferencia de H, R es activa contra un amplio rango de microorganismos incluyendo la *Mycobacterium leprae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis* y *Legionella pneumophila*. Al igual que todas las ansamicinas naftalénicas (a cuya clase pertenece la rifampicina), R es un inhibidor específico de la polimerasa ARN ADN-dependiente. R actúa interfiriendo en la síntesis del ARNm al unirse a la polimerasa ARN. Tres rifamicinas diferentes están actualmente disponibles de manera comercial: rifampicina, rifabutina y rifapentina. La *M. tuberculosis* desarrolla resistencia a todos estos medicamentos por medio de una mutación en la región 81 bp del gen (*rpoB*) de la subunidad de la polimerasa ARN. Sin embargo, el análisis de diversas mutaciones de este gen ha revelado que incluso si la mayoría de cepas aisladas resistentes a R también son resistentes a rifapentina, cerca del 15%–20% podría ser sensible a la rifabutina. Esto también ha sido observado en algunos estudios clínicos. La posible sensibilidad a la rifabutina se basa en el valor discriminatorio actual para su PS. Este valor discriminatorio nunca ha sido clínicamente validado y, por ende, no debe esperarse una respuesta clínica a la rifabutina en pacientes cuyas cepas aisladas son sensibles a la rifabutina pero resistentes a otras rifamicinas. Además, el posible uso de la rifabutina en pacientes con TB-MDR y TB-XDR se ve limitado por su alto costo y la falta de disponibilidad del medicamento y la correspondiente PS en muchos países. Por estas razones, el uso de R u otras rifamicinas no debe ser sistemáticamente recomendado en casos de TB-MDR y TB-XDR. Se debe considerar solo en casos aislados donde se puede probar la rifabutina y solo si los resultados muestran sensibilidad. No debe formar parte de los cuatro medicamentos del régimen básico, sino que debe más bien ser una adición a los medicamentos esenciales.

### Pirazinamida: mecanismo de acción y rol en el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente

Z es esencialmente un medicamento débil con una actividad muy limitada solo en bacilos que son intracelulares y que se dividen en un ambiente ácido. Z es también únicamente activa contra las micobacterias, y entre el género, otras micobacterias que no son *M. tuberculosis* (incluyendo *M. bovis*) son naturalmente resistentes. Se reconoció pronto que Z actúa solo en un ambiente ácido. El derivado activo de Z es el ácido pirazinoico, que preferencialmente se acumula en un pH ácido. Z no es activa contra el crecimiento intracelular de *M. tuberculosis*; solo la acumulación del ácido pirazinoico a través de la acción de la amidasa pirazinamidasa de la *M. tuberculosis* sensible activa su acción bactericida intra-

celular. Se conoce relativamente poco sobre el objetivo real del medicamento, aunque el camino metabólico de la nicotinamida adenina dinucleótido ha sido postulado como un objetivo potencial. Las mutaciones en *pncA*, un gen que codifica la pirazinamidasa, causan resistencia a Z. La resistencia contra Z parece desarrollarse rápidamente si este es administrado como un solo medicamento.

Por lo tanto, aunque la capacidad bactericida de Z es muy pobre, este medicamento tiene una acción poderosa sobre los bacilos que se dividen muy poco en presencia de un medio ácido desfavorable para ellos. Este ambiente ácido desfavorable para los bacilos es el mismo para la mayoría de medicamentos anti-tuberculosis, incluyendo H y R. La diferencia es que Z no pierde su acción en el ambiente ácido que rodea a los bacilos cuando se encuentra dentro del macrófago o cuando hay mucha inflamación. Por el contrario, cuando el ambiente ácido desaparece, la acción de Z debe ser en teoría nula. Por ende, se recomienda solo durante los dos primeros meses de los planes de tratamiento inicial. Este razonamiento puede ser válido cuando se mantiene R en el régimen con su potente acción esterilizadora, pero es muy probable que si R no está presente, Z puede continuar funcionando luego de los primeros meses de tratamiento. En conclusión, Z tiene una muy buena acción esterilizadora, pero capacidad bactericida pobre a nula.

Z fue usada comúnmente entre 1950 y 1970 para tratar a pacientes que portan bacilos polirresistentes a H+S (similar a los pacientes con TB-XDR de hoy en día, porque R y las FQ no existían). Tres artículos interesantes fueron publicados durante esa época y reportaban tasas de curación y/o conversión bacteriológica excelentes para la combinación de Eth+Cs+Z. Presumiblemente, Z tuvo un rol primordial en este régimen y continuó siendo activo durante todo el tratamiento. Además, una situación relativamente frecuente en pacientes con TB-MDR es el mantenimiento continuo de la sensibilidad original a Z. Este es el caso de pacientes con un fracaso del régimen de tratamiento inicial que desarrollan la TB-MDR, pero con una cepa inicialmente resistente solo a H. Esto podría explicar los resultados reportados en los dos artículos publicados recientemente sobre pacientes con TB-MDR y TB-XDR que demuestran que la adición de Z, E o S al tratamiento de pacientes que continúan siendo sensibles a estos medicamentos mejoraba su pronóstico.

Tomando en cuenta la desconocida confiabilidad de la prueba de sensibilidad a Z y su bajo costo y moderada a baja toxicidad, parece razonable considerar la adición de Z a todos los regímenes de tratamiento para la TB-MDR, aunque no debería ser contada como uno de los cuatro medicamentos básicos. La evaluación se debe individualizar y debe considerar que el riesgo de hepatotoxicidad puede incrementarse en pacientes de la tercera edad y alcohólicos. La práctica actual común del uso de Z en pacientes con TB-MDR (independientemente de los resultados de sensibilidad) requiere ser críticamente examinada para determinar si hay beneficios clínicos para dicho tratamiento y si los beneficios justifican los posibles incrementos en la toxicidad.

## Etambutol: mecanismo de acción y rol en el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente

E es un medicamento un tanto controversial. Sobre la base de su modo de acción teórico (sobre la pared celular micobacteriana), E debe tener una capacidad bactericida significativa y debe ser muy potente. No obstante, parece comportarse como un medicamento bastante más débil de lo esperado; sus importantes propiedades reales corresponden a su excelente tolerabilidad y la capacidad de prevenir la selección de la resistencia a medicamentos principales como H y R. E es también solo activa contra las micobacterias y, teóricamente hablando, es bactericida tanto de bacilos tuberculosos extracelulares como intracelulares. Específicamente, inhibe la biosíntesis de la pared celular micobacteriana y actúa en la biosíntesis del arabinogalactano, el principal polisacárido de la pared celular micobacteriana. E inhibe la polimerización del arabinogalactano y lipoarabinomano de la pared celular, inhibe indirectamente la síntesis de ácidos micólicos (restringiendo la disponibilidad del arabinan al que se unen los ácidos micólicos) y activa una cascada de cambios en el metabolismo de lípidos de las micobacterias, lo que conlleva a la desagregación de los aglomerados de bacterias en grupos más pequeños.

Los principales beneficios de E son su excelente tolerancia y muy baja tasa de resistencia inicial en la mayoría de países. Además, como se mencionó para Z, los pacientes con un fracaso al régimen inicial que tienen TB-MDR pero cuyos organismos eran originalmente resistentes solo a H tienen la probabilidad de continuar siendo sensibles a E. Esto explica el beneficio de E para pacientes con TB-MDR y TB-XDR, aunque hay otras explicaciones plausibles para los mejores resultados que han sido observados. Dada la confiabilidad clínica incierta de la prueba de sensibilidad a E y el bajo costo y toxicidad del medicamento, parece razonable evaluar la adición de E (dosis: 15 mg/kg) al tratamiento de la TB-MDR. Sin embargo, para pacientes que han recibido previamente E y para aquellos cuya PS muestra resistencia, la adición de E no es aconsejable. Además, E no debe ser contada como uno de los cuatro medicamentos básicos y su inclusión como un medicamento adicional en una ya gran carga de pastillas requiere ser cuidadosamente considerada en vista de su potencial efecto perjudicial en la adherencia.

## Fluoroquinolonas: mecanismo de acción y rol en el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente

Las FQ representan la base del tratamiento para pacientes con TB-MDR y TB-XDR y brindan los mejores resultados. Es importante saber que estas también tienen potencial en el tratamiento de la TB sensible a medicamentos. Las FQ actualmente disponibles son la ciprofloxacina (Cfx), ofloxacina (Ofx), Lfx y Mfx. Estas últimas dos son llamadas FQ de nueva generación para distinguirlas de las de segunda generación, que incluyen la Cfx y Ofx. Las FQ inhiben la ADN girasa de la M. tuberculosis y, por ende, tienen una acción bactericida y esterilizadora aceptable

en combinación, aunque dicha acción varía ampliamente entre ellas. Esta acción dual, junto con la buena tolerancia y el costo pagable, hace que las FQ sean la mejor opción entre todas las opciones de DSL. Dado que todas las FQ comparten el mismo objetivo genético (gen *gyrA*), el uso de solo una por régimen es justificado. A continuación se discute tres preguntas frecuentes sobre las FQ.

### ¿Son todas las fluoroquinolonas igualmente efectivas?

La evidencia a este respecto es limitada. Parece que Cfx es algo menos efectiva y, por lo tanto, no debe ser recomendada. Solo hay un estudio clínico que compara Ofx y Lfx (Yew et al.). Se ha probado claramente que la Lfx es más efectiva en pacientes cuya *M. tuberculosis* muestra una sensibilidad confirmada a Ofx, así como en pacientes con *M. tuberculosis* resistente a este medicamento. Este último hallazgo sugiere que no hay una resistencia cruzada completa entre las FQ. Pese a la falta de estudios clínicos, los datos farmacodinámicos mostraron que Cfx es la menos efectiva y que la efectividad de las FQ se ha incrementado con los agentes de nueva generación. Lfx era superior a Ofx, pero Mfx y gatifloxacina (Gfx) eran incluso mejores que Lfx. Los estudios iniciales utilizaban Lfx en dosis de 500 mg/día. Estudios más recientes que utilizan Lfx en 1000 mg/día demostraron la mejor actividad bactericida temprana entre las FQ (incluso un poco mejor que Mfx y Gfx), pero con un área mayor bajo la curva de concentración-tiempo (de 0 a 24 h)/concentración inhibitoria mínima (AUC<sub>24</sub>/MIC), incluso un poco mayor que Mfx. Otros estudios han mostrado que Mfx y Gfx son mejores que Ofx, pero sin comparación con Lfx. Hasta la fecha, no ha habido estudios que comparen las altas dosis de Lfx con altas dosis de Mfx o Gfx. Las dosis altas de Gfx fueron utilizadas en el ensayo exitoso de Bangladesh (régimen acortado de TB-MDR), donde casi 90% de pacientes con TB-MDR que nunca antes habían recibido DSL tenían resultados exitosos con un régimen de tratamiento de solo 9 meses (van Deun et al.). Con prácticamente ninguna evidencia de recaídas en este régimen de 9 meses, uno puede postular que estas altas dosis de Gfx tienen una potente actividad esterilizadora, probablemente muy similar a R.

### ¿Existe resistencia cruzada entre todas las fluoroquinolonas?

Inicialmente se pensó que este era el caso, pues todas ellas actúan en el mismo gen *gyrA*. Sin embargo, análisis subsecuentes de las mutaciones de este gen han demostrado que aproximadamente la mitad de las cepas aisladas resistentes a Ofx podrían continuar siendo sensibles a Mfx y a altas dosis de Lfx. Estos hallazgos pueden justificar la eficacia reportada de Lfx en pacientes con resistencia a Ofx. Además, un interesante metaanálisis reciente realizado por Jacobson et al. analizó los resultados de los pacientes con TB-XDR tratados en 13 escenarios diferentes. Aunque la tasa de resultados favorables era baja (43,7%, mientras 20,8% murieron), los resultados favorables totalizaron el 58% en escenarios donde una FQ de nueva generación era sistemáticamente utilizada para casos comprobados de TB-XDR. En ambientes donde esta nueva generación de FQ no era utilizada,

la tasa de resultados favorables fue solo de 31%. El hecho más pertinente aquí es que estudios en los que una mayor proporción de pacientes recibió una FQ de generación posterior reportaron una mayor proporción de resultados favorables del tratamiento ( $P = 0,12$ ), lo que presenta nueva evidencia de que la resistencia cruzada entre las FQ no es absoluta, especialmente con medicamentos de nueva generación.

### ¿Cuál es la mejor fluoroquinolona recomendada en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente y extensamente drogorresistente?

En vista de esta discusión y el costo de Lfx, la dosis ideal de FQ puede ser 750–1000 mg/día. El perfil ligeramente mejor para Lfx (a una dosis más alta) comparado con Mfx y Gfx no es probablemente clínicamente significativo y no ha sido estudiado clínicamente. Por lo tanto, Mfx y Gfx pueden ser buenas opciones también. Dada la baja toxicidad de estas nuevas generaciones de FQ y la evidencia disponible, es justificable incluir siempre una en el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR. En el caso de la TB-MDR, la FQ es contada como uno de los cuatro medicamentos básicos, pero no en el caso de la TB-XDR debido al riesgo de resistencia cruzada a Ofx. Nuevamente, la pregunta sobre qué FQ usar (y en qué dosis) requiere un estudio clínico posterior, incluyendo una evaluación de los posibles efectos secundarios de largo plazo.

### Medicamentos antituberculosis inyectables: mecanismo de acción y rol en el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente

Otra base en el tratamiento de la TB-DR es el grupo que comprende los medicamentos inyectables: los aminoglucósidos —estreptomina (S), Km y Am— y los polipéptidos, Cm y viomicina (Vi). Los inyectables son bactericidas y tienen una fuerte actividad extracelular, pero también ha sido demostrado que pueden tener algo de acción intracelular, lo que podría explicarse por el modo de acción. Los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas a través de la unión irreversible a la subunidad ribosomal 30S. Los polipéptidos parecen inhibir la translocación de la peptidil-ARNt y bloquear la iniciación de la síntesis de proteínas. Cm tiene una estructura química y un mecanismo de acción diferentes de los aminoglucósidos, pero el mecanismo de actividad antibacteriana y metabólica es similar. Tal como se mencionó para las FQ, no hay razón alguna para usar más de un inyectable en el tratamiento de la TB-DR. Pese a que se ha asumido una eficacia y efectos secundarios adversos similares para todos los 2LI, esto no se ha demostrado en la literatura. De hecho, no hay estudio alguno que compare la eficacia de estos tres inyectables, aunque los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos son algo mejores para Am que para Km y Cm. Esto puede llevar a la suposición de que Am podría ser algo mejor que los otros dos, aunque nuevamente esto no ha sido demostrado en estudios clínicos. Tampoco hay estudios que comparen los efectos adversos, aunque parece que los efectos adversos que involucran el

octavo par craneal y daño renal ocurren con menos frecuencia con el uso de Cm y que esta debe ser la única recomendada para mujeres embarazadas debido a su menor riesgo de efectos teratogénicos. Con Cm, los problemas han sido descritos con respecto al control de iones tales como el magnesio, calcio y sodio. Además, en estudios que usan todos estos 2LI, parece haber una tasa ligeramente mayor de efectos secundarios adversos con Am que con los otros. Aun así, no hay evidencia sólida que muestre que uno es superior al otro en términos de eficacia o efectos adversos. Debido a que todos los 2LI muestran una efectividad y reacciones adversas muy similares, este grupo de medicamentos plantea las siguientes preguntas.

### ¿Existe resistencia cruzada entre todos los inyectables?

Aquí nuevamente la evidencia es escasa. Hace cuarenta años, Tsukamura informó que las cepas aisladas resistentes a bajas concentraciones de Km eran sensibles a Cm y Vi (esto no se observa con las cepas aisladas resistentes a altas concentraciones de Km, que eran también usualmente resistentes a Cm), mientras que las cepas aisladas resistentes a Cm eran sensibles a Km y resistentes a Vi. Artículos subsiguientes del mismo autor presentaron múltiples indicaciones de la probabilidad de resistencia cruzada unidireccional entre los inyectables y, por ende, de la importancia de la elección del inyectable. El análisis de las publicaciones más recientes que estudian la concentración inhibitoria mínima (MIC, por sus siglas en inglés) de cada 2LI y las mutaciones genéticas que determinan su resistencia nos ha llevado a concluir que:

1. Las cepas aisladas que adquieren resistencia a S son usualmente sensibles a Km, Am y Cm. Sin embargo, se ha observado cepas raras con mutaciones aparentemente de un solo paso que confieren resistencia tanto a S como a Km.
2. Las cepas aisladas que adquieren resistencia a Cm pueden ser sensibles a Km y Am. Sin embargo, una proporción diversa (dependiente del entorno) puede ser resistente a Km e incluso a Am.
3. Las cepas aisladas que adquieren resistencia a Am casi siempre adquieren resistencia a Km y Cm.
4. Las cepas aisladas que adquieren resistencia a Km muestran diferentes niveles de resistencia cruzada a Am y Cm.

Por lo tanto, aunque la evidencia disponible parece demostrar que Cm causa menos resistencia cruzada que los otros, este no es el caso en todos los cultivos de *M. tuberculosis*, y los resultados parecen variar de acuerdo con el ambiente. Además, la prueba de sensibilidad para todos estos 2LI no es muy confiable. Cuando una es usada y muestra resistencia, se debe sospechar de una posible resistencia cruzada a las otras dos, un factor que debe tenerse en mente cuando se diseñan los regímenes de tratamiento.

¿Cuál es la mejor secuencia de uso de los medicamentos inyectables en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente y extensamente drogorresistente?

Para evitar la resistencia cruzada que puede interferir con la actividad de otros inyectables en regímenes de tratamiento subsecuentes, la secuencia más razonable sería la siguiente: S, Cm, Km y finalmente Am. Sin embargo, S no debe ser nunca usada en el tratamiento de la TB-MDR o TB-XDR, incluso si la PS indica una cepa aislada sensible (porque la PS no es confiable para estas), porque la tasa de resistencia primaria es extraordinariamente alta y se incrementa de manera significativa en escenarios con resistencia a H y en pacientes con TB-MDR y TB-XDR. Además, existen otros inyectables disponibles para garantizar la eficacia de este grupo principal de medicamentos. El inyectable de elección sería hipotéticamente Cm, excepto que carece de una disponibilidad a gran escala a nivel global, tiene una vida útil corta (24 meses) y es más costoso que Km. En muchos países, por necesidad y practicidad, Km es la primera opción en el campo, pues está más fácilmente disponible y es menos costosa. En años recientes, no obstante, también ha habido problemas de suministro de Km, lo que significa que muchos países no tienen otra opción más que usar Am. De hecho, Am es el medicamento inyectable más ampliamente disponible en todos los hospitales debido a su excelente actividad contra otras bacterias. Dada la buena eficacia y la baja/moderada toxicidad de estos 2LI, el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR debe incluir siempre uno de ellos, siendo la elección dependiente de la historia de uso previo de cada uno y la probabilidad de resistencia, particularmente en pacientes con TB-XDR. En el caso de la TB-MDR, los 2LI deben ser contados como uno de los cuatro medicamentos básicos, pero no en el caso de la TB-XDR debido al riesgo de resistencia cruzada. Nuevamente, la cuestión de cuál 2LI usar (y en qué dosis) requiere de estudios clínicos posteriores.

#### **Grupo 4 —tioamidas, cicloserina/terizidona y ácido paraaminosalicílico: mecanismo de acción y secuencia ideal de introducción en un régimen contra la tuberculosis drogorresistente**

Este grupo abarca agentes de las tres clases de medicamentos extensamente evaluadas en estudios de eficacia clínica: las tioamidas (Eth y Pto), Cs o su derivado terizidona, y PAS. Puesto que estos medicamentos pertenecen a diferentes clases de medicamentos con diversos objetivos genéticos, es razonable usar más de uno si fuere necesario. Los medicamentos deben introducirse en el orden anteriormente mencionado, especialmente las tioamidas, que son medicamentos mucho mejores que los otros del mismo grupo. De hecho, las tioamidas son más bactericidas que Cs y PAS, tienen una mejor razón tóxico-terapéutica y son menos costosas. Como grupo, estos medicamentos son considerablemente menos efectivos que los grupos previos.

## Tioamidas

Las tioamidas son por mucho los mejores medicamentos del Grupo, tal como se documenta mediante numerosos estudios que muestran su eficacia y capacidad de curar, incluso cuando se asocian únicamente con medicamentos débiles tales como Z y Cs. Debido a su mecanismo de acción, estos medicamentos se parecen en algo a una H ligeramente más débil, pero, al fin y al cabo, su acción es similar, lo que significa que puede obviamente haber resistencia cruzada con H. Luego del descubrimiento de la H que contiene piridina, se probó numerosos derivados de la piridina y la actividad de la tio-isonicotinamida contra M. tuberculosis fue observada por diversos grupos. La Eth fue una de estas tioamidas. Las tioamidas son activas contra la M. tuberculosis y, en menor medida, contra otras micobacterias.

Aunque el mecanismo de acción de las tioamidas no ha sido completamente esclarecido, como sucede con H, estas parecen inhibir la biosíntesis de los ácidos micólicos. Pto es absorbida y excretada rápidamente. Ambas tioamidas muestran una penetración excelente en el fluido cerebroespinal. La resistencia se desarrolla rápidamente si se usan solas y la resistencia cruzada entre Eth y Pto es completa. Las tioamidas son generalmente buenos medicamentos salvo por la baja tolerancia gástrica y, como se mencionó anteriormente, el riesgo de resistencia cruzada con H. Como tal, por lo general se convierten en un medicamento antituberculosis básico en los regímenes de tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR y son, de hecho, incluidas en la gran mayoría de regímenes estandarizados contra la TB-MDR. La confiabilidad de la PS para Eth es muy baja, de manera que es recomendable usarla empíricamente y no confiar en la PS. Los resultados de la PS a Eth deben interpretarse con cautela, considerando siempre el uso previo del medicamento. Las técnicas de las pruebas por sondas genéticas (LPA, por sus siglas en inglés) [GenoType Plus] son capaces de hacer pruebas en el gen *inhA*, un objetivo de las tioamidas (y de H, tal como se mencionó líneas arriba), y si se presenta una mutación, se debe sospechar de una posible resistencia a las tioamidas.

## Cicloserina

Existen similitudes entre Cs y Eth. Es sorprendente que Cs sea un medicamento tan débil, pues su mecanismo de acción involucra la pared celular micobacteriana y se deriva de un estreptomiceto. Cs es solo bacteriostática y bloquea de manera competitiva la enzima que incorpora alanina en un dipéptido alanil-alanina, un componente esencial de la pared celular micobacteriana. Cs es activa contra M. tuberculosis y diversas especies de bacterias Gram positivas. Entre las ventajas de la Cs se encuentran su alta tolerancia gástrica (en comparación con los otros dos medicamentos de este grupo) y la falta de resistencia cruzada a otros agentes. Las dos principales desventajas de la Cs son sus reacciones psiquiátricas adversas (reacciones psicóticas con tendencias suicidas), que necesitan una entrevista psiquiátrica para iniciar el tratamiento, y una vida útil corta (24 meses).

La terizidona es una combinación de dos moléculas de Cs, lo que causa posiblemente menos eventos adversos, aunque los informes sobre este medicamento son escasos y no siempre relevantes. La Cs se ha convertido en un medicamento básico en los regímenes de tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR pese a su menor actividad y efectos adversos. La realidad es que Cs se usa extensamente en todo el mundo solo porque no hay medicamentos mejores para incluir en los regímenes contra la TB-MDR y porque se necesita por lo menos cuatro medicamentos para garantizar la más alta probabilidad de éxito terapéutico. Su única contribución puede ser que protege a los fármacos esenciales en estos planes de tratamiento (FQ y 2LI) de la selección de resistencia. El reemplazo de Cs con Cf como el cuarto medicamento parece haber sido una buena opción en el régimen de Bangladesh (TB-MDR acortado).

### p-Aminosalicilato

Hay muy pocos argumentos que respalden el uso del PAS. Este medicamento es bastante débil, tiene una actividad escasa (solo bacteriostática), es muy mal tolerado (particularmente por sus efectos gástricos adversos) y es muy costoso. Por ende, el PAS es relegado al último nivel en la selección de medicamentos para los planes de tratamiento de la TB-DR. Análogo a la observación de que el ácido benzoico inhibe la respiración de los bacilos tuberculosos, el PAS podría incorporarse en la coenzima F de la bacteria en lugar del ácido para-aminobenzoico y, con ello, inhibir el crecimiento. El primer compuesto de PAS utilizado en diversos estudios fue la sal ácida. El uso del p-aminosalicilato de sodio (PAS de sodio), que requiere dosis 30% más altas que el ácido PAS, se vuelve progresivamente generalizado en los 1950 y 1960. Desde los 1970 hasta casi el año 2000, el PAS de sodio fue utilizado en la mayoría de países, pese a su bien conocida intolerancia gástrica. Sin embargo, durante los últimos 10 años, gracias a la demanda mundial del tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR, el PAS se ha vuelto a introducir, particularmente en la forma de gránulos de PAS con recubrimiento entérico, y está siendo ahora gradualmente reemplazado por el PAS de sodio. No obstante, muchos países todavía utilizan la formulación de sodio, porque la experiencia en todo el mundo ha demostrado su eficacia. La demanda significativa actual de este agente ha llevado al uso de ambas formulaciones del PAS. La principal ventaja del ácido PAS con recubrimiento entérico parece ser una mejor tolerancia gástrica y el requerimiento de una dosis menor, pese a que requiere ser mantenida en refrigeración (4 °C) y, por ende, requiere de un transporte con cadena fría que no está siempre disponible en países en desarrollo. En contraposición, la principal ventaja del PAS de sodio es su simple requerimiento de almacenamiento sin necesidad de una cadena de frío. En todo caso, el PAS muestra una efectividad muy baja y una pobre tolerancia con costos elevados, lo que lo relega al último lugar del Grupo 4.

## Medicamentos más efectivos del Grupo 5 y secuencia de uso recomendada

Este es un grupo muy heterogéneo que incluye medicamentos cuya experiencia en el tratamiento de la TB humana es muy limitada y que muestran una muy baja eficacia o un perfil de toxicidad alto. Como consecuencia de ello, los medicamentos del Grupo 5 son considerados medicamentos menores o coadyuvantes y cada uno debe ser contado como 0,5 dentro del total de los cuatro medicamentos esenciales para el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR. Cuando es necesario recurrir a este grupo, por lo menos dos compuestos deben ser, por ende, elegidos. El mecanismo de acción de la gran mayoría de estos medicamentos no ha sido claramente definido. Sobre la base de su efectividad, las posibles reacciones adversas y el costo, la secuencia de introducción de los medicamentos de este grupo debe ser la siguiente.

### Clofazimina

Aunque la experiencia con Cf en el tratamiento de la TB es limitada, esta puede resultar ser un medicamento mucho mejor de lo que se creía hasta la fecha, con una posible actividad intra y extracelular. El manejo adecuado de las dosis facilita el control de reacciones adversas, en particular la fotosensibilidad y la intolerancia gástrica. El bajo costo es otra ventaja, pero la actual disponibilidad en el mercado no está garantizada pues este medicamento ha sido casi exclusivamente restringido al tratamiento de la lepra. Algunos países donde la Cf está disponible la incluyen en sus regímenes estandarizados debido a sus beneficios y su bajo costo. Este es el caso del régimen acortado de TB-MDR de Bangladesh, en el que la Cf se utilizó por solo 9 meses con una tasa de éxito que alcanzó el 90% y fue incluida en el plan durante todo el tratamiento (véase el Capítulo 8). Además, una de las líneas más prometedoras de los estudios de medicamentos nuevos y los nuevos planes asocia la Cf con otros medicamentos tales como Mfx y/o Z. Parece que los regímenes con Cf funcionan claramente mejor que aquellos que no utilizan este medicamento, de manera que es posible que actúe como un facilitador para otros medicamentos. Dadas estas cualidades, se debe tomar la iniciativa para facilitar la disponibilidad de Cf a nivel mundial.

### Amoxicilina/clavulanato

Los antibióticos betalactámicos no han sido vistos como medicamentos útiles para el tratamiento de la TB debido a que la *M. tuberculosis* es naturalmente resistente in vitro a la mayoría de ellos. Se cree que la resistencia está mediada por una betalactamasa de clase A que hidroliza las penicilinas y cefalosporinas. La resistencia puede vencerse mediante: 1) la inhibición de la betalactamasa o 2) el uso de un antibiótico que no sea un sustrato para ella. Un ejemplo de la primera estrategia es el uso de una combinación de un betalactámico y un inhibidor de la betalactamasa como Amx/Clv, que es activa in vitro y tiene una actividad bactericida temprana en pacientes con TB pulmonar. De manera anecdótica, la combinación de Amx/Clv con otras DSL ha sido utilizada de manera exitosa en

pacientes infectados con cepas MDR seleccionados. Este enfoque ha sido recibido con considerable escepticismo y el rol, si lo tuviera, de la Amx/Clv continúa siendo poco claro. En cualquier caso, la falta de medicamentos efectivos para el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR, la buena tolerancia y el bajo perfil de toxicidad de este medicamento han hecho de la Amx/Clv un medicamento de elección del Grupo 5.

## Linezolid

Hace más de 10 años, estudios en un modelo de ratón demostraron la efectividad del Lzd y otras oxazolidinonas contra la *M. tuberculosis* pese a su posible baja actividad bactericida. Esta actividad ha sido confirmada en una serie de informes concernientes a pacientes con TB-MDR y TB-XDR, aunque la mayoría de ellos incluyeron un número limitado de casos. El Lzd y las otras oxazolidinonas investigadas hasta la fecha (véase líneas abajo) son antibióticos nuevos oralmente administrados que actúan interfiriendo en la síntesis temprana de proteínas. Estos medicamentos tienen una actividad de muy amplio espectro en bacterias Gram positivas aeróbicas y anaeróbicas, incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus epidermitis* y enterococcus. El Lzd sería un medicamento de elección en el manejo de la TB-MDR y TB-XDR (no solo del Grupo 5, al cual está actualmente asignado) si no fuera por el hecho de que muestra un alto perfil de toxicidad a largo plazo (tasa de anemia y/o trombocitopenia severa y neuropatía periférica y óptica en 25%–45%) y es costoso. Los costos y la toxicidad disminuirían claramente, sin disminuir la eficacia, mediante la reducción de la dosis inicial (600 mg/12 h) en 50% (600 mg/día). Existen algunos estudios que utilizan 300 mg/día. Pese a que la dosis ideal para ser usada en el tratamiento de la TB no ha sido claramente definida, hay un acuerdo casi unánime en la recomendación de 600 mg/día. Algunas publicaciones recientes también demuestran que la tasa de efectos secundarios adversos no es tan importante o grave si son tratadas en una etapa temprana y de manera agresiva, y que los problemas de costos están principalmente vinculados con la fabricación y distribución, pues en países como la India el medicamento puede ser incluso más económico que Km o Cm. Dos recientes metaanálisis encontraron una tasa de éxito de la terapia cercana al 70% en casos de TB-DR complicados en los que Lzd era sistemáticamente incluido en el régimen de tratamiento. En cualquier caso, los países que pueden costear el medicamento y controlar las reacciones adversas terminan usando Lzd (600 mg/día) como un medicamento básico contra la TB-XDR y probablemente en muchos casos contra la TB-MDR.

## Carbapenemas

Siguiendo los fundamentos lógicos invocados para Amx/Clv, las carbapenemas ofrecen un segundo enfoque para sobrellevar la resistencia betalactámica de la *M. tuberculosis*. Estos medicamentos son sustratos débiles para las betalactamasas

tanto de clase A como de clase C, y dos carbapenemas, meropenem e imipenem, son activas in vitro contra la *M. tuberculosis*. La efectividad ha sido demostrada en algunos informes sobre pacientes con TB-MDR y TB-XDR tratados con imipenem y meropenem combinados con ácido clavulánico. Aunque la experiencia con el medicamento es muy limitada hasta la fecha e involucra a pacientes con TB-XDR muy aislados que tienen un patrón de resistencia incluso más extenso, los resultados parecen ser bastante exitosos. Aun así, la experiencia limitada, la toxicidad desconocida de largo plazo y los costos elevados hacen de los carbapenemas un grupo que debe ser usado solo en situaciones extremas.

### Claritromicina

La efectividad de la claritromicina contra la *M. tuberculosis* es muy débil y no se ha demostrado rol alguno de este medicamento en el tratamiento de la TB. Sobre la base de informes aislados que han sido publicados con un número restringido de pacientes que recibieron otros múltiples medicamentos, solo un rol antituberculosis menor puede ser asignado a la claritromicina. La única ventaja de este agente es la tolerancia relativamente buena y un perfil de toxicidad bajo. Su acción es dudosa y de baja efectividad contra la *M. tuberculosis*. La claritromicina es solo utilizada cuando ya no queda ningún otro medicamento, y con más escepticismo que esperanza.

### Tioacetazona

Este es uno de los medicamentos más antiguos y más ampliamente usados en el tratamiento de la TB, incluso cuando su acción ha sido siempre considerada como muy débil y solo es bacteriostático. Debido a su alta toxicidad, particularmente en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), lo que acarrea una tasa de mortalidad incluso mayor, la tioacetazona ha sido casi eliminada del arsenal terapéutico contra la TB. Además, Th muestra una resistencia cruzada parcial a Eth. El uso de este agente debe restringirse a casos con un perfil extenso de resistencia a medicamentos, con un seguimiento cercano para las reacciones adversas y la exclusión de pacientes coinfectados con VIH debido a los incidentes documentados del síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica. Dadas todas sus debilidades, este agente es rara vez utilizado en la práctica.

### Resistencia cruzada entre medicamentos antituberculosis

Tal como se mencionó a inicios de este capítulo, algunos de los medicamentos antituberculosis pueden presentar resistencia cruzada entre los diversos medicamentos. Esto es especialmente importante entre las FQ y 2LI, porque la resistencia adquirida a uno de los medicamentos del grupo por lo general hace que los otros sean inútiles. Esto es particularmente importante para las FQ y 2LI porque, tal como se explicó en el Capítulo 8, estos medicamentos ofrecen una mayor probabilidad de curar al paciente cuando se asocian de manera apropiada. La

posible resistencia cruzada entre cada uno de los componentes de las FQ y 2LI ha sido analizada y discutida porque prácticamente todos los panes para pacientes con TB con algún grado de resistencia a medicamentos incluyen una FQ de nueva generación y un 2LI. Aunque es de menor relevancia para el pronóstico, la posible resistencia cruzada debe también notarse entre H y las tioamidas y entre estas tioamidas y Th, las cuales han sido analizadas en detalle en este capítulo.

## **Posibles medicamentos nuevos para el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente**

En años recientes, se ha realizado un número considerable de investigaciones en la búsqueda de nuevos medicamentos/derivados de compuestos existentes y nuevas formas de terapia que mejorarán el tratamiento de la TB y acelerarán el control de la enfermedad. Cuatro opciones principales se encuentran bajo estudio: 1) medicamentos antituberculosis nuevos, 2) usos nuevos de los antimicrobianos existentes, 3) inmunomoduladores, y 4) nuevas rutas de administración de medicamentos. Para el manejo de la TB-DR, estamos interesados en las primeras dos opciones de estudio.

Desafortunadamente, como con la mayoría de las actividades de desarrollo farmacoterapéutico, el proceso de descubrimiento de un medicamento antituberculosis nuevo toma de 10 a 15 años. Unas 10.000 sustancias deben ser habitualmente analizadas, a un costo de muchos millones de dólares, para encontrar un solo componente prometedor para el uso clínico. Para ser aceptada como una nueva medicación, dicha sustancia debe atravesar etapas complejas de validación en experimentos en animales y humanos, lo que usualmente acarrea 10–15 años de investigación. Pese a estos obstáculos, varias docenas de nuevos componentes químicos se encuentran actualmente en diversas etapas de desarrollo. A continuación analizamos aquellas para las cuales el desarrollo total parece ser el más prometedor. De los medicamentos bajo estudio para el tratamiento de la TB-DR, solo TMC207 (bedaquilina) y OPC-67683 (delamanid) se encuentran en la Fase III de ensayo. Por lo tanto, podemos ser capaces de recurrir a estos dos componentes en el futuro cercano. Para muchos de los compuestos mencionados a continuación, es demasiado temprano para discernir el rol potencial que podrían jugar en el tratamiento inicial de la TB sensible a medicamentos.

### **Diarilquinolinas (TMC207 [bedaquilina])**

Aquí hay actualmente grandes expectativas debido a las publicaciones que muestran que un derivado de las diarilquinolinas, R-207910 (TMC207), que actúa tanto en bacilos sensibles como en resistentes y en crecimiento activo como en fases latentes, podría partir el tiempo del tratamiento de la TB por la mitad. Es más bactericida que H (su actividad bactericida temprana inicial es mejor que H y R pero la iguala a los 14 días) y, cuando se combina con R o Z, mejora el poder esterilizador de estos medicamentos. En ratas, la combinación de TMC207,

rifapentina y Z administrada una vez por semana era mucho más efectiva que el régimen estándar de H+R+Z cinco veces por semana. Parece ser sinérgico con Z. El atractivo de TMC207 es que es el primer medicamento antituberculosis en los últimos 40 años con un mecanismo de acción totalmente nuevo: actúa inhibiendo la ATP sintasa de la M. tuberculosis. Este medicamento se encuentra en la Fase III de ensayos para el tratamiento de pacientes con TB-MDR y ha generado grandes expectativas. Ya hay publicaciones sobre su uso en pacientes con TB-MDR/TB-XDR que muestran resultados muy prometedores. En un estudio de la Fase IIb en TB-MDR, la adición de TMC207 a un régimen de tratamiento con DSL versus placebo más DSL administrados durante 8 semanas mostró el esputo esterilizado en 48% de los pacientes versus 9% para el grupo placebo. Luego de 2 años de tratamiento, 81% de los pacientes que recibieron TMC207 + el régimen estándar fueron curados vs. 57% de aquellos que recibieron solo el régimen estándar. No obstante, debemos ser cautelosos porque parece que puede tener interacciones desfavorables con R, pese a que parece que no pierde actividad bactericida.

### Nitroimidazopiranos (PA-824 and OPC-67683 [delamanid])

Se mostró que una serie de nitroimidazopiranos originalmente investigados como radiosensibilizadores para el uso en quimioterapia para el cáncer tenían actividad *in vitro* e *in vivo* contra la M. tuberculosis. Derivados más nuevos mostraron una actividad significativa contra la M. tuberculosis y una falta de mutagenicidad mostrada previamente con nitroimidazoles bicíclicos. Existe una considerable actividad *in vivo* (en estudios de ratones) contra la M. tuberculosis, comparable a la actividad de H. Su acción involucra la inhibición de la síntesis de ácidos grasos y ácidos micólicos. Similares a los nitroimidazoles (a los cuales pertenece el metronidazol), estos medicamentos muestran una actividad bactericida *in vitro* significativa contra los bacilos que se mantienen en una fase estacionaria hipóxica.

Una serie de nitroimidazoles, relacionados con el metronidazol, han probado ser bactericidas contra la M. tuberculosis tanto *in vitro* como *in vivo*. Estudios experimentales con un nitroimidazopirano llamado PA-824, que probó ser el metronidazol más activo, mostraron una acción similar a H, con un espectro de acción muy específico para TB. Al igual que H, PA-824 actúa en la biosíntesis de los lípidos de la pared celular pero en diferentes estados metabólicos, y también inhibe la síntesis de proteínas. También al igual que H, PA-824 actúa en los bacilos en la fase de multiplicación exponencial, aunque en un modelo de cultivo anaeróbico también parece actuar en bacilos latentes. Ha mostrado efectividad contra las cepas de M. tuberculosis que son resistentes a los medicamentos usuales. Se requiere más estudios, pero puede llegar a ser un buen medicamento alternativo de primera línea. Otsuka Pharmaceutical está probando un nuevo compuesto de la serie de nitroimidazoles, una dihidroimidaza-oxazol (OPC-67683 (delamanid)), en pacientes que parecen tener una gran actividad antimicobacteriana. Ya se encuentra en la Fase III de prueba y muestra resultados muy prometedores.

### Derivados de las oxazolidinonas (linezolid, PNU-100480 y AZD5847)

El rol de Lzd en el tratamiento de la TB ha sido extensamente analizado, puesto que este es el único medicamento comercializado de este grupo de nuevos antibióticos administrados oralmente. Estudios recientes muestran que el PNU-100480 es más potente que el Lzd y mejora significativamente la actividad bactericida de diversas combinaciones antituberculosis, incluyendo Mfx, lo que sugiere que puede ser un nuevo candidato para acortar el tratamiento de la TB. Las pruebas que se encuentran aún en la Fase I-II sugieren que el AZD5847 puede ser incluso más potente.

### Etilendiaminas (SQ109)

El SQ109, el componente más potente de entre 2.796 preparaciones similares, demuestra tener una actividad antituberculosis. Pese a que es una diamina que se empezó a estudiar como un análogo de E, su estructura química y mecanismo de acción no son los mismos, y parece, de hecho, no tener resistencia cruzada con E. El SQ109 actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular micobacteriana y mejora la acción de H y R, acortando el tiempo de tratamiento en un modelo de TB en ratones. Parece tener una acción sinérgica con el modelo de TB en murinos con H, R y TMC207.

### Pirroles (LL3858)

Diversos pirroles han demostrado una acción notable contra cepas sensibles y resistentes específicas de *M. tuberculosis*. Su mecanismo de acción es desconocido. El nuevo compuesto LL3858 esteriliza el pulmón y bazo de ratas infectadas en un período de tiempo más corto que la farmacoterapia convencional. También parece actuar de manera intermitente, de manera que un régimen de LL3858+rifapentina+Z administrado una vez por semana tiene la misma eficacia que el régimen de H+R+Z administrado cinco veces por semana en ratas. Actualmente se encuentra en ensayos de Fase II para evaluación en TB humana.

### Nuevos medicamentos de familias ya conocidas

Estos medicamentos incluyen las nuevas rifamicinas (rifabutina, rifapentina y rifalazil) y las nuevas FQ (Lfx, Mfx y Gfx), cuyo rol en el tratamiento de la TB-DR ya ha sido revisado ampliamente y discutido líneas arriba. Por el contrario, otros macrólidos como la claritromicina han mostrado un efecto muy reducido en el tratamiento de la TB-DR. Aunque la claritromicina y otros macrólidos, tales como la roxitromicina y azitromicina, han demostrado tener una actividad antimicobacteriana con un buen MIC in vitro, esto no sucede, en realidad, en todos los casos y hay insuficiente experiencia clínica que recomiende su uso. Por otro lado, tanto la claritromicina como la azitromicina son muy activas contra todas las micobacterias menos la *M. tuberculosis*, y son, por ende, la base del tratamiento de muchas de estas micobacteriosis.

## Nuevas combinaciones de medicamentos

Existe una creciente convicción de que, además de las propiedades de cada medicamento individual, se debe hacer una evaluación de sus combinaciones más efectivas, porque el éxito terapéutico depende más del régimen de tratamiento que de la actividad de cada componente tomado por separado. Se propuso inicialmente tratamientos combinados para prevenir el desarrollo de la resistencia bacteriana. Hoy en día, también estamos buscando aumentar la eficacia a través de los beneficios de las diversas combinaciones de medicamentos. Por ejemplo, muchas combinaciones que se encuentran en estudio muestran que la Cf puede tener un gran valor cuando se combina con otros medicamentos, posiblemente facilitando su mecanismo de acción. De las diversas asociaciones actualmente conocidas que se encuentran en estudio, una combinación de Cf con Z y Mfx parece que puede tener una excelente actividad bactericida y esterilizadora.

## Conclusiones

Cada caso de TB, incluyendo aquellos que portan la M. tuberculosis con un extenso perfil de resistencia a medicamentos, tiene una probabilidad de curación si se asume el uso racional de los medicamentos antituberculosis actualmente disponibles. Sin embargo, la disponibilidad de los medicamentos no es el único requerimiento: el tratamiento efectivo también requiere de una comprensión sólida de cuáles agentes deben ser introducidos mientras se amplía el perfil de resistencia. Hemos presentado aquí un análisis actualizado del uso racional y adecuado de medicamentos antituberculosis, un tema crucial para el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR. La mayor parte de las áreas tratadas en este capítulo requieren estudios clínicos posteriores para esclarecer definitivamente el rol real de cada medicamento en el tratamiento de la TB.

## Referencias

- Caminero JA. Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 869–877.
- Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 829–837.
- Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 621–669.
- Chambers HF, Turner J, Schecter GF, Kawamura M, Hopewell PC. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 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: 447–454.
- Diacon AH, Pym A, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2397–2405.

- Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. *Eur Respir J* 2011; 38: 516–528.
- Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(Suppl 2): S231–S279.
- Global Alliance for TB Drug Development. Handbook of anti-tuberculosis agents. Clarithromycin. *Tuberculosis* 2008; 88: 92–95.
- Hugonnet J, Tremblay L, Boshoff HI, Barry CE 3rd, Blanchard JS. Meropenem lavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2009; 323: 1215–1218.
- 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.
- Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, Mamtani M, Kulkarni H. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 139–145.
- Kim SJ. Drug susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005; 25: 564–569.
- Ma Z, Lienhard C, McIlleron H, Nunn AJ, Wang X. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. *Lancet* 2010; 375: 2100–2109.
- O'Brien RJ, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clin Chest Med* 2005; 26: 327–340.
- Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.
- Rustomjee R, Lienhardt C, et al. A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 128–138.
- Tsukamura M. Cross-resistance relationships between capreomycin, kanamycin, and viomycin resistances in tubercle bacilli from patients. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 780–782.
- Van Deun A, Kya Jai Maug A, Hamid Salim MA, Kumar Das P, Ranjan Sarker M, Daru P, Rieder HL. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 684–692.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- Yew WW, Chan CK, Leung CC, Chau CH, Tam CM, Wong PC, 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: 1476–1481.
- Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis [Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD004795. doi:10.1002/14651858.CD004795.pub3.



# Reacciones adversas a medicamentos anti-tuberculosis: enfoques prácticos y manejo apropiado

Chen-Yuan Chiang

- 
- Introducción
  - Reacciones adversas a medicamentos antituberculosis de primera línea
    - Isoniacida
    - Rifampicina
    - Pirazinamida
    - Etambutol
    - Estreptomina
  - Reacciones adversas a medicamentos antituberculosis de segunda línea
    - Fluoroquinolonas
    - Medicamentos inyectables de segunda línea
    - Tioamidas
    - Ácido paraaminosalicílico
    - Cycloserina
    - Clofazimina
    - Linezolid
  - Inicio del tratamiento de la TB-MDR
  - Monitoreo de las reacciones adversas a medicamentos
  - Manejo de las reacciones adversas a medicamentos.
- 

*La alta frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos representa uno de los principales desafíos en el tratamiento de la tuberculosis drogoresistente (TB-DR). Las reacciones adversas a medicamentos más comunes incluyen: náuseas, vómitos, diarrea, mareos, perturbaciones auditivas, dolor de cabeza, desbalance electrolítico, anorexia, neuropatía periférica, depresión, tinnitus, reacciones alérgicas, etc. Las reacciones adversas a medicamentos están relacionadas con el tipo, número, dosis y frecuencia de los medicamentos usados. Aunque las reacciones adversas a medicamentos son comunes, la mayoría son menores y no requieren el retiro de los medicamentos del régimen de tratamiento. Las reacciones adversas a medicamentos que resultan en la terminación permanente del tratamiento de la TB-DR son relativamente raras (1%–2%). Sin embargo, si los trabajadores de salud no están familiarizados con los efectos adversos de los medicamentos antituberculosis o si no están bien capacitados en el manejo de los efectos adversos de los medicamentos, estos pueden llegar a frustrarse cuando tratan con pa-*

*cientes que tienen reacciones y quejas múltiples. Los trabajadores de salud sin experiencia pueden entonces dejar de proporcionar innecesariamente los medicamentos o pueden terminar el tratamiento de manera prematura, lo que resulta en una alta proporción de fracasos del tratamiento. Por otro lado, los pacientes pueden negarse a continuar con el tratamiento si la incomodidad causada por las reacciones adversas a los medicamentos no es apropiadamente tratada por los trabajadores de salud. La identificación y manejo de los efectos adversos de los medicamentos de manera oportuna son, por ende, críticos en un programa exitoso de TB-DR.*

## Introducción

Estudios sobre los resultados de la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) han reportado una alta proporción de pérdidas en el seguimiento, probablemente debidas a la gran carga medicamentosa, una alta frecuencia de efectos adversos de los medicamentos y una larga duración del tratamiento. La alta frecuencia de reacciones adversas a medicamentos es uno de los principales desafíos en el tratamiento de la TB-MDR. Las reacciones adversas a medicamentos que frecuentemente u ocasionalmente tienen lugar durante el tratamiento de la TB-DR incluyen náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, gastritis, dolor abdominal, hepatitis, artralgia, mareos, malestar general, perturbaciones auditivas, dolor de cabeza, perturbaciones del sueño, desbalance electrolítico, neuropatía periférica, depresión, hipotiroidismo, tinnitus y reacciones alérgicas. Las reacciones adversas a medicamentos se relacionan con el tipo, número, duración, dosis y frecuencia de medicamentos utilizados. Los pacientes pueden experimentar diversas reacciones adversas a medicamentos de manera simultánea o secuencial.

Aunque las reacciones adversas a medicamentos son comunes, la mayoría son manejables y no requieren el retiro de los medicamentos del régimen de tratamiento. Las reacciones adversas a medicamentos que resultan en la terminación permanente del tratamiento de la TB-MDR son relativamente raras (1%–2%). Sin embargo, si los trabajadores de salud no están familiarizados con los efectos adversos de los medicamentos antituberculosis o no están bien capacitados en el manejo de los efectos adversos de los medicamentos, estos pueden llegar a frustrarse al momento de lidiar con pacientes que tienen múltiples malestares y quejas. Los trabajadores de salud sin experiencia pueden dejar de dar los medicamentos de manera innecesaria o pueden terminar el tratamiento de manera prematura, lo que resulta en una alta proporción de fracasos del tratamiento. Durante las misiones de asistencia técnica para el manejo programático de la TB-DR (PMDT, por sus siglas en inglés), se ha observado en muchos entornos que los trabajadores de salud dejan de dar los medicamentos de manera innecesaria por hallazgos clínicos o de laboratorio no específicos debido al miedo a los litigios. También es un hecho que los pacientes pueden negarse a continuar con el tratamiento si las reacciones adversas a medicamentos no son tratadas de manera apropiada. Para abordar el desafío de la alta frecuencia de reacciones adversas a medicamentos en el tratamiento de la TB-MDR, un fuerte compromiso por alcanzar una tasa elevada de curación, un sólido conocimiento de las reacciones adversas a medicamentos y la atención cuidadosa de pacientes que sufren de efectos adversos de los medicamentos son críticos.

## Reacciones adversas a medicamentos antituberculosis de primera línea

Los regímenes utilizados en el tratamiento de pacientes nuevos con TB consisten en isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E). En general, los medicamentos antituberculosis de primera línea (DPL) son bien tolerados con una frecuencia relativamente baja de efectos adversos mayores que resultan

en el retiro de los medicamentos de los regímenes. Gonzalez Montaner et al. informaron que la frecuencia de interrupción del tratamiento debido a efectos adversos fue 0,9% para H, 2,3% para R y 4,9% para Z. Ormerod y Horsfield evaluaron 1.317 pacientes e informaron que 5,1% de pacientes tuvieron reacciones adversas a medicamentos antituberculosis que requirieron la modificación de los regímenes de tratamiento. Las reacciones tuvieron lugar en 4,9% de los pacientes tratados con Z, 4,5% con estreptomycin (S), 1,8% con R, 0,5% con H y 0,2% con E. Un metaanálisis informó que la proporción total de pacientes adultos tratados con regímenes que contienen tanto H como R que desarrollaron hepatitis clínica fue 2,7%, pero hubo una variación significativa entre entornos. Yee et al. informaron que 9% de los pacientes tuvieron efectos adversos de los medicamentos importantes y que la incidencia total de efectos adversos importantes de Z (6%) era más alta que la de H (4%) o R (3%). La proporción de pacientes con TB-MDR que experimentaron una o más reacciones adversas a medicamentos fue de 69,2% en Turquía, 71% en Bangladesh, 72% en Nepal y 79% en Letonia. La proporción de pacientes con TB-MDR que requirieron la discontinuación de uno o más medicamentos antituberculosis durante el tratamiento fue significativa: 21,4% en Taiwán (Taipéi), 28,7% en Rusia (Tomsk), 30% en Estados Unidos (Denver), 34,2% en Perú (Lima), 42,6% en Estonia, 43,5% en Letonia, 49,4% en Filipinas (Manila) y 55,5% en Turquía (Estambul). Diversos factores están asociados con el incremento del riesgo de hepatotoxicidad durante el tratamiento contra la tuberculosis: edad avanzada, enfermedad extensa de TB, malnutrición, uso excesivo del alcohol, infección crónica de hepatitis B, infección crónica de hepatitis C e infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Fernandez-Villar et al. informaron que la hepatotoxicidad inducida por medicamentos tuvo lugar en 5,8% de pacientes sin factores de riesgo previos para la condición y en 18,2% de pacientes con factores de riesgo previos.

### Isoniacida

Un nivel anormalmente alto de enzimas hepáticas (transaminasas) es relativamente frecuente entre pacientes tratados con H. La hepatitis y la neuropatía periférica tienen lugar ocasionalmente. Las convulsiones, alucinaciones, psicosis, neuropatía óptica, pelagra, anemia, acidosis metabólica, lupus eritematoso, agranulocitosis, alopecia, asma y dermatitis son raros.

### Rifampicina

Entre los pacientes tratados con R, la elevación transitoria de la bilirrubina, la coloración naranja de la orina y las lágrimas y el incremento de las enzimas hepáticas son relativamente frecuentes. La hepatitis, el prurito y la fiebre medicamentosa tienen lugar ocasionalmente. La nefritis intersticial, glomerulonefritis, insuficiencia renal, necrólisis epidérmica tóxica, oligomenorrea, amenorrea, shock anafiláctico, trombocitopenia, neutropenia, anemia hemolítica, colitis pseudomembranosa, lupus eritematoso y miopatía son raros.

### Pirazinamida

Entre los pacientes tratados con Z, la artralgia y la hiperuricemia son relativamente comunes. Z interfiere con el metabolismo de las purinas, lo que resulta en una disminución en la excreción de ácido úrico. El alopurinol no es recomendado en el manejo de la hiperuricemia inducida por Z porque incrementa la concentración plasmática de ácido pirazinoico, lo que inhibe la secreción renal de uratos. La hepatitis, náuseas y eflorescencia tienen lugar ocasionalmente. La anemia, lupus eritematoso, convulsiones y fotodermatitis son raros. Entre los medicamentos antituberculosis de primera línea, Z es el medicamento ofensor más frecuente en casos de hepatitis inducida por medicamentos.

### Etambutol

Entre aquellos tratados con E, el efecto adverso más importante es la toxicidad ocular, que afortunadamente es poco común. La anemia aplásica, neumonía eosinofílica, trombocitopenia e hiperuricemia son raras.

### Estreptomina

Los principales efectos adversos de S son la toxicidad vestibular-coclear y la toxicidad renal, las cuales son típicamente dependientes de la dosis. La reacción de hipersensibilidad tiene lugar de una manera relativamente frecuente. En casos raros, S puede causar bloqueo neuromuscular.

## Reacciones adversas a medicamentos antituberculosis de segunda línea

El tratamiento de la TB-MDR requiere del uso de drogas (medicamentos) de segunda línea (DSL). La frecuencia de efectos adversos de los medicamentos entre pacientes con TB-MDR tratados con DSL es mucho mayor que la frecuencia entre pacientes nuevos tratados con DPL. Las DSL más comúnmente usadas en el tratamiento de la TB-DR incluyen las fluoroquinolonas (FQ), medicamentos inyectables de segunda línea (2LI, por su acrónimo en inglés; es decir, kanamicina (Km), amikacina (Am) y capreomicina (Cm)), etionamida (Eth), protionamida (Pto), cicloserina (Cs) y ácido paraaminosalicílico (PAS). La Tabla 10.1 muestra los efectos adversos comunes de estas DSL.

### Fluoroquinolonas

Entre las DSL, las FQ tienen una frecuencia relativamente baja de reacciones adversas y son generalmente bien toleradas. La intolerancia gastrointestinal, dolor de cabeza, malestar general, insomnio, mareos, reacciones alérgicas, elevación de las enzimas hepáticas, fotosensibilidad, ruptura de tendones, neuropatía periférica y prolongación del intervalo QT son ocasionales o raros.

**Tabla 10.1** Efectos adversos comunes de medicamentos de segunda línea.

<i>Medicamento</i>	<i>Efectos adversos</i>
Etionamida, protionamida	Perturbación gastrointestinal, hepatitis, hipotiroidismo
Ácido paraaminosalicílico	Perturbación gastrointestinal, hepatitis, hipotiroidismo
Cicloserina/terizidona	Perturbaciones neurológicas y psiquiátricas: dolor de cabeza, irritabilidad, depresión, convulsiones, ideación suicida
Kanamicina, amikacina, capreomicina	Dolor en el sitio de la inyección, hipopotasemia e hipomagnesemia, nefrotoxicidad, ototoxicidad, neuropatía periférica
Ofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina	Generalmente bien toleradas, perturbación gastrointestinal ocasional, dolor articular

*Fuente:* Adaptado de Organización Mundial de la Salud, Lineamientos de 2008.

## Medicamentos inyectables de segunda línea

Los medicamentos de 2LI, incluyendo Km, Am y Cm, pueden causar dolor en el sitio de la inyección, insuficiencia/falla renal, toxicidad vestibular (náuseas, vómitos, vértigo, ataxia, nistagmo), daño auditivo, desbalance electrolítico (hipopotasemia e hipomagnesemia) y neuropatía periférica. Como la mayoría de efectos adversos de los medicamentos de 2LI están usualmente relacionados con la dosis, los efectos adversos de los medicamentos tienen lugar rara vez en la etapa temprana del tratamiento, salvo el dolor en el sitio de la inyección y la hipersensibilidad. Estos medicamentos son usualmente administrados diariamente al inicio y pueden reducirse a tres veces por semana luego de unos cuantos meses de tratamiento para mejorar la tolerabilidad y reducir el riesgo de efectos adversos.

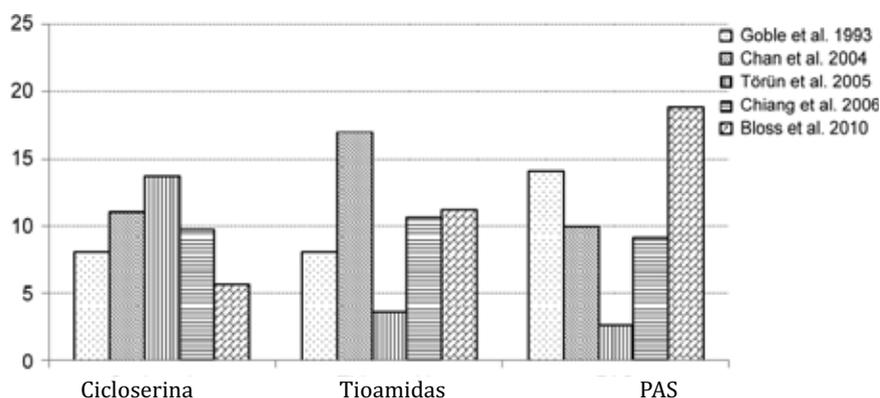
## Tioamidas

Entre los pacientes tratados con Eth y Pto, la intolerancia gastrointestinal severa (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, sabor metálico en la boca y/o anorexia) tiene lugar frecuentemente desde el inicio del tratamiento o después durante el tratamiento. Además, las reacciones alérgicas, perturbaciones psicóticas, somnolencia, mareos, insomnio, dolor de cabeza e hipotensión postural, hepatitis, ginecomastia, irregularidad menstrual, artralgia, leucopenia, hipotiroidismo, neuritis periférica, neuritis óptica, diplopía, visión borrosa y síndrome tipo pelagra (las reacciones incluyen eflorescencia, fotosensibilidad, trombocitopenia y púrpura) pueden tener lugar. De 218 pacientes con TB-MDR tratados con Pto en un estudio de Taipéi, 23 (10,6%) dejaron de tomar Pto (15 dentro de un período de 1 mes), de los cuales 14 (6,4%) debido a náuseas/vómitos intolerables (10 dentro de un período de 1 mes). La Figura 10.1 muestra la proporción de pacientes con TB-MDR a quienes se les retiró Cs, Eth/Pto o PAS de los regímenes de

tratamiento debido a reacciones adversas a medicamentos, tal como se informó en diferentes entornos.

### Ácido paraaminosalicílico

Al igual que Eth/Pto, el PAS causa también con frecuencia intolerancia gastrointestinal severa (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), lo que representa desafíos difíciles en el uso de este medicamento. De los 209 pacientes con TB-MDR tratados con PAS en Taipéi, 19 (9,1%) tuvieron que dejar de tomar el PAS (9 dentro de un período de 1 mes), de los cuales 13 (6,2%) debieron dejarlo de tomar debido a náuseas/vómitos intolerables (6 dentro de un período de 1 mes) (Figura 10.1). Los gránulos de PAS son una preparación granular de liberación retardada con un recubrimiento resistente a ácidos que protege contra la degradación en el estómago. Bajo condiciones neutras en el intestino



**Figura 10.1** Proporción de pacientes con TB-MDR que tuvieron que retirar la cicloserina, una tioamida (etionamida o protionamida) o el ácido paraaminosalicílico de los regímenes de tratamiento debido a reacciones adversas a medicamentos.

Delgado, el recubrimiento resistente a ácidos se disuelve rápidamente. Los gránulos de PAS deben ser tomados con alimentos ligeramente ácidos y pueden resultar en una menor intolerancia gastrointestinal que las otras preparaciones del PAS. Sin embargo, la diarrea continúa siendo un efecto adverso y las cápsulas vacías pueden aparecer en las heces. Otros efectos adversos del PAS incluyen el hipotiroidismo, hepatitis, reacciones alérgicas, agrandamiento de la tiroides, síndrome de malabsorción, incremento del tiempo de protrombina, fiebre, anemia hemolítica e hipoglucemia en diabetes.

## Cicloserina

A diferencia de Eth/Pto y PAS, la principal reacción adversa de Cs no es la intolerancia gastrointestinal, sino más bien las perturbaciones neurológicas y psiquiátricas que incluyen dolores de cabeza, irritabilidad, perturbaciones del sueño, agresión, temblores, depresión, confusión, mareos, insomnio, ansiedad, pesadillas y somnolencia. Además, la inflamación de las encías, palidez, cambios visuales, eflorescencia de la piel, entumecimiento, hormigueo o quemazón en manos y pies, ictericia, dolor ocular, convulsiones y pensamientos suicidas pueden tener lugar.

## Clofazimina

Los efectos adversos de la clofazimina (Cf) se relacionan generalmente con la dosis y afectan principalmente a la piel, los ojos y el tracto gastrointestinal. La descoloración rosada a pardo-negruzca de la piel, cornea, retina y orina tiene lugar en una alta proporción de pacientes dentro de las primeras semanas de tratamiento. Otros problemas de la piel incluyen ictiosis, sequedad, eflorescencia y prurito. Las perturbaciones gastrointestinales incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

## Linezolid

La diarrea y las náuseas son comunes en pacientes tratados con linezolid (Lzd). La administración de Lzd por un período de tiempo prolongado se asocia con toxicidades hematológicas y neurológicas. Los efectos adversos hematológicos son principalmente reversibles e incluyen la mielosupresión que se manifiesta como anemia, leucopenia, pancitopenia o trombocitopenia. Las neuropatías periféricas y ópticas también han sido reportadas. Los efectos adversos del Lzd están generalmente relacionados con la dosis.

## Inicio del tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente

El inicio exitoso del tratamiento de la TB-MDR es el primer paso para el tratamiento exitoso de la TB-MDR. Como las FQ son generalmente bien toleradas y los efectos adversos de los medicamentos de 2LI usualmente tienen lugar luego de un período de tratamiento, el inicio exitoso del tratamiento de la TB-MDR depende largamente de la administración de Eth/Pto, PAS y Cs. Armados con el conocimiento sobre las reacciones adversas a medicamentos, todos los medicamentos de un régimen de tratamiento de la TB-MDR pueden ser administrados desde el inicio en una dosis completa. Sin embargo, es esencial reconocer que una minoría significativa puede no ser capaz de tolerar Eth/Pto, PAS y Cs (Figura 10.1). Se debe establecer estrategias para apoyar a dichos pacientes y evitar la posible negación a recibir el tratamiento debido a los efectos adversos de los medicamentos.

Si los efectos adversos de los medicamentos tienen lugar, los medicamentos auxiliares pueden ser útiles. Como la perturbación gastrointestinal es común, algunos expertos incluyen de manera rutinaria un medicamento antiemético tal como la metoclopramida o proclorperazina desde el inicio. Si los medicamentos auxiliares no resuelven el problema, los medicamentos responsables deben ser identificados. La reducción de la dosis del medicamento en discusión puede ser útil, pero la dosis debe ser incrementada gradualmente hasta un nivel adecuado en un momento posterior si el paciente lo puede tolerar. De manera alternativa, los posibles medicamentos responsables pueden dejarse de dar temporalmente y volverlos a dar luego de minimizar los síntomas.

Por lo común, puede haber más de un medicamento sospechoso de causar efectos adversos. La perturbación gastrointestinal podría deberse o a Eth/Pto o a PAS. En algunos casos, los pacientes pueden ser capaces de identificar qué medicamento está causando problemas. En una visita de asistencia técnica de PMDT en Asia, una paciente con TB-MDR que tomaba tanto Eth como gránulos de PAS fue capaz de establecer claramente que la Eth era tolerable pero los gránulos de PAS, no. La paciente explicó que ella mezclaba los gránulos de PAS con agua y los mascaba, lo que resultaba en que los gránulos permanecieran en su boca, seguido de náuseas y vómitos intolerables. Por consiguiente, ella se negó a continuar con el tratamiento de la TB-MDR unos pocos días después del inicio. Sus náuseas y vómitos desaparecieron completamente cuando se le aconsejó que tomara los gránulos de PAS junto con jugo de naranja, sin masticarlos. Otros pacientes no tenían siempre la posibilidad de identificar qué medicamento era el causante de los problemas. En estas circunstancias, hay dos enfoques. El primero es reducir la dosis o dejar de dar completamente los medicamentos uno a uno para identificar los medicamentos responsables. Esto podría ser aplicable en el manejo de las perturbaciones gastrointestinales. El segundo enfoque es descontinuar todos los posibles medicamentos responsables y volverlos a probar uno a uno para identificar el/los medicamento(s) responsables. Este último enfoque es usualmente preferido en casos con reacciones adversas severas tales como la hepatitis inducida por medicamentos.

Sabiendo que una proporción significativa de pacientes experimentarán reacciones adversas a medicamentos intolerables, la alternativa es añadir los medicamentos paso a paso cuando se inicia el tratamiento para maximizar la tolerabilidad, especialmente si Eth/Pto, PAS y Cs son incluidos en el régimen.

Al inicio del tratamiento de la TB-MDR, una FQ, un medicamento de 2LI y un agente oral de DSL (ya sea Eth/Pto, Cs o PAS) podrían ser introducidos desde un inicio, junto con Z y E (si estos medicamentos están incluidos en el régimen de tratamiento). Si el tratamiento empieza con Eth, una FQ, Km y Z, y tienen lugar perturbaciones gastrointestinales, estas son usualmente causadas por Eth, y rara vez debido a la FQ o Z. Las dosis diarias de Eth pueden darse en 2-3 dosis divididas. La administración de un medicamento antiemético, tal como la metoclopramida o proclorperazina, puede ser útil. Si la perturbación gastrointestinal

persiste luego de la administración de un medicamento antiemético, se puede intentar reducir de manera temporal la dosis de Eth a 250 mg por día. Si un paciente puede tolerar 250 mg de Eth, la dosis puede incrementarse a 250 mg dos veces al día y luego escalar hasta la dosis total. Tan pronto como los pacientes puedan tolerar la Eth, otra DSL oral (Cs o PAS) puede añadirse. El incremento de la dosis puede ser también considerado para el PAS y Cs. Es esencial monitorear cercanamente la reacción de los pacientes a los medicamentos para garantizar que pueden tolerar el régimen de tratamiento. Un corto periodo de hospitalización al inicio del tratamiento puede ser útil y permitir que los trabajadores de salud monitoreen de manera cercana la tolerancia de los pacientes al régimen de tratamiento. Si el tratamiento ambulatorio se proporciona desde el inicio, el respaldo del tratamiento directamente observado (TDO), ya sea con base en la instalación de salud o en la comunidad, debe también ser proporcionado. El contacto diario de los trabajadores de salud con los pacientes proporciona oportunidades para monitorear cercanamente la tolerancia de los pacientes a los regímenes, identificar los efectos adversos de los medicamentos y tratar los efectos adversos de manera oportuna. Es difícil para los pacientes autoadministrarse las DSL y lidiar con los efectos adversos de los medicamentos por sí mismos.

## Monitoreo de las reacciones adversas a medicamentos

Es esencial monitorear los efectos adversos de los medicamentos de una manera sistemática y oportuna. Existen dos categorías de efectos adversos de los medicamentos: los síntomas clínicos que los pacientes pueden sentir y los efectos que están ocultos al principio y requieren de análisis de laboratorio. En cada encuentro de TDO, los trabajadores de salud deben prestar atención a los síntomas clínicos de los efectos adversos comunes que incluyen eflorescencias en la piel, perturbación gastrointestinal, perturbación psiquiátrica (dolor de cabeza, ansiedad, depresión, irritabilidad, cambio en el comportamiento), ictericia, toxicidad auditiva (pérdida de la audición), toxicidad vestibular (náuseas, vértigo, ataxia), neuropatía periférica y síntomas de pérdida electrolítica (calambres musculares, palpitaciones). La educación del paciente sobre las posibles reacciones adversas a medicamentos es esencial. Esto debe hacerse al inicio del tratamiento y durante el seguimiento. Si los pacientes no son informados acerca de los posibles efectos adversos de los medicamentos, puede que ellos no reporten que tienen dichos síntomas. La demora en la identificación de las reacciones adversas puede resultar en eventos que amenazan la vida o en daño irreversible de los órganos vitales. Además, los pacientes pueden tener miedo o sentirse ansiosos si no son informados sobre estos efectos o si no saben cómo lidiar con los efectos adversos de los medicamentos, que puede resultar en la interrupción del tratamiento o en la negación a tratarse.

Los análisis de laboratorio deben llevarse a cabo regularmente para detectar efectos adversos ocultos, incluyendo las anomalías de la creatinina sérica

(analizar los valores iniciales y mensualmente si fuera posible cuando están recibiendo medicamentos de 2LI); el potasio (los valores iniciales y mensualmente si fuera posible cuando están recibiendo medicamentos de 2LI); la hormona estimulante de la tiroides (los valores iniciales y cada 3 meses si están recibiendo Eth/Pto o PAS); las enzimas hepáticas (cada 1-3 meses si están recibiendo H, Z, Eth/Pto o PAS); la hemoglobina, conteo de glóbulos blancos, conteo de plaquetas; y otros dependiendo de los medicamentos utilizados.

## Manejo de las reacciones adversas a medicamentos

Los principios claves en el manejo de las reacciones adversas a medicamentos en el tratamiento de la TB-MDR son:

1. Si tienen lugar efectos adversos menores, sea comprensivo, considere la administración de medicamentos auxiliares y reconforte a los pacientes.
2. En caso de efectos adversos mayores que amenazan la vida o pueden causar posiblemente daño a los órganos vitales, identifique los medicamentos responsables y deje de administrarlos.

Una vez que las reacciones adversas a medicamentos son identificadas, estas deben ser tratadas rápida y efectivamente:

1. Los medicamentos auxiliares (tales como la metoclopramida para las perturbaciones gastrointestinales, la vitamina B6 para la neuropatía periférica, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos para la artralgia y los dolores de cabeza, los antihistamínicos para las reacciones de hipersensibilidad, la levotiroxina para el hipotiroidismo, el reemplazo de potasio y magnesio para la pérdida electrolítica) pueden ser útiles.
2. Si los medicamentos auxiliares no resuelven el problema o no son útiles (es decir, casos de hepatitis o falla renal), el/los medicamento(s) sospechoso(s) debe(n) ser identificado(s). En algunos momentos, las reacciones pueden no ser causadas por medicamentos antituberculosis. Otras causas posibles deben ser tratadas también. La evaluación clínica cuidadosa y el diagnóstico diferencial son críticos. Por ejemplo, la depresión puede deberse a la TB crónica u otros problemas socioeconómicos y no a Cs. En dichos casos, suspender la Cs puede no ser útil.
3. La reducción de la dosis de los medicamentos responsables puede resolver el problema en algunos casos, tales como con la perturbación gastrointestinal, pero la dosis debe incrementarse a niveles adecuados de manera gradual en un momento posterior si el paciente lo puede tolerar. En otros casos, los agentes sospechosos deben ser dejados de administrar de manera temporal o permanente. Los medicamentos que son completamente intolerables o causan efectos adversos mayores que amenazan la vida o dañan órganos vitales (tales como hepatitis, toxicidad renal, neuritis óptica, perturbaciones neurológicas y psiquiátricas severas) deben dejar de

administrarse. En casos en los que hay dos o más agentes sospechosos, un procedimiento que exponga de nuevo a estos agentes sospechosos uno por uno luego de que los síntomas se minimicen se debe llevar a cabo para identificar los medicamentos responsables.

4. La discontinuación permanente de uno o más medicamentos puede ser necesaria. Sin embargo, la discontinuación de medicamentos, especialmente FQ e inyectables, puede comprometer la eficacia de los regímenes. La discontinuación permanente de las FQ rara vez es necesaria. La decisión para discontinuar de manera permanente las FQ debe ser tomada solo luego de una evaluación clínica muy cuidadosa, ya que puede incrementar de manera significativa el riesgo de fracaso del tratamiento. Los inyectables de segunda línea son también críticos en la fase intensiva y no deben discontinuarse tan pronto. Un promedio de 10% de pacientes (5%–15%) no puede tolerar la Eth/Pto o Cs o PAS (Figura 10.1). Si a una proporción mayor de pacientes (25% o más) se le retira la Eth/Pto del régimen de tratamiento debido a los efectos adversos, se requiere de una investigación para garantizar que los trabajadores de salud no han dejado de administrar de manera innecesaria la Eth/ Pto debido a efectos adversos menores. Esto también aplica para el PAS y Cs.
5. El reemplazo con otros medicamentos debe considerarse si la discontinuación de uno o más medicamentos puede comprometer la eficacia del régimen. Esto es particularmente importante en la fase intensiva.
6. La discontinuación permanente del tratamiento de la TB-MDR debido a efectos adversos de los medicamentos es rara vez requerida. Si a 5% o más pacientes se les ha discontinuado de manera permanente el tratamiento de la TB-MDR debido a efectos adversos de los medicamentos, se requiere de una evaluación para descubrir si esto puede mejorarse.

## Referencias

- Bloss E, Kukš L, Holtz TH, Riekstina V, Skripčonoka V, Kammerer S, Leimane V. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 275–281.
- Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh MLN, Goble M, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1103–1109.
- Chiang CY, Enarson DA, Yu MC, Bai KJ, Huang RM, Hsu CJ, et al. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28: 980–985.
- Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J, Vazquez-Gallardo R, Ulloa F, Leiro V, et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1499–1505.
- Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR, Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993; 328: 527–532.

- Gonzalez Montaner LJ, Dambrosi A, Manassero M, Dambrosi VML. Adverse effects of antituberculosis drugs causing changes in treatment. *Tubercle* 1982; 63: 291–294.
- Malla P, Kanitz EE, Akhtar M, Falzon D, Feldmann K, Gunneberg C, et al. Ambulatory-based standardized therapy for multi-drug resistant tuberculosis: experience from Nepal, 2005–2006. *PLoS ONE* 2009; 4(12): e8313. doi:10.1371/journal.pone.0008313.
- Nathanson E, Gupta R, Huamani P, Leimane V, Pasechnikov AD, Tupasi TE, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1382–1384.
- Nathanson E, Nunn P, Uplekar M, Floyd K, Jaramillo E, Lonnroth K, et al. MDR tuberculosis—critical steps for prevention and control. *N Engl J Med* 2010; 363: 1050–1058.
- Ormerod LP, Horsfi eld N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 37–42.
- Peloquin CA, Berning SE, Huitt GA, Childs JM, Singleton MD, James GT. Once-daily and twice-daily dosing of p-aminosalicylic acid granules. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 932–934.
- Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.
- Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, Peremitin GG, Strelis AK, Mishustin S, et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1314–1320.
- Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 1991; 99: 465–471.
- Torun T, Gungor G, Ozmen I, Bolukba si Y, Maden E, Bıcakcı B, et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1373–1377.
- Van Deun A, Hamid Salim MA, Kumar Das AP, Bastian I, Portaels F. Results of a standardised regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 560–567.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472–1477.
- Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology* 2006; 11: 699–707.

# Tuberculosis resistente a medicamentos y virus de inmunodeficiencia humana: actualización y manejo

Ignacio Monedero, Paula I. Fujiwara,  
Riitta A. Dlodlo

- 
- TB-DR y VIH: razones y consecuencias de la asociación de las dos enfermedades
  - TB-DR y VIH: hechos clínicos y presentación típica y atípica de la TB
  - Diagnóstico de TB y TB-DR en personas que viven con VIH
  - Manejo de pacientes VIH positivos con TB-DR
    - Manejo de la TB-DR en personas que viven con VIH
    - TAR en pacientes con TB-DR
  - Problemas con el co-tratamiento
    - TB-Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune
    - Interacciones y toxicidades medicamentosas
    - Presencia de otras infecciones oportunistas, adherencia al tratamiento, alta carga de medicamentos
    - Particularidades del manejo de la TB-MDR en pacientes coinfectados
  - Actividades de colaboración TB/VIH
- 

*La tuberculosis (TB) y la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) son condiciones que pueden causar desafíos en el diagnóstico y tratamiento. La TB puede presentarse en individuos infectados con VIH con una serie de síntomas atípicos. Además, el diagnóstico con pruebas de primera línea, tales como la microscopía de frotis de esputo y los rayos X de tórax, no es siempre confiable cuando el sistema inmune está comprometido. Sin tratamiento, la TB puede evolucionar rápidamente en personas que viven con el VIH (PVV, por sus siglas en inglés) debido a la inmunosupresión, y pueden resultar con frecuencia en TB meníngea, miliar o diseminada. Estos tipos de TB están asociados con un pronóstico pobre. Adicionalmente, los pacientes infectados con VIH tienen una mayor probabilidad de verse afectados por las epidemias de TB multidrogorresistente (TB-MDR) o TB extensamente drogorresistente (TB-XDR). El tratamiento de la TB drogorresistente (TB-DR) en PVV e individuos VIH negativos es, en principio, el mismo. No obstante, pueden surgir ciertos desafíos cuando se maneja PVV con TB-DR. Ellos incluyen una alta carga de medicamentos, la TB-síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (TB-SIRI), interacciones medicamentosas y superposición de toxicidades y otras infecciones o condiciones oportunistas. Los pacientes con TB-DR-VIH necesitan un diagnóstico rápido y el comienzo del tratamiento antituberculosis, la terapia preventiva con cotrimoxazol y la terapia antirretroviral (TAR).*

*negativos es, en principio, el mismo. No obstante, pueden surgir ciertos desafíos cuando se maneja PVV con TB-DR. Ellos incluyen una alta carga de medicamentos, la TB-síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (TB-SIRI), interacciones medicamentosas y superposición de toxicidades y otras infecciones o condiciones oportunistas. Los pacientes con TB-DR-VIH necesitan un diagnóstico rápido y el comienzo del tratamiento antituberculosis, la terapia preventiva con cotrimoxazol y la terapia antirretroviral (TAR).*

## Tuberculosis resistente a medicamentos y VIH: razones y consecuencias de la asociación de las dos enfermedades

La infección de VIH conduce progresivamente a una destrucción extensa de los mecanismos de defensa inmune del organismo. El VIH crece principalmente en

ciertas células llamadas linfocitos T CD4+ (células CD4). Estas células son una parte importante de los mecanismos de defensa inmune responsables de proteger a los individuos contra diversas infecciones y cánceres. Como resultado de ello, una PVV se enferma con infecciones severas y, por lo general, mortales a las que las personas VIH negativas no son usualmente vulnerables. Estas se llaman infecciones oportunistas. Cuando el sistema inmune se debilita, el *Mycobacterium tuberculosis*, ya sea en una nueva infección o en un estado de infección previamente inactivo, puede empezar a multiplicarse y causar la enfermedad de TB. La TB es la infección oportunista más común en PVV en países con una alta prevalencia de TB y es también la causa principal de muerte entre PVV en estas comunidades. De allí que, en estos entornos, las PVV deben ser analizadas por TB de manera regular. A todos los pacientes que no conocen su estado actual de VIH se les debe ofrecer de manera rutinaria una prueba de VIH y consejería.

Aunque la infección de VIH es el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo de la TB en personas con una infección latente de TB, el VIH no es actualmente considerado un factor de riesgo para desarrollar la TB-DR. No obstante, las PVV son propensas a la infección por *M. tuberculosis* y el desarrollo de la enfermedad activa de TB, ya sea sensible o resistente a medicamentos. También existe evidencia de que las PVV pueden haber disminuido la absorción de medicamentos antituberculosis, especialmente de la rifampicina (R). Niveles bajos de medicamentos en sangre pueden llevar eventualmente a la adquisición de cepas resistentes a medicamentos de *M. tuberculosis*. De hecho, hay muchos ejemplos documentados de TB-MDR y TB-XDR que proliferan entre PVV. Por lo tanto, se puede deducir que la prevención de la diseminación de los bacilos de TB en instalaciones de salud, entornos congregados y otros entornos que pueden ser frecuentados por PVV es un paso esencial hacia la prevención de la TB-DR. No existe duda alguna de que la combinación de la TB-DR y VIH pone a los pacientes en un gran riesgo: no solo sus vidas están amenazadas, sino que el control de la TB también enfrenta desafíos graves en países con una alta carga de VIH.

### **Tuberculosis resistente a medicamentos y VIH: hechos clínicos y presentación típica y atípica de la tuberculosis**

Los síntomas y signos sugerentes de la TB no difieren entre pacientes con TB sensible a medicamentos o resistente a medicamentos. Sin embargo, la presentación clínica de la TB en PVV depende ampliamente del grado de inmunosupresión. En una infección temprana de VIH, cuando los mecanismos de defensa inmune del organismo son casi normales, la TB se presenta con síntomas y signos similares a aquellos presentes en personas VIH negativas, con una alta proporción de casos de adultos que son baciloscópicamente positivos. Cuando los mecanismos de defensa inmune del organismo se debilitan, la presentación clínica de la TB se torna atípica. Los pacientes con enfermedad pulmonar pueden carecer de problemas respiratorios y pueden tener fatiga extrema, fiebre, sudoración nocturna, pérdida

de apetito y peso y anemia. Las formas extrapulmonares de TB tienen lugar con mayor frecuencia en PVV. Se debe sospechar de TB si una persona que vive con el VIH tiene cualquiera de los siguientes síntomas: tos de cualquier duración, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna.

## Diagnóstico de tuberculosis y tuberculosis resistente a medicamentos en personas que viven con VIH

A todos los pacientes con TB se les debe ofrecer la prueba del VIH a menos que ya conozcan su estado reciente de VIH. Tal como se explicó líneas arriba, el diagnóstico de la TB es más difícil en personas con una inmunosupresión severa, en las que la microscopía de esputo y los rayos X de tórax son menos sensibles. Los pasos para el diagnóstico temprano de la TB en PVV incluyen:

- **Paso 1: Presentación clínica.** El primer paso en el diagnóstico de la TB o TB-DR es sospechar la presencia de la TB. El personal clínico debe mantener siempre un alto grado de sospecha clínica y llevar a cabo un análisis sintomático de la TB en cada contacto con PVV. El mejor análisis de síntomas hasta la fecha incluye la evaluación de la presencia de los cuatro síntomas clínicos antes mencionados (tos de cualquier duración, fiebre de cualquier duración, pérdida de peso y sudoración nocturna). La presencia de cualquiera de estos cuatro síntomas tiene una sensibilidad diagnóstica de TB de más de 90% y una especificidad de casi 35%. Si un paciente no tiene ninguno de estos síntomas, el diagnóstico de la TB puede ser razonablemente, pero no completamente, descartado.
- **Paso 2: Examen del frotis de esputo.** Este paso juega un rol vital en el diagnóstico de casos infecciosos de TB, incluso en países donde la infección de VIH es prevalente. Para pacientes VIH positivos conocidos, el esputo inducido, los métodos de concentración de esputo y la microscopía LED pueden incrementar la sensibilidad de la microscopía. Nótese que muchos pacientes con TB-VIH serán bacilosópicamente positivos para bacilos ácido-alcohol resistentes si su estado inmune y nutricional son satisfactorios.
- **Paso 3: Rayos X de tórax (CXR, por sus siglas en inglés).** Los CXR continúan siendo relevantes en las PVV porque su sensibilidad es mayor que la de la microscopía de esputo. Desafortunadamente, la especificidad es bastante reducida con patrones radiológicos atípicos y la posible presencia de otras condiciones diversas. Al reducirse el conteo de las CD4, el valor diagnóstico de los CXR también se reduce.
- **Paso 4: Detección de los lipoarabinomananos (LAM) de la TB.** Los LAM son glucolípidos de la membrana presentes en la pared celular de la *M. tuberculosis*. Pueden ser detectados en la orina de los pacientes con enfermedad diseminada de TB. Existe una prueba nueva para su detección que consiste en una tira que reacciona con los LAM en un espécimen de orina. Simple y rápida, esta prueba proporciona resultados en menos de 30 minutos. No

hay necesidad de procesar los especímenes ni de equipos de laboratorio o de un técnico de laboratorio capacitado. La prueba puede ser realizada por un trabajador de salud adecuadamente capacitado. A este respecto, la prueba se parece a las pruebas rápidas de VIH. La sensibilidad y especificidad de la prueba son aproximadamente 56% y 91%–95%, respectivamente. La baja sensibilidad aumenta en pacientes con conteo de células CD4 decrecientes, que pueden tener el más alto riesgo de morir si el tratamiento antituberculosis no se inicia rápidamente. Al mismo tiempo, los pacientes positivos para LAM pueden experimentar episodios de TB-SIRI y tener un mal pronóstico. El hecho de que la detección de LAM de la TB represente una prueba simple y poco costosa en el punto de cuidado puede incrementar el acceso al diagnóstico de la TB en PVV.

- **Paso 5: Tecnologías moleculares.** La introducción de tecnologías moleculares puede llevar a una mejora en el diagnóstico tanto de TB sensible a medicamentos como de TB resistente a medicamentos en PVV. Estas técnicas son pruebas diagnósticas altamente específicas y sensibles para detectar M. tuberculosis, especialmente en personas baciloscópicamente negativas. También pueden proporcionar resultados rápidamente. Si los recursos así lo permiten, las técnicas moleculares pueden convertirse en investigaciones de primera línea para la TB en PVV. Los resultados que indican una resistencia a R son medidas sustitutas para el diagnóstico de la TB-MDR.
- **Paso 6: Pruebas bacteriológicas.** El cultivo y la prueba de sensibilidad (PS) a medicamentos son los siguientes pasos en la evaluación de la posibilidad de TB-DR. Desafortunadamente, estas pruebas no están disponibles de manera rutinaria en muchos países con recursos limitados. Los resultados pueden también demorar varias semanas y, debido a que las decisiones clínicas rápidas pueden ser vitales en pacientes con TB-VIH, su rol es frecuentemente limitado. Sin embargo, el cultivo y la PS son esenciales en la confirmación del diagnóstico de TB-DR.

## Manejo de pacientes VIH positivos con tuberculosis resistente a medicamentos

Los pacientes con TB infectados por VIH (con cepas sensibles o resistentes a medicamentos) pueden enfrentar un curso acelerado de la infección de VIH e incluso morir sin el adecuado tratamiento temprano. La presencia de TB en un paciente VIH positivo indica la necesidad de iniciar el tratamiento con medicamentos antirretrovirales (ARV). La TB pulmonar en PVV lleva a la etapa clínica 3 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la TB extrapulmonar es indicadora de la etapa clínica 4 de la OMS. Esta clasificación es también aplicable a pacientes con TB-DR. Pacientes gravemente inmunocomprometidos pueden tener otras condiciones concomitantes, tanto infecciosas como no infecciosas, lo que hace que su manejo sea complicado.

Se recomienda seguir los siguientes pasos:

1. *Inicio inmediato de tratamiento contra la TB.* Independientemente de si la TB es causada por una cepa sensible o resistente, el paciente necesita recibir tratamiento contra la TB tan pronto como sea posible para prevenir la muerte.
2. *Terapia preventiva con cotrimoxazol que se debe ofrecer durante por lo menos la duración del tratamiento contra la TB.* El cotrimoxazol es una combinación fija de medicamentos bien tolerada y poco costosa que consiste en trimetoprima y sulfametoxazol. Se ha probado que este medicamento reduce considerablemente la morbilidad y mortalidad entre PVV sintomáticas.
3. *Consideración del diagnóstico y tratamiento de cualquier otra enfermedad oportunista, especialmente aquellas que afectan el sistema nervioso central (SNC), antes de iniciar el TAR.* En pacientes con síntomas neurológicos, es importante llevar a cabo investigaciones de una infección oportunista del SNC, tal como la meningitis, la meningitis criptocócica o toxoplasmosis, y postergar el TAR hasta que la condición haya sido tratada. Esto reduce el riesgo de la amenaza contra la vida que es el SIRI en pacientes cuya inmunidad empieza a mejorar como resultado del TAR.
4. *Inicio del TAR tan pronto como el paciente tolere el tratamiento contra la tuberculosis y no después de la culminación de la fase intensiva del tratamiento contra la TB.* Nueva evidencia confirma una mejor supervivencia en pacientes que comenzaron temprano con un TAR, es decir, dentro de las 2 primeras semanas de iniciado el tratamiento contra la TB. Esto es particularmente importante en personas gravemente inmunosuprimidas con  $CD4 < 50/ml$ . En PVV con conteos mayores de células CD4, los beneficios de un inicio muy temprano del TAR continúan siendo poco claros. Sin embargo, el TAR iniciado dentro de las primeras 8 semanas del tratamiento contra la TB lleva a una mejor supervivencia en pacientes con todas las formas de TB excepto la meningitis por tuberculosis.

El tratamiento de la TB-MDR es más complejo, más tóxico y menos efectivo que el tratamiento de la TB sensible a medicamentos. Las interrupciones del tratamiento pueden tener lugar debido a una alta carga de medicamentos, interacciones medicamentosas y toxicidades en pacientes que reciben un tratamiento concomitante para la infección del VIH y la TB-MDR. Los pacientes deben ser aconsejados y ellos y sus familias deben recibir información y apoyo sobre la importancia de tomar los medicamentos según el cronograma, los posibles efectos adversos de los medicamentos y la forma de tomar los medicamentos. También se debe informar a los pacientes sobre la posibilidad de la TB-SIRI (véase líneas abajo) para prevenir la interrupción del tratamiento.

## Manejo de la tuberculosis resistente a medicamentos en personas que viven con VIH

El inicio del tratamiento contra la TB es una prioridad cuando la TB ha sido diagnosticada. Si se sospecha de TB-DR o TB-MDR, el tratamiento empírico de TB-MDR puede ser una opción adecuada debido a las posibles extensas demoras en la obtención de resultados definitivos (2-6 meses en muchos entornos) y al riesgo de muerte en pacientes inmunosuprimidos. Los regímenes de tratamiento antituberculosis son en principio los mismos para pacientes con y sin infección de VIH y las recomendaciones hechas en los capítulos anteriores deben seguirse. Es importante incluir a R durante todo el tratamiento en pacientes con una cepa de M. tuberculosis sensible a R, especialmente en PVV.

### Terapia antirretroviral en pacientes con tuberculosis drogorresistentes

Los lineamientos sobre TB-MDR de la OMS establecen: “La terapia antirretroviral se recomienda para todos los pacientes con VIH y TB drogorresistente que requiere drogas (medicamentos) antituberculosis de segunda línea [DSL], independientemente del conteo de células CD4, tan pronto como sea posible [dentro de las primeras 8 semanas, véase líneas arriba] luego del inicio del tratamiento contra la tuberculosis“. La evidencia confirma los efectos beneficiosos, aun cuando la mortalidad continúa siendo alta. Evidencia reciente indica que mientras más temprano son introducidos los ARV en PVV con TB, especialmente en pacientes severamente inmunocomprometidos, más alta será la tasa de supervivencia. El TAR es un tratamiento para toda la vida para todas las PVV.

El TAR, también llamado terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), es una combinación de por lo menos tres medicamentos administrados con el objetivo de restaurar y mantener los mecanismos de defensa inmune mediante la restauración de la inmunidad y la desaceleración de la replicación del VIH en el organismo, disminuyendo, por lo tanto, la ocurrencia de infecciones y cánceres oportunistas. Al igual que en el tratamiento antituberculosis, los regímenes de TAR que consisten en por lo menos tres medicamentos ARV disminuyen el riesgo de desarrollar la resistencia a medicamentos. Los medicamentos ARV mejoran los resultados del tratamiento contra la TB y también mejoran la calidad de vida de las PVV. El TAR reduce el proceso inflamatorio persistente causado por el VIH, y esto es asociado con una mejor salud cardiovascular de largo plazo. Por último, al disminuir la carga de VIH en el plasma y otros fluidos corporales, el TAR eficaz puede disminuir el riesgo de transmisión del VIH a una pareja sexual y de una madre infectada a su bebé durante el embarazo, parto o lactancia.

La buena adherencia al TAR es muy importante y puede ser aconsejable usar dosis fijas combinadas (DFC) cuando sea posible para simplificar la dosificación de medicamentos y aligerar la carga de medicamentos.

## Problemas con el co-tratamiento

Diversos problemas y desafíos pueden surgir cuando se trata a pacientes con TB-VIH. Lo siguiente puede complicar el manejo de pacientes con TB-VIH.

### TB-síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

El SIRI es una respuesta inmune exagerada contra los patógenos vivos o muertos y tiene lugar cuando el sistema inmune vuelve a su estado normal luego de haber estado deprimido. El SIRI es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con TB-VIH. Estos pacientes pueden desarrollar el SIRI luego del inicio del tratamiento contra la TB y/o TAR, especialmente cuando el TAR se inicia poco tiempo después del inicio del tratamiento contra la TB. Los pacientes infectados con VIH cuyo estado inmune es muy bajo tienen un mayor riesgo de desarrollar este síndrome que aquellos con un mejor estado inmune. Un corto intervalo entre el inicio del tratamiento antituberculosis y el inicio del TAR incrementa el riesgo de SIRI, aunque esto debe ser ponderado contra la demora en el TAR, que incrementa el riesgo de muerte. Además, los pacientes con enfermedad de TB diseminada son propensos a desarrollar SIRI. Los pacientes con TB-MDR secundaria o adquirida tienen mayor probabilidad de desarrollar el SIRI luego de la introducción del TAR debido a que han tenido la enfermedad por un período mayor y tienen bacilos ampliamente dispersos en sus organismos.

Existen dos tipos principales de TB-SIRI:

- La TB-SIRI paradójica se desarrolla principalmente en PVV con TB que se encuentran recibiendo un tratamiento antituberculosis y luego reciben el TAR. Inicialmente, su condición clínica mejora pero luego de 2 a 4 semanas de TAR, el empeoramiento paradójico de lesiones previas (de TB u otras enfermedades oportunistas) tiene lugar. Los pacientes desarrollan fiebre, agrandamiento de nódulos linfáticos, infiltración pulmonar, meningitis y otros síntomas. En otras palabras, las infecciones previamente subclínicas u oportunistas latentes se vuelven sintomáticas debido a un mejor funcionamiento de los mecanismos inmunes. El sistema inmune reacciona con la inflamación no solo contra patógenos vivos sino también contra antígenos de patógenos inviables. Se piensa que la TB-SIRI paradójica tiene lugar en por lo menos 10% de PVV que inician el tratamiento con ARV y especialmente entre aquellas con supresión inmune severa.
- La TB-SIRI desenmascarada tiene lugar en pacientes que han empezado a recibir TAR con una TB sin diagnosticar. Los pacientes pueden tener inicialmente pocos síntomas o ninguno, pero luego presentan síntomas y signos fulminantes que sugieren TB. Esto puede explicarse por el hecho de que el sistema inmune recuperado es repentinamente capaz de “revelar” o “desenmascarar” una TB existente. Los pacientes con TB-SIRI requieren de un tratamiento contra la tuberculosis tan pronto como se sospecha de dicha condición y, sin este tratamiento, su pronóstico puede ser desfavorable.

La TB-SIRI es un diagnóstico clínico. El diagnóstico diferencial consiste en:

1. Historia reciente de toma irregular de medicamentos antituberculosis o ARV.
2. Progresión de la TB, infección de VIH o una nueva infección/enfermedad oportunista.
3. TB drogorresistente; esta es una condición frecuente en ciertos países del sur de África.
4. Efectos adversos de medicamentos antituberculosis y/o ARV.

### Manejo de la TB-SIRI

La estrategia de manejo de la TB-SIRI actualmente recomendada incluye medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y otras medidas de apoyo, tales como la aspiración de un absceso. Un tratamiento corto con corticosteroides orales es también recomendado para pacientes con SIRI grave. En adultos se recomienda la administración de prednisona en una dosis de 1,5 mg/kg/día por 2 semanas, seguido de 0,75 mg/kg/día por otras dos semanas. El tratamiento contra la tuberculosis y el TAR deben continuarse. Los ARV pueden descontinuarse en situaciones que amenazan la vida, especialmente si aparecen síntomas neurológicos severos. El tratamiento contra la tuberculosis no debe dejar de administrarse.

La TB-SIRI puede conllevar múltiples visitas a departamentos de emergencia, admisiones hospitalarias y abandonos frecuentes del tratamiento.

### Interacciones y toxicidades medicamentosas

El manejo concomitante de la TB y la infección del VIH requiere múltiples medicamentos. Esto conlleva frecuentemente a la ocurrencia de efectos adversos de medicamentos y toxicidades superpuestas, especialmente cuando se utilizan DSL. Se recomienda el monitoreo vigilante. También es importante que los pacientes sean informados para prevenir la interrupción del tratamiento. Otras condiciones, tales como la malnutrición, deshidratación y pérdida de VIH avanzada o infecciones oportunistas, pueden complicar más el manejo de la enfermedad.

Las interacciones medicamentosas clásicas tienen lugar entre R y varios ARV. R induce las enzimas del citocromo P450 y reduce la concentración sérica de inhibidores de la proteasa, nevirapina, efavirenz y otros. Este es un problema menor en pacientes con TB-MDR porque, por definición, las cepas son resistentes a R, de manera que este medicamento no se incluye en el régimen de tratamiento. Sin embargo, para todos los casos sensibles a medicamentos, el tratamiento diario con R continua siendo la piedra angular del tratamiento de TB y, por lo tanto, el régimen de TAR debe consistir en medicamentos ARV con menor interacción con R o sin interacción alguna con dicho medicamento. Nuevos medicamentos, tales como TMC207, pueden ser también metabolizados por el citocromo P450.

La claritromicina, algunas veces usada en pacientes con TB-XDR, puede también producir una inducción citocrómica.

Desafortunadamente, la información disponible sobre interacciones medicamentosas entre las DSL y los ARV es limitada, aunque cierta evidencia ha empezado recientemente a emerger (véase la Tabla 11.1). La gran mayoría de toxicidades y efectos secundarios de las DSL en el paciente inmunocompetente son perturbadores pero no amenazan la vida (véase el Capítulo 10). Las combinaciones de ARV utilizadas actualmente presentan efectos secundarios considerablemente menores que los medicamentos que eran comúnmente usados algunos años atrás.

Los problemas surgen cuando hay efectos secundarios mayores, tales como la hipersensibilidad o reacciones cutáneas severas, hepatitis severa o reacciones neurológicas severas. En estas situaciones, es difícil determinar el/los medicamento(s) que es/son responsable(s) de las interacciones y reacciones adversas. El diagnóstico clínico se complica con la posibilidad de la TB-SIRI, la falta de respuesta a medicamentos antituberculosis o ARV o la presentación de una infección o enfermedad oportunista insospechada. La evaluación cuidadosa de los eventos adversos a medicamentos y otras condiciones debe tener prioridad para prevenir los resultados adversos del tratamiento.

Las siguientes circunstancias que amenazan la vida causadas en pacientes con TB-VIH por las DSL deben tenerse en cuenta:

- La hipopotasemia y la pérdida electrolítica pueden tener lugar en PVV severamente inmunocomprometidas que están deshidratadas debido a la diarrea o vómitos cuando se usa etionamida (Eth) o capreomicina con tenofovir (Tdf). Los pacientes pueden presentar dolor muscular y están en riesgo de sufrir de arritmia letal. Los niveles de potasio y algunas veces de magnesio deben ser reabastecidos intravenosamente en la mayoría de casos severos. Un componente de la insuficiencia renal podría también presentarse en estos pacientes.
- La neuropatía periférica, que puede ser incapacitante en PVV malnutridas que toman estavudina y cicloserina (Cs) o isoniacida (H) en dosis altas. Las altas dosis de vitamina B6 y el cambio de estavudina a zidovudina o Tdf, por ejemplo, se indican con frecuencia. El tratamiento con carbamazepina, amitriptilina o gabapentina puede ser también necesario.
- Comúnmente, la presencia de un trastorno psiquiátrico puede ser exacerbada por el efavirenz o Cs, o ambos. Nuevamente, la vitamina B6 se recomienda en adición al manejo de la condición psiquiátrica. La depresión es muy común y, además del tratamiento médico, se indica el apoyo psicosocial para aliviar las circunstancias difíciles.

**Tabla 11.1** Toxicidad superpuesta potencial de antirretrovirales y medicamentos antituberculosis.

<i>Toxicidad potencial</i>	<i>Terapia antirretroviral</i>	<i>Terapia antituberculosis</i>
Neuropatía periférica	Estavudina, didanosina	Cicloserina, isoniacida, etambutol, fluoroquinolonas, estreptomycin, kanamicina, amikacina, capreomicina, viomicina, etionamida / protionamida, linezolid
Síntomas psiquiátricos	Efavirenz	Cicloserina, isoniacida, fluoroquinolonas, etionamida / protionamida
Hepatitis	Nevirapina, inhibidores de la proteasa amplificados por el ritonavir, efavirenz, etravirina, maraviroc	Pirazinamida, isoniacida, rifampicina/rifabutina, ácido paraaminosalicílico, etionamida / protionamida, fluoroquinolonas
Intolerancia gastrointestinal	Zidovudina, inhibidores de la proteasa, didanosina	Etionamida/protionamida, ácido paraaminosalicílico, pirazinamida, isoniacida, rifampicina, etambutol, clofazimina
Toxicidad renal	Tenofovir, indinavir, capreomicina	Estreptomycin, kanamicina, amikacina, viomicina, rifampicina
Toxicidad de la médula ósea	Zidovudina	Linezolid, rifampicina/rifabutina
Acidosis láctica	Estavudina, didanosina, zidovudina	Linezolid
Síndrome de Stevens-Johnson	Nevirapina, efavirenz, etravirina	Tioacetazona, cicloserina, linezolid, etambutol, estreptomycin
Arritmias/prolongación del intervalo QT	Atazanavir/ritonavir, aquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	Fluoroquinolonas
Eflorescencia / prurito	Nevirapina, efavirenz, etravirina, abacavir	Rifampicina/rifabutina, pirazinamida

*Fuente:* Adaptado de la Organización Mundial de la Salud, Lineamientos para el manejo programático de tuberculosis drogoresistente, 2011.

- Las PVV tienen con frecuencia infección de hepatitis B o C crónica. En estos pacientes, la pirazinamida (Z) o H en dosis altas y medicamentos ARV hepatotóxicos, tales como el efavirenz o nevirapina, incrementan de manera significativa el riesgo de hepatitis inducida por medicamentos,

especialmente en pacientes que también consumen grandes cantidades de alcohol. El Tdf y la emtricitabina pueden ser útiles en el tratamiento de la infección de hepatitis B crónica. También es aconsejable considerar el perfil hepatotóxico de los medicamentos que son usados contra la tuberculosis. Los pacientes deben recibir apoyo para dejar o reducir la ingesta de alcohol.

### Presencia de otras infecciones oportunistas, adherencia al tratamiento, alta carga de medicamentos

En pacientes con TB-VIH, la mortalidad durante los primeros meses de tratamiento es considerable, incluso en pacientes con TB sensible a medicamentos. El tratamiento contra la TB puede no ser completamente efectivo si otras condiciones frecuentes como la malnutrición no son tratadas de manera apropiada. La carga extraordinariamente elevada de medicamentos que los pacientes con TB-MDR-VIH deben enfrentar también amerita atención. Algunos pacientes pueden estar tomando levofloxacina+kanamicina+Eth+Cs+Z para la TB-MDR, EFV-3TC-TDF para la infección de VIH y tratamientos preventivos con cotrimoxazol y posiblemente fluconazol. Estos tratamientos podrían totalizar más de 30 pastillas por día. Incluso si una persona desea tomar todos los medicamentos tal como se lo han indicado, puede ser difícil entender cuándo y cómo hacerlo. El tratamiento directamente observado (TDO) es esencial para garantizar la ingesta adecuada de medicamentos. El uso de DFC y la simplificación del tratamiento son altamente recomendados.

Durante las visitas de seguimiento, el análisis activo de posibles eventos adversos a medicamentos y el aprovisionamiento de apoyo constante son cruciales para evitar el abandono del tratamiento y la muerte. El rol de los trabajadores de salud y el apoyo psicosocial de pacientes por sus familias y comunidades a lo largo de todo el tratamiento son indispensables. Muchos de estos pacientes pueden estar enfrentando no solo las dos enfermedades sino también la pérdida del empleo, una reducción de sus ingresos, estigma, discriminación, violencia de género, separación familiar, etc. Esto significa que se puede requerir recursos adicionales, especialmente en entornos con una alta carga tanto de infección de VIH como de TB-DR, para lograr buenos resultados del tratamiento de la TB-DR-VIH.

### Particularidades del manejo de la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes coinfectados

Se debe dar un cuidado especial cuando se trata a pacientes con TB-MDR-VIH:

- Durante el tratamiento de la TB-DR, la mayoría de pacientes recibirán un medicamento inyectable diariamente. El estricto cumplimiento de los principios de las precauciones universales para el control de la infección de VIH es esencial. Estas incluyen el uso de una aguja y jeringa estériles para cada inyección en cada paciente individual, seguido de la destruc-

- ción de la jeringa y aguja, y el manejo apropiado de desechos clínicos.
- Entre todos los pacientes hospitalizados, existe un alto riesgo de transmisión nosocomial y epidemias de TB-MDR. Esto es especialmente cierto para los pacientes infectados con VIH. Se debe evitar colocar a los pacientes VIH positivos en pabellones de TB-MDR luego de la curación, pues pueden volver a infectarse (para obtener más información, véase el capítulo sobre control de infecciones).
  - Luego de la curación de la TB, los pacientes que están recibiendo ARV deben ser evaluados regularmente para detectar la presencia de cualquier síntoma sugerente de TB, porque el riesgo de recaída y reinfección de TB puede ser mayor en PVV que en personas inmunocompetentes.
  - Considerando el más alto riesgo de micobacterias no tuberculosas (MNT) en poblaciones VIH positivas, todos los sospechosos de TB deben someterse a la identificación de especies o por lo menos a la diferenciación de especies. Para países con laboratorios de bajos recursos, la clasificación de Runyon es suficiente para diferenciar la TB de las MNT para los propósitos del tratamiento. Las nuevas técnicas moleculares son capaces de diferenciar e identificar MNT, lo que marca un gran avance en la identificación temprana y el tratamiento adecuado.

### Actividades de colaboración TB/VIH

Dada la complejidad del manejo de pacientes con TB-VIH, y particularmente en PVV con TB-DR, solo las actividades clínicas tienen probabilidad de fracasar si no son guiadas por políticas y lineamientos nacionales y respaldados por los programas de control de TB y SIDA nacionales. También se requiere un sólido compromiso político.

Las recomendaciones de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH proporcionan un marco bien establecido para guiar a los programas nacionales en su respuesta a la TB relacionada con el VIH. Los objetivos de las actividades de colaboración TB/VIH, reseñados en los lineamientos de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH de 2012, son:

- Establecer mecanismos entre los programas de SIDA y tuberculosis para proporcionar servicios integrados de TB y VIH en el mismo lugar y a la misma hora cuando sea posible.
- Disminuir la carga de TB para PVV, sus familias y comunidades garantizando la entrega de las Tres I (intensified case finding (detección intensificada de casos), infection control (control de infecciones), isoniazid preventive therapy (terapia preventiva con isoniácida)) a pacientes con VIH/TB y a través del inicio temprano del TAR.
- Disminuir la carga de VIH en pacientes con diagnóstico presuntivo y confirmado de TB, sus familias y comunidades a través del aprovisionamiento de la prevención, diagnóstico y tratamiento del VIH.

Con excepción de la terapia preventiva con isoniacida, todos los pacientes con TB-MDR VIH positivos y sus contactos se benefician de la implementación de las medidas antes mencionadas (véase la Tabla 11.2). La Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias también ha publicado una guía programática de TB/VIH que enseña las mejores maneras de hacer que estas políticas sean operativas en el campo, sobre la base de sus experiencias a nivel país.

**Tabla 11.2** Actividades de colaboración recomendada

- 
- A. Establecer y fortalecer los mecanismos para proporcionar servicios integrados de TB y VIH
    - A.1. Establecer y fortalecer un grupo coordinador funcional de las actividades de colaboración TB/VIH en todos los niveles
    - A.2. Determinar la prevalencia de VIH entre pacientes con TB y la prevalencia de TB entre personas con VIH
    - A.3. Realizar una planificación conjunta a fin de integrar los servicios de atención de la TB y el VIH
    - A.4. Monitorear y evaluar las actividades de colaboración TB/VIH
  
  - B. Reducir la carga de TB en personas con VIH e iniciar tempranamente el tratamiento antirretroviral (las Tres I para VIH/TB)
    - B.1. Intensificar la detección de casos de TB y proporcionar un tratamiento antituberculosis de buena calidad
    - B.2. Iniciar la prevención de la TB con terapia preventiva con isoniacida y el tratamiento antirretroviral temprano
    - B.3. Garantizar el control de la infección de TB en establecimientos de salud y sitios de congregación
  
  - C. Reducir la carga de VIH en pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de TB
    - C.1. Proporcionar la prueba del VIH y consejería a los pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de TB
    - C.2. Introducir intervenciones de prevención del VIH en los pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de TB
    - C.3. Proporcionar terapia preventiva con trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) a pacientes coinfectados TB/VIH
    - C.4. Garantizar intervenciones de prevención del VIH, tratamiento y atención, a pacientes coinfectados TB/VIH
    - C.5. Proporcionar tratamiento antirretroviral a pacientes coinfectados TB/VIH
- 

*Fuente:* Organización Mundial de la Salud, Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH, 2012.

## Referencias

- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010; 362: 697–706.
- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011; 365: 1492–1501.
- Ait-Khaled N, Alarcon E, Armengol R, Bissell K, Boillot F, Caminero JA, et al. Management of tuberculosis. A guide to the essentials of good practice. 6th ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2010.
- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1471–1481.
- Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, Monkongdee P, Tasaneeyapan T, Kanara N, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med* 2010; 362: 707–716.
- Chamie G, Luetkemeyer A, Walusimbi-Nanteza M, Okwera A, Whalen CC, Mugerwa RD, et al. Significant variation in presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 1295–1302.
- Fujiwara PI, Dlodlo RA, Ferroussier O, Nakanwagi-Mukwaya A, Cesari G, Boillot F. Implementing collaborative TB-HIV activities: a programmatic guide. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2012.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575–1580.
- Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, Vella V, Moll AP, Scott M, et al. HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 80–86.
- Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2010; 8(1): e1000391. doi:10.1371/journal.pmed.1000391.
- Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1482–1491.
- Khan FA, Minion J, Pai M, Royce S, Burman W, Harries AD, et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1288–1299.
- Lawn SD, Brooks SV, Kranzer K, Nicol MP, Whitelaw A, Vogt M, et al. Screening

- for HIV-associated tuberculosis and rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the Xpert MTB/RIF assay: a prospective study. *PLoS Med* 2011; 8(7): e1001067. doi:10.1371/journal.pmed.1001067.
- Lawn SD, Edwards DJ, Kranzer K, Vogt M, Bekker LG, Wood R. Urine lipoarabino-mannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. *AIDS* 2009; 23: 1875–1880.
- Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. Clinical significance of lipoarabino-mannan detection in urine using a low-cost point-of-care diagnostic assay for HIV-associated tuberculosis. *AIDS* 2012; 26: 1635–1643.
- Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 201–209.
- Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 516–523.
- Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24: 2381–2390.
- Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 251–261.
- Sandman L, Schluger NW, Davidow AL, Bonk S. Risk factors for rifampin-mono-resistant tuberculosis. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 468–472.
- Schoch OD, Rieder P, Tueller C, Altpeter E, Zellweger JP, Rieder HL, et al. Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 80–86.
- Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (Suppl 3): S223–S230.
- Tappero JW, Bradford WZ, Agerton TB, Hopewell P, Reingold A, Lockman S, et al. Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 461–469.
- Torok ME, Farrar JJ. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1538–1540.
- Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, Laserson KF, Holtz TH, Finlay A, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis—the perfect storm. *J Infect Dis* 2007; 196 (Suppl): S86–S107.

- World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
- World Health Organization. Multidrug- and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
- World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. WHO/HTM/TB/2012.1. Geneva, Switzerland: WHO, 2012.
- World Health Organization. WHO policy on TB infection control in healthcare facilities, congregate settings and households. WHO/HTM/TB/2009.419. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.

# Manejo de la tuberculosis resistente a medicamentos en situaciones especiales

Ignacio Monedero, Gilles Cesari

- 
- Manejo de la TB-DR durante el embarazo
    - Fundamentos del tratamiento de la TB-DR durante el embarazo
    - Embarazo y medicamentos antituberculosis
    - Tratamiento de la TB-DR durante el embarazo
    - Cuidado especial luego del nacimiento y durante la lactancia
  - Manejo de la TB-DR en niños
    - Principales diferencias en el diagnóstico de la TB-DR en niños
    - Manejo inicial de niños de quienes se sospecha que tienen o presentan TB-DR
    - Régimen contra la TB-DR para niños
    - Monitoreo y seguimiento de niños con TB-DR
  - Manejo de la TB-DR en pacientes con DM
    - Principales diferencias en el diagnóstico de la TB-DR en el paciente diabético
    - Manejo de la TB-DR con DM
  - Manejo de la TB-DR: otras comorbilidades frecuentes
    - Disfunción renal
    - Disfunción hepática
  - Poblaciones vulnerables y marginalizadas
- 

*En el presente capítulo, presentamos una variedad de casos de tuberculosis drogorresistente (TB-DR) con situaciones especiales, una frecuente ocurrencia especialmente cuando el tratamiento de la TB-DR llega a ser más ampliamente disponible. Estos casos especiales requieren de un enfoque ligeramente diferente desde la perspectiva clínica o social para lograr resultados positivos. Para la TB-DR en mujeres embarazadas y niños, la mayoría de reglas sobre el manejo sigue los mismos fundamentos lógicos que para los hombres y mujeres no embarazadas. La diabetes induce un estado de inmunodeficiencia relativa que hace que la TB aparezca en una presentación atípica, lo que complica el diagnóstico y, algunas veces, el tratamiento. La disfunción renal requiere cambios y ajustes en las dosis de medicamentos antituberculosis. La mejor manera de manejar los contactos de DR está siendo todavía activamente debatida; no obstante, el número de posibles contactos de DR puede ser extraordinariamente alto y el cuidado apropiado es clave. Finalmente, trataremos, con ejemplos, sobre la forma de abordar mejor a los pacientes con TB-DR pertenecientes a grupos vulnerables. Los grupos vulnerables y, por lo general, excluidos representan una proporción considerable de pacientes con TB-DR. Un mayor acceso a un diagnóstico rápido y al tratamiento correcto de la TB, y el seguimiento de*

*la cobertura sobre todo en poblaciones excluidas, es esencial para prevenir y hacer frente a la actual epidemia de TB-DR. El manejo de la TB-DR presenta típicamente más controversias que evidencias, y eso es especialmente cierto para los casos especiales. La flexibilidad y el cuidado adicional son necesarios en estos casos.*

## El manejo de la tuberculosis drogorresistente durante el embarazo

La TB afecta principalmente a personas jóvenes, y la TB-DR es vista frecuentemente en mujeres en edad fértil. El manejo de la TB-DR durante el embarazo crea

ansiedad no solo para los pacientes sino también para los médicos, especialmente considerando la toxicidad de los medicamentos usados. Sin embargo, el manejo agresivo de la TB-DR gestacional puede beneficiar tanto a la madre como al niño. Todas las mujeres en edad fértil que son diagnosticadas con TB-DR deben ser analizadas para detectar embarazo y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) antes de iniciar el tratamiento. Si las pruebas son negativas, la planificación familiar se recomienda ampliamente durante todo el tratamiento y todos los pacientes deben ser informados sobre los posibles problemas y riesgos de un embarazo mientras reciben tratamiento contra la TB-DR. Si la prueba de embarazo es positiva, todos los cuidados prenatales de rutina usados en el país en particular deben llevarse a cabo. El embarazo no es una contraindicación para el manejo de la TB-DR. Además, no tratar la TB-DR ni la TB sensible durante el embarazo podría poner a la madre y al feto en riesgo. La presentación clínica de la TB durante el embarazo no difiere de las presentaciones típicas, y el embarazo no incrementa la probabilidad de resistencia ni empeora los resultados del tratamiento. Sin embargo, si la TB continúa sin ser tratada, la mortalidad materna incrementa, al igual que el bajo peso al nacer, los nacimientos prematuros, la pérdida fetal y la transmisión a niños luego del parto. Cuando la TB-DR es adecuadamente tratada, estos riesgos para la madre y el niño se reducen significativamente.

**Tabla 12.1** Clasificación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) sobre seguridad de los medicamentos durante el embarazo.

---

*Clase de seguridad, interpretación*

---

- A** Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han podido demostrar un incremento del riesgo de anomalías fetales en cualquier trimestre del embarazo.
  - B** Estudios en animales no han demostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados hechos en mujeres embarazadas
    - O** Estudios en animales han demostrado un efecto adverso, pero los estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han podido demostrar la existencia de un riesgo en el feto durante cualquier trimestre del embarazo.
  - C** Estudios en animales han mostrado un efecto adverso y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.
    - O** Ningún estudio en animales ha sido llevado a cabo y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.
  - D** Estudios adecuados y bien controlados u observacionales en mujeres embarazadas han demostrado un riesgo para el feto; sin embargo, los beneficios de la terapia pueden ser mayores que el riesgo potencial. Por ejemplo, el medicamento puede ser aceptable en una situación de amenaza contra la vida o en una enfermedad grave para la que medicamentos más seguros no pueden ser usados o son ineficaces.
  - X** Estudios adecuados y bien controlados u observacionales en animales o mujeres embarazadas han demostrado una evidencia positiva de anomalías o riesgos fetales. El uso del producto está contraindicado en mujeres que están o pueden llegar a estar embarazadas.
- 

*Fuente:* Adaptado de Mukherjee et al., página 37.

## Fundamentos del tratamiento de la tuberculosis drogorresistente durante el embarazo.

Luego del diagnóstico de la TB-DR en una mujer embarazada, las decisiones de la estrategia de tratamiento deben ponderar los riesgos y beneficios para la madre y el feto. Hay una vasta experiencia en el uso de drogas (medicamentos) de primera línea (DPL), pero un conocimiento limitado sobre la seguridad de las drogas (medicamentos) de segunda línea (DSL). El tratamiento de la TB-DR debe ser preferiblemente iniciado durante el segundo trimestre del embarazo en un paciente VIH negativo si las condiciones clínicas son estables. El aplazamiento del tratamiento reduce los riesgos de teratogénesis o toxicidad, que son mayores durante el primer trimestre del embarazo, y brinda suficiente tiempo durante el segundo y tercer trimestre para que la madre logre la conversión del frotis o cultivo antes del parto. Por ende, el riesgo de transmisión de madre a hijo se reduce. En situaciones que amenazan la vida (falla respiratoria, enfermedad avanzada, VIH positivo, etc.), el tratamiento de la TB se recomienda de inmediato, incluso en el primer trimestre, dados los riesgos que existen tanto para la madre como para el feto. La paciente debe ser informada y los riesgos y beneficios del tratamiento vs. la falta de tratamiento deben ser cabalmente explicados. La madre debe comprender todas las decisiones clínicas y se debe involucrar en las mismas.

## Embarazo y medicamentos antituberculosis

Existe una vasta evidencia sobre el uso seguro de las DPL durante el embarazo, lo que demuestra que todos los medicamentos menos la estreptomycin (S) se permiten y recomiendan. Sobre la base de los conocimientos actuales, la mayoría de las DSL son también bastante seguras durante el embarazo con excepción de los aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos, a saber S, kanamicina (Km) y amikacina (Am), son medicamentos potencialmente teratogénicos y se requiere tener cuidado cuando se usan durante el embarazo. Estos medicamentos pertenecen a la clase D de seguridad durante el embarazo de la clasificación de la FDA (véase las Tablas 12.1 y 12.2) y no se recomiendan durante el embarazo, especialmente dentro de las primeras 20 semanas.

**Tabla 12.2** Seguridad de los medicamentos durante el embarazo: actuales medicamentos antituberculosis según la clasificación de la FDA

*Clase de seguridad, medicamento*

---

**A** —

**B** Etambutol, amoxicilina/clavulanato

**C** Rifampicina, isoniacida, pirazinamida, FQ, capreomicina, cicloserina, paraaminosalicilato, etionamida/protionamida, clofazimina, claritromicina, linezolid

**D** Estreptomycin, amikacina, kanamicina

**X** —

---

En aproximadamente 10% de los casos para los que S fue prescrita, la ototoxicidad y la malformación en el feto fueron observadas. Km y Am inducen probablemente efectos teratogénicos similares a S. Si no hay otra opción, estas pueden ser usadas, pero preferiblemente luego de la semana 20 y siempre tomando en cuenta los riesgos y beneficios con el paciente. Su uso debe limitarse a los pacientes cuyo pobre estado clínico y patrón de resistencia justifique dicho riesgo.

La capreomicina (Cm) es un medicamento inyectable (un polipéptido, no un aminoglucósido) y tiene una acción similar a S pero no tiene un efecto teratogénico. Cm es una alternativa positiva a los aminoglucósidos pues el perfil tóxico es bastante reducido en términos de ototoxicidad y se presenta como la clase C de seguridad (como la mayoría de DPL y DSL usadas). Cm no tiene efectos teratogénicos documentados para el feto y es comúnmente usada en mujeres embarazadas con TB-DR en todo el mundo.

Las fluoroquinolonas (FQ) son consideradas de la clase C de seguridad y no tienen teratogenicidad documentada en estudios en humanos, pese a que la duración del tratamiento promedio era de 2-4 semanas en dichos estudios. Los datos sobre el uso prolongado en el embarazo son limitados, pero las FQ son actualmente utilizadas en programas de TB-DR aprobados en todos los países del Comité Luz Verde. Como estos son los mejores medicamentos para la TB-DR dada su alta actividad bactericida, los beneficios probablemente exceden a los riesgos. Todos los medicamentos del Grupo 4 (etionamida (Eth), cicloserina (Cs) y paraaminosalicilato (PAS)) pertenecen a la clase C de seguridad sin evidencia alguna de toxicidad fetal. No obstante, la administración de Eth puede resultar en vómitos significativos y puede exacerbar las náuseas y vómitos usualmente asociadas con el embarazo.

Los medicamentos del Grupo 5 son todos considerados seguros sin toxicidad fetal documentada, pero nuevamente aquí la evidencia es limitada.

### **Tratamiento de la tuberculosis drogorresistente durante el embarazo**

Las mujeres embarazadas con TB-DR deben recibir un régimen similar a los otros pacientes, que combina por lo menos cuatro medicamentos efectivos con una FQ como un medicamento esencial. La principal diferencia se relaciona con el uso de Cm como el inyectable de elección. Si esto no es posible o Cm no está disponible, Km debe ser usada, pero preferiblemente se debe administrar durante el segundo trimestre. El uso de Km tres veces por semana en lugar de diariamente puede ser considerado durante el primer trimestre. En conjunto, es un error no añadir un inyectable, incluso durante el embarazo. No hacerlo puede comprometer la eficacia del tratamiento e incrementar la probabilidad de amplificación de la DR, lo que hace que el tratamiento curativo sea virtualmente imposible (véase la Tabla 12.3). La vitamina B6 (piridoxina) debe ser usada en todas las mujeres embarazadas con TB en dosis no mayores de 150 mg. Dosis mayores pueden interferir con la absorción de la FQ y, después del nacimiento, el niño puede experimentar

síntomas de retiro de la vitamina B6 que se manifiestan como convulsiones y otras presentaciones neurológicas.

**Tabla 12.3** Recomendaciones para el manejo de la tuberculosis drogorresistente y el embarazo

---

Análisis inicial de embarazo y VIH para todas las mujeres en edad fértil

- Promover la planificación familiar si no se encuentran embarazadas

Si se encuentran embarazadas:

- Seguimiento cercano del embarazo con un cuidado regular (como mínimo)
  - Involucramiento del paciente en las decisiones terapéuticas
  - Manejo individualizado
    - Idealmente, evitar el tratamiento durante el primer trimestre, pero considerar el tratamiento independientemente del trimestre si las condiciones que amenazan la vida están presentes
    - Durante las primeras 20 semanas, evitar los inyectables si fuera posible o utilizar preferentemente capreomicina
    - Iniciar la terapia contra la TB-DR durante el segundo o tercer trimestre para lograr la conversión del frotis antes del parto
    - Considerar los riesgos y beneficios para la madre y el feto
  - Utilizar la piridoxina (50–100 mg) en todos los pacientes que reciben etionamida y/o cicloserina o isoniacida
- 

## Cuidado especial luego del nacimiento y durante la lactancia

Durante y después del parto, uno de los problemas más importantes es el riesgo de transmitir la TB de madre a hijo. A diferencia del VIH, la transmisión de madre a hijo de la TB congénita puede tener lugar por diseminación hematógena o durante el parto, pero esto es extremadamente raro. La infección a través de la leche materna es también extremadamente rara. La fuente más común de contagio es la transmisión aérea. Si la madre no está siendo sometida a un tratamiento adecuado o todavía tiene cultivos positivos, los contactos entre la madre y el hijo deben limitarse por el bienestar del niño. El contacto debe tener lugar en un espacio al aire libre si fuera posible y la madre debe usar una máscara quirúrgica o un respirador N95.

La lactancia es permitida especialmente cuando la madre es baciloscópicamente negativa (e idealmente cultivo negativa). Si la madre es baciloscópicamente positiva, ella debe ser separada del niño (habitaciones diferentes) y se debe usar preferentemente fórmula para alimentar al niño o extraer la leche materna (con un sacaleche) para evitar el contacto cercano. La leche materna presentará algún nivel de medicamentos antituberculosis, pero no lo suficientemente elevado como para ser pernicioso para el niño (o para protegerlo contra la infección de TB). Todos los niños nacidos de una madre con TB deben ser cercanamente mo-

nitoreados para garantizar que ningún síntoma de la TB aparezca y que se le proporcione un tratamiento temprano contra la TB si dichos síntomas tienen lugar.

### **Manejo de la tuberculosis drogorresistente en niños**

La TB-DR en niños es más comúnmente TB-DR primaria, lo que significa que es usualmente una TB resistente transmitida desde un adulto. Al igual que con la TB sensible, los niños tienden a tener formas paucibacilares de TB, lo que hace el diagnóstico más difícil dado el número mayor de enfermedades con pocos síntomas y presentaciones atípicas. El cultivo puede ser negativo en 50% de los niños con TB activa. Por ende, aunque los niños pueden desarrollar patrones de resistencia de la misma manera en que lo hacen los adultos, ellos tienen una menor probabilidad de hacerlo debido a su número reducido de bacilos de TB, incluso con un manejo inapropiado de la enfermedad. La amplificación de la DR solo tiene lugar en hijos mayores con formas cavitarias (alto número de bacilos) de TB y cuyo tratamiento previo fracasó. En este sentido, el número de niños con TB-DR refleja indirectamente la transmisión de la resistencia a medicamentos en la comunidad. El control de infecciones a nivel familiar es crucial para los niños e incluso más importante para las familias que se encuentran en escenarios con alta incidencia de VIH. Pese a la cantidad reducida de evidencia de TB, el pronóstico en niños DR es similar o mejor que en adultos cuando el tratamiento es adecuado y hay una adherencia completa al tratamiento.

### **Principales diferencias en el diagnóstico de la tuberculosis drogorresistente en niños**

Diversos problemas hacen que la confirmación de TB sea más difícil en niños. Cargas bacilares menores, tos menos fuerte y más casos extrapulmonares son vistos, especialmente en niños menores de 5 años de edad. Considerando que la TB-DR es principalmente un diagnóstico bacteriológico a través del cultivo y la prueba de sensibilidad (PS) a medicamentos, algunas veces el diagnóstico completo no está disponible. Para los niños, otras herramientas diagnósticas menos específicas pero más sensibles logran una mayor relevancia. Los rayos X de tórax y la tomografía computarizada (TC) pueden también respaldar el proceso diagnóstico. Los resultados de las imágenes médicas informan sobre la probabilidad de presentar TB pero no pueden discriminar si la TB es resistente o sensible. En este sentido, los síntomas clínicos, junto con la existencia de un contacto cercano con TB o TB-DR, se vuelven altamente significativos. Las nuevas herramientas como el Xpert pueden, en un futuro cercano, respaldar el diagnóstico de la TB y TB-DR, incluso en muestras extrapulmonares. Sobre la base de los conocimientos actuales, en una alta proporción de casos, el contacto del niño con un caso índice conocido de TB-DR es, por lo general, el escenario esperado para presentar la TB-DR. Se debe considerar siempre la TB-DR si un niño no mejora con un tratamiento regular de la TB y es un contacto de un grupo de alto riesgo (fracaso del régimen de Categoría 1 u otras condiciones).

## Manejo inicial de niños de quienes se sospecha que tienen o presentan tuberculosis drogorresistente

Pese a las dificultades, se debe intentar diagnosticar definitivamente la TB-DR cuando sea posible, aunque esto no debe retrasar el tratamiento para el niño. El manejo debe realizarse preferentemente en una clínica especializada en TB-DR, y los padres deben entender los riesgos de la enfermedad y la importancia de culminar el tratamiento de la TB-DR. Debido a que ellos respaldarán el tratamiento de los niños, los padres deben involucrarse en las decisiones clínicas y se les debe ofrecer apoyo. En este sentido, el tratamiento directamente observado (TDO) y el involucramiento de los padres son fundamentales.

### Régimen contra la tuberculosis drogorresistente para niños

Con poca evidencia, los mismos principios para el tratamiento de la TB-DR en adultos deben aplicarse a los niños, con algunas diferencias menores (Tabla 12.4):

- Dada la menor carga bacilar y el menor riesgo de adquisición de resistencia a medicamentos, tres medicamentos efectivos pueden ser suficientes.
- Uso del patrón de la PS de una cepa aislada de un caso índice adulto si no se dispone de una cepa aislada del niño. Más comúnmente, el tratamiento que cura el caso índice funcionará bien en el niño.
- Uso del mayor número posible de DPL a las que el organismo del niño puede ser sensible.
- Los inyectables y las FQ deben continuar siendo los medicamentos esenciales para el tratamiento de la TB-DR. Pese a que muestran un efecto teratogénico en el modelo murino, las FQ han demostrado que no tienen toxicidad en el proceso de desarrollo de los niños y son actualmente utilizadas por largos periodos en aquellos que presentan TB-DR y fibrosis quística.
- Adición de uno o dos medicamentos del Grupo 4 (Eth, Cs), prestando atención a los grupos de medicamentos diferentes y a la resistencia cruzada.

El tratamiento puede darse 6 días a la semana por 12-18 meses. La duración óptima del tratamiento en niños es todavía incierta, pero para la TB cavitaria o pulmonar extensa, la duración propuesta es similar a la de los adultos. Para la TB-DR primaria no cavitaria, los periodos de tratamiento de 12 meses o menos son probablemente suficientes. Actualmente, no existe evidencia alguna sobre la efectividad del régimen de Bangladesh de 9 meses de tratamiento en niños, pero pronto aparecerán; desde un punto de vista bacteriológico, no hay razón alguna para pensar que este tratamiento funcionará en adultos pero no en niños. La renuencia a usar las FQ, los inyectables y el etambutol ha sido vista en niños con TB-DR. No obstante, todos han demostrado ser seguros y necesarios para la curación de adultos y niños.

**Tabla 12.4** Dosis recomendadas de medicamentos antituberculosis en niños.

<i>Medicamento</i>	<i>Dosis diaria mg/kg</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Máxima dosis diaria</i>
Estreptomina	20–40	Una vez al día	1 g
Kanamicina	15–30	Una vez al día	1 g
Amikacina	15–22.5	Una vez al día	1 g
Capreomicina	15–30	Una vez al día	1 g
Ofloxacina	15–20	Dos veces al día	800 mg
Levofloxacina	7.5–10	Una vez al día	750 mg–1 g
Moxifloxacina	7.5–10	Una vez al día	400–800 mg
Etionamida	15–20	Dos veces al día	1 g
Protionamida	15–20	Dos veces al día	1 g
Cicloserina	10–20	Una o dos veces al día	1 g
Ácido paraaminosalicílico	150	Dos o tres veces al día	12 g

En lo concerniente al etambutol, una revisión integral reciente mostró que las complicaciones oculares son raras en niños con dosis de hasta 25 mg/kg/d; la dosis actualmente recomendada para niños es 15 mg/kg/d.

### Monitoreo y seguimiento de niños con tuberculosis drogorresistente

Para el monitoreo de pacientes pediátricos, utilice los síntomas clínicos, rayos X de tórax, cultivos, muestras de esputo y pruebas regulares de sangre cuando sea posible. Los niños deben ser muy cercanamente monitoreados. Se recomienda hacer visitas mensuales durante la fase intensiva para verificar los efectos secundarios, registrar el peso del paciente y aconsejar a los padres sobre los posibles eventos adversos y la importancia de la adherencia. Las dosis deben ajustarse según el incremento de peso del niño. Los cambios en el régimen de tratamiento que son necesarios por las reacciones adversas parecen ser menos frecuentes en niños que en adultos, pero las reacciones pueden ser más difíciles de evaluar.

### Manejo de la tuberculosis drogorresistente en pacientes con diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) crea un estado de deterioro relativo del sistema inmune. En cierta medida, y con muchas similitudes, la DB y la TB interactúan en maneras más benignas pero similares a lo que se ve con el VIH y la TB. Los mecanismos precisos por los cuales la DM predispone a la TB son todavía poco claros, pero se cree que los altos niveles de azúcar en sangre interactúan con la activación de los macrófagos, monocitos y linfocitos que juegan un rol fundamental en el combate contra los patógenos de la TB. De hecho, el riesgo de desarrollar TB es 2-3 veces más alto en pacientes con DM que aquellos que no tienen esta enfermedad. Los pacientes con DM que tienen un pobre control glucémico parecen tener un mayor riesgo de TB, lo que demuestra la relación dosis-efecto entre el grado y

la duración de la hiperglucemia y la vulnerabilidad a la TB, de una manera que es nuevamente similar a aquella observada con el VIH y la TB con un número decreciente de CD4.

La combinación de estas dos enfermedades es altamente relevante y será incluso mayor en el futuro puesto que la carga de DM está continuamente incrementándose tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Actualmente, no hay suficiente evidencia para confirmar que los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de fracaso al tratamiento, lo que significa que no tienen un mayor riesgo de desarrollar la TB-DR. Estos pacientes son probablemente más propensos a presentar TB-DR primaria. De hecho, la proporción de pacientes con DM entre las cohortes de TB-DR es más alta que entre las poblaciones globales en muchos países de medianos ingresos. Existen pocos estudios precisos sobre resultados de la TB-DR/DM hasta la fecha, aunque para la TB sensible, los estudios han mostrado que existe un mayor riesgo de pobres resultados y el riesgo de recaída o recurrencia de TB es casi cuatro veces mayor.

### Principales diferencias en el diagnóstico de la tuberculosis drogorresistente en el paciente diabético

Al igual que con individuos infectados con VIH y niños, el deterioro inmune relativo en pacientes con DM crea una respuesta inflamatoria disminuida a los bacilos de la TB. Por lo tanto, los síntomas típicos de la TB pueden ser más leves o incluso inexistentes. Las pruebas diagnósticas de análisis clásicas como los frotis de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) pueden ser menos sensibles, lo que lleva a una demora en el diagnóstico. El diagnóstico rápido y el inicio de la terapia adecuada son claves en pacientes inmunocomprometidos. De hecho, un pobre control de la glucemia hace que la presentación con síntomas atípicos (frotis de BAAR negativo, hallazgos de rayos X de tórax atípicos y diseminación extrapulmonar) sea más probable. Es de suma importancia saber que la mayoría de pacientes diabéticos en países en desarrollo no conocen sobre su estado de la enfermedad, lo que hace más probable que el control de la glucemia sea deficiente.

Una tos que dura más de 2 semanas y una prueba de frotis pueden no ser suficientes para diagnosticar la TB en los diabéticos. Un enfoque que incluya averiguar si hay presencia de tos de cualquier duración, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna puede ser más sensible. La evaluación que incluya frotis, rayos X de tórax y cultivo, junto con nuevas tecnologías (por ejemplo, técnicas moleculares), podría ser ideal cuando los pacientes tienen los síntomas anteriormente mencionados. En lo concerniente a la TB-DR, la DM debe ser considerada como un riesgo adicional cuando se presenta con un contacto de la TB-DR o si el paciente no está respondiendo como se espera a la terapia estándar. La utilidad del cultivo y la PS probablemente no difiere de su utilidad en pacientes sin DM.

## Manejo de la tuberculosis drogorresistente con diabetes mellitus

Para la TB sensible, algunos autores sugieren incrementar la duración del tratamiento a 8 o 10 meses para reducir el riesgo de recaída, aunque todavía no hay evidencia a este respecto. La Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias y la Organización Mundial de la Salud (OMS) todavía recomiendan 6 meses de tratamiento hasta que la evidencia sólida aconseje lo contrario. El manejo inicial de la TB-DR no difiere de la del paciente sin DM, y los mismos criterios y recomendaciones aplican. Todavía es incierto si la duración óptima del tratamiento de la TB-DR debe ser similar a la de pacientes sin DM y se requiere más evidencia para establecer la duración y el régimen del tratamiento de la TB-DR más apropiado para los pacientes con DM. Por otro lado, el manejo de estos casos de TB-DR/DM puede ser desafiante y más complicado dado el mayor riesgo de las toxicidades de los medicamentos antituberculosis. La neuropatía, falla renal y edad avanzada son condiciones que se encuentran frecuentemente en pacientes con DM avanzada y pueden complicar el tratamiento de la TB. Además, el control de la glucemia puede llegar a ser un tema importante para incrementar o mantener la capacidad del sistema inmune y evitar complicaciones futuras. Algunos autores respaldan el TDO no solo para los medicamentos antituberculosis sino también para los medicamentos antidiabéticos (orales o inyectables) de manera que se mejore los resultados de los pacientes. El monitoreo cercano de los efectos adversos, especialmente la falla renal y la glucemia, es altamente recomendado. Cuando sea posible, los niveles de creatinina y potasio deben ser monitoreados (semanalmente para el primer mes y luego de ello por lo menos mensualmente).

## Manejo de la tuberculosis drogorresistente: otras comorbilidades frecuentes

### Manejo de la tuberculosis drogorresistente en la disfunción renal

La disfunción renal puede llevar a una disminución de la inmunidad y también a una presentación atípica de la TB. La disfunción renal tienen lugar con frecuencia en la DM, y las complicaciones antes mencionadas pueden superponerse. No obstante, el principal problema relacionado con la falla renal es que los niveles de medicamentos en sangre podrían continuar siendo elevados pues los riñones no pueden filtrarlos de manera adecuada. Los niveles de medicamentos pueden incrementar los niveles de toxicidad, lo que lleva a un empeoramiento de la condición renal y hace probable la ocurrencia de otras toxicidades. Además, los aminoglucósidos tienen efectos adversos en la función renal. El tenofovir (Tdf), un ARV comúnmente utilizado de manera concomitante con medicamentos antituberculosis, puede crear una toxicidad renal especialmente en un paciente con TB recrudescente infectado con VIH. En casos de falla renal aguda, se debe considerar dejar de administrar los medicamentos nefrotóxicos. En un paciente con VIH avanzado, la combinación del Tdf y Cm puede conllevar un síndrome de

pérdida electrolítica con hipopotasemia que amenaza la vida. Los medicamentos deben dejar de administrarse hasta que el paciente se recupere y el potasio debe ser reemplazado. La mayoría de dosis de medicamentos antituberculosis requerirán ser ajustadas en pacientes con disfunción renal y, cuando sea posible, se recomienda la consulta con un nefrólogo. La integridad del régimen con DSL debe mantenerse lo más posible para evitar comprometer la eficacia del tratamiento antituberculosis y la muerte por TB. En ausencia de un especialista, un enfoque recomendado es cambiar el tratamiento diario por un cronograma de tres veces por semana mientras se monitorea la función renal y el nivel de potasio.

### Manejo de la tuberculosis drogorresistente en la disfunción hepática

La hepatotoxicidad es un problema significativo en lo concerniente a la toxicidad de las DPL. La isoniacida (H), rifampicina (R) y pirazinamida (Z) están todas asociadas con la hepatotoxicidad. De las tres, Z es la más hepatotóxica (asociada con destrucción hepática) y la R es la menos hepatotóxica (asociada con la ictericia colestásica). En lo concerniente a las DSL, la más hepatotóxica podría ser Eth/protionamida debido a las similitudes con H. El PAS y las FQ son también potencialmente hepatotóxicos, pero mucho menos que las DPL. Los pacientes con TB-DR que presentan disfunción hepática deben recibir tratamiento antituberculosis pero con un monitoreo más cercano de las enzimas hepáticas y otras pruebas de función hepática, y una evaluación activa de la disfunción hepática clásica en una presentación clínica (por ejemplo, náuseas, vómitos, fiebre, ictericia, oscurecimiento de la orina, dolor abdominal, tamaño incrementado del hígado y confusión). La fuente de los posibles trastornos hepáticos previos deben ser tratados o abordados (virus, consumo de alcohol, etc.) para evitar complicaciones futuras durante el tratamiento. Siempre que la enfermedad hepática crónica severa o la hepatitis viral aguda estén presentes (especialmente en el paciente con VIH), la consulta con un hepatólogo, o por lo menos un análisis para hepatitis B y C, se recomienda. El cuidado especial en lo concerniente al uso de medicamentos prescritos es necesario en pacientes con falla hepática aguda o disfunción hepática preexistente. En casos de hepatitis o disfunción severa, si la condición clínica lo permite, retire el medicamento que se sospecha es el más responsable y dé tiempo para que la función hepática se restaure o mejore antes de volver a iniciar el tratamiento antituberculosis. Se debe postergar el tratamiento antituberculosis hasta que la hepatitis aguda haya sido resuelta. La combinación de cuatro medicamentos no hepatotóxicos es la opción más segura, pero, siempre que sea posible en la TB-DR, una FQ debe incluirse para garantizar la eficacia del régimen.

### Manejo de la tuberculosis drogorresistente en poblaciones vulnerables y marginalizadas

Si la TB es una enfermedad de los pobres, la TB-DR es ciertamente una enfermedad de los más pobres entre los pobres y aquellos más marginalizados o discriminados. La existencia de la TB-DR está intrínsecamente relacionada con las dificult-

tades en el acceso apropiado al tratamiento de la TB y/o al seguimiento adecuado. Las poblaciones socialmente desatendidas o excluidas presentan tasas mayores de TB y tienen un menor acceso al tratamiento y a la asistencia de cuidado de salud por una variedad de razones. Con un adecuado enfoque para mejorar el acceso al tratamiento de la TB, muchos de estos casos de TB-DR pueden ser potencialmente prevenidos. Considerando el gran número de pacientes con TB en países con una alta carga, el número absoluto de casos de TB en grupos marginalizados puede parecer bajo (excluyendo regiones donde las niñas y mujeres son discriminadas en términos de acceso al cuidado de la salud). Nótese también que la proporción de casos de TB-DR tiende a ser mucho mayor en estos grupos vulnerables que en la población general. Los pacientes no tratados o tratados de manera inadecuada se convierten en los grupos de enfermedad restantes. Si no hay una agenda gubernamental para tratar correctamente a los pacientes con TB sensible, de seguro que la TB-DR emergerá y se transmitirá a otros. Tal como lo recomienda la OMS, la detección intensificada de casos debe ser llevada a cabo para incrementar la tasa de detección de casos. En suma, estas poblaciones marginalizadas no pueden ser ignoradas. Las poblaciones de migrantes (internos, legales, indocumentados o refugiados), indígenas y marginados usualmente enfrentan dificultades para acceder al tratamiento y cuidado de la TB. Cuando llegan a tener acceso, el tratamiento y cuidado son, por lo general, administrados de manera inconsistente dada su alta movilidad. Mientras tanto, a otros pacientes vulnerables que tratan de acceder al tratamiento a través de los canales establecidos se les niega, algunas veces, el cuidado que necesitan. Cuando los hombres que tienen sexo con hombres, personas transgénero, minorías étnicas, trabajadores sexuales, usuarios de drogas, personas que viven con VIH (y en algunos entornos las mujeres y los niños) son diagnosticados, ellos pueden ser tratados de forma descortés o de lo contrario sufrir discriminación en manos de los trabajadores de salud y otros.

Por lo tanto, ellos presentan un mayor riesgo de abandono del tratamiento y de desarrollo de la TB-DR. El estigma de la enfermedad se añade al estigma social en este caso, lo que hace que la culminación del tratamiento sea incluso más complicada. Además, luego de experimentar dicha discriminación, estos pacientes pueden regresar a sus comunidades y disuadir a los otros para que no busquen diagnóstico y tratamiento cuando estén enfermos. Esto resulta en individuos que continúan siendo infecciosos y no tratados a nivel de la comunidad. En dichos escenarios, la tasa de abandono del tratamiento y la TB-DR se incrementan y la tasa de detección de casos disminuye (aquellos posibles casos perdidos), lo que resulta en una mayor incidencia global de TB.

El no poder llegar a estas poblaciones se atribuye usualmente a la logística y a las dificultades para acceder a ellas. Si los programas nacionales de tuberculosis (PNT) desean llegar a estos pacientes, entonces las estructuras, lineamientos y procedimientos necesitan ser más flexibles para tratar adecuadamente a estas poblaciones en particular. Por otro lado, la falta de recursos humanos es una limitación real para los PNT en países en desarrollo. El costo de la desatención

de estos grupos será, no obstante, económica y socialmente mayor al final si la discriminación y el estigma están amplificando la epidemia de TB-DR.

El diagnóstico y tratamiento de la TB y la TB-DR no son diferentes para los grupos vulnerables y para la población general. El problema clave es cómo hacer que estos pacientes vengan a los centros de salud cuando están enfermos y garantizar la adherencia a los medicamentos en el largo tiempo. Obviamente, las respuestas varían ampliamente de población en población y de país a país, dependiendo de las circunstancias socioeconómicas y el nivel del estigma y discriminación que estos grupos enfrentan. Tomando esto en cuenta, el acceso a las poblaciones vulnerables puede ser simplemente una cuestión de negociación, flexibilidad y educación de los trabajadores de salud.

Un ejemplo de cómo el cambio ligero de la estrategia de “un único patrón para todos” puede incrementar el acceso a los grupos vulnerables se presentó recientemente en Namibia. El país estaba encontrando altas tasas de TB-DR entre la población indígena de San, un grupo nómada que practica el estilo de vida de la caza-recolección en tierras salvajes con una estructura social muy tradicional y única. Muchos pacientes con TB-DR fueron puestos en tratamiento y hospitalizados (de acuerdo con los lineamientos nacionales) en el pabellón de TB del distrito situado en un pueblo a más de 300 kilómetros de su área de conservación. Hubo muy altas tasas de abandono del tratamiento entre los San cuando este enfoque de tratamiento fue utilizado porque, en su cultura, la separación del núcleo familiar era considerada una forma de castigo. Una vez que esto es reconocido, el PNT negoció con representantes del grupo y capacitó a miembros de la comunidad local en el TDO y la implementación del tratamiento. La adherencia mejoró notablemente y las tasas de curación se incrementaron considerablemente.

Por razones bacteriológicas, éticas y de salud pública, el tratamiento de la TB sensible y TB-DR debe estar disponible para TODAS las poblaciones vulnerables, incluso si esto requiere una mayor flexibilidad de los PNT. El incremento del acceso a un tratamiento apropiado para la TB, cuidado y seguimiento de los servicios proporcionados para poblaciones excluidas es esencial para prevenir y tratar la epidemia en curso de la TB-DR.

## Referencias

- Ait-Khaled N, Alarcon E, Armengol R, Bissell K, Boillot F, Caminero JA, et al. Management of tuberculosis. A guide to the essentials of good practice. 6th ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2010.
- Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lonnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med* 2011; 9: 81. doi:10.1186/1741-7015-9-81.
- Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Dugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1196–1204.

- Caminero JA. A tuberculosis guide for specialist physicians. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003.
- Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 737–746.
- Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A, Anca G, Joseph JK, Furin J, 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: 1689–1692.
- Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 19–23.
- Harries AD, Lin Y, Satyanarayana S, Lonnoth K, Li L, Wilson N, et al. The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 1436–1444.
- Ho CC, Chen YC, Hu FC, Yu CJ, Yang PC, Luh KT. Safety of fluoroquinolone use in patients with hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis regimens. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1526–1533.
- Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1486–1494.
- Mavhunga F, Uukunde P, Goenka A, Platt G, Ruswa N, Mungunda H. Management of DR-TB among the San community, Namibia: a call for community engagement [Abstract]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15 (Suppl 3): S382–S383.
- Mukherjee J, Soggi A, Acha J, Alcantara F, Barry D, Bayona J, et al. The PIH guide to management of multidrug-resistant tuberculosis. International edition. Boston: Partners In Health, 2003.
- Pablos-Mendez A, Blustein J, Knirsch CA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health* 1997; 87: 574–579.
- Ruswa N, Uukunde P, Platt G, Mavhunga F. Mass default: reasons why patients refuse treatment for MDR-TB in Tsumkwe, Namibia [Abstract]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15 (Suppl 3): S283–S284.
- Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 1588–1598.
- 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: 765–771.
- Schaaf HS, Michaelis IA, Richardson M, Booysen CN, Gie RP, Warren R, et al. Adult-to-child transmission of tuberculosis: household or community contact? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 426–431.
- Shin S, Guerra D, Rich M, Seung KJ, Mukherjee J, Joseph K, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 996–1003.
- Tripathy SN, Tripathy SN. Tuberculosis and pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 80: 247–253.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- Zhang T, Li SY, Williams KN, Andries K, Nuermberger EL. Short-course chemotherapy with TMC-207 and rifapentine in a murine model of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 732–737.

# Una cascada optimizada de regímenes de tratamiento

Hans L. Rieder

- 
- Definiciones
  - Fundamentos lógicos de una cascada de regímenes de tratamiento
  - Principios para la elección de regímenes de DPL
  - Tratamiento diario versus tratamiento intermitente
  - Situaciones especiales en el tratamiento de la TB
    - Niños pequeños
    - TB meníngea
    - Insuficiencia renal y hepática subyacente
    - TAR concomitante
  - Regímenes de tratamiento de segunda línea
  - Regímenes de tratamiento de tercera línea para TB-MDR
  - Otros problemas pendientes
- 

*El enfoque recomendado para la quimioterapia contra la tuberculosis en el contexto de los programas nacionales de tuberculosis (PNT) es a través de una “cascada de regímenes de tratamiento”. En base a la historia de tratamiento de un paciente individual, un régimen de tratamiento estándar específico se selecciona para dicho paciente con una probabilidad promedio de resultado exitoso de 90% o más. A los pacientes sin historia previa de tratamiento antituberculosis que dure un mes o menos se les da un régimen de tratamiento estándar de 6 meses basado en drogas (medicamentos) de primera línea (DPL) y establecido como el más eficaz durante varias décadas pasadas. A los pacientes que han recibido este régimen y luego han recaído, o han fracasado sobre la base de los criterios de microscopía, se les da una versión ampliada (régimen de*

*segunda línea, basado en las mismas DPL) porque la definición microscópica de fracaso verdadero (multidrogorresistente, o enfermedad MDR) es incierta y los pacientes que han recaído pueden de hecho recaer con la misma cepa y no con una cepa drogorresistente. Cuando sea factible, la prueba de sensibilidad (PS) a medicamentos para rifamicina (R) debe ser llevada a cabo tan pronto como sea posible en dichos pacientes para determinar si se indica un régimen de tercera línea para la TB-MDR. Este último régimen dura 9 meses y se basa en el medicamento esencial moxifloxacina (régimen de Bangladesh). Este régimen también será 90% efectivo si las fluoroquinolonas (FQ) y los medicamentos inyectables de segunda línea (2LI, por su acrónimo en inglés) son todavía activos, que es el caso de la mayoría de pacientes en la mayoría de países. Los pacientes cuyo organismo muestra una resistencia a las FQ no pueden, obviamente, ser tratados de manera exitosa con un régimen que está basado en una FQ. Aunque existen muchas opciones de tratamiento para pacientes con organismos resistentes a FQ, compuestos o no por la resistencia a medicamentos 2LI, el tratamiento es complejo y los resultados son generalmente pobres. La discusión de dichos “regímenes de cuarta línea” es un tema que escapa al alcance del presente capítulo, y los lectores deben recurrir a la literatura especializada.*

## Definiciones

En línea con la cascada propuesta de regímenes, los términos regímenes de primera línea, segunda línea y tercera línea denotan respectivamente la secuencia de regímenes que son usados en pacientes sin una historia de tratamiento previo por 1 mes o menos, los pacientes que requieren volver a ser tratados luego del fracaso del tratamiento y los pacientes que recaen o vuelven luego de evadir el régimen de primera línea o segunda línea. A diferencia de la designación de los regímenes, los medicamentos antituberculosis se clasifican también, por acuerdo común, en “drogas de primera línea” (DPL) y “drogas de segunda línea (DSL). Las primeras comprenden cinco medicamentos: isoniácida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y estreptomycin (S) (y anteriormente tioacetazona (Th)), siendo estos los medicamentos de la Lista de Medicamentos Esenciales básica de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las DSL comprenden todos los otros medicamentos antituberculosis.

## Fundamentos lógicos de una cascada de regímenes de tratamiento

La historia de la quimioterapia antituberculosis ha demostrado de manera consistente que la probabilidad del error del tratamiento es mínima si un régimen establecido por ensayo clínico estándar es utilizado para el primer tratamiento, más que los regímenes “individualizados”. El ajuste a la medida de un régimen de primera línea de acuerdo con los resultados de la PS tiene diversas dificultades, más notablemente las demoras en el inicio del tratamiento hasta que estén disponibles los resultados de las pruebas y la confianza en los resultados de laboratorio que no son ni 100% sensibles ni específicos. De hecho, el Proyecto Global sobre Vigilancia de la Resistencia a Medicamentos Antituberculosis ha demostrado en sus rondas de pruebas de competencia que incluso entre los medicamentos más comúnmente utilizados, solo H y R dan resultados de la PS más o menos uniformemente confiables, mientras que los resultados de la PS para E y S son, por lo general, pobres incluso en los mejores laboratorios. No se ha hecho intento alguno por realizar pruebas similares para Z. Además, los laboratorios pueden demostrar la reproducibilidad para algunos otros medicamentos utilizados en la TB-DR, y aparentemente demuestran un nivel razonable de especificidad y sensibilidad, pero pocos estudios han correlacionado esto con el estado clínico. El lujo de la eficacia de los ensayos clínicos es gravemente deficiente para pacientes que necesitan un régimen de retratamiento, y algunos expertos han, por lo tanto, recomendado que el tratamiento individualizado basado en los resultados de la PS sea entonces requerido. Este argumento parece ser cuestionable dado el considerable potencial de que los resultados del laboratorio sean falsos, en cuyo caso los pacientes podrían verse privados de un medicamento eficaz o podrían recibir un medicamento que es potencialmente tóxico y carente de eficacia.

Tanto la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión) como la OMS recomiendan, por ende, una serie estandarizada

de regímenes que estén basados en una probabilidad previa de eficacia en situaciones dadas. Dichos enfoques obvian la necesidad de servicios de PS costosos y, por lo general, inapropiados o imprecisos y reducen el requerimiento de dichos servicios para indicaciones claramente definidas y un número limitado de medicamentos claves.

A nivel poblacional, la resistencia a medicamentos emerge con el uso incrementado y ampliamente difundido de un medicamento dado. Considerando los tres medicamentos antituberculosis y clases de medicamentos antituberculosis más importantes, H, R y FQ fueron introducidas de manera secuencial en un tratamiento de rutina y su introducción estuvo separada por décadas. Por ende, no es sorprendente que el tipo más común de resistencia a medicamentos sea la resistencia a H. La resistencia a R es mucho menos común, y la resistencia a la clase más recientemente introducida de FQ es incluso más rara. El constructo de una “cascada” de regímenes hace uso de estos conocimientos. Un régimen de primera línea debe ser diseñado para ser efectivo en la mayoría de pacientes y para superar la resistencia a H en la mayoría de los casos. Las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* de los pacientes que fracasan en dicho régimen pueden o no pueden tener resistencia a R, ya sea que estuviera inicialmente presente o que sea adquirida durante el tratamiento. Antes de embarcarse en el siguiente régimen de la cascada que se espera que sea eficaz contra una cepa resistente a R, debe haber cierta certeza de que la cepa es por cierto resistente a R y que la falta de respuesta no se debe a la falta de adherencia, un resultado de microscopía falso-positivo u otra razón. Una vez que se estableció que la cepa es resistente a R, se debe dar un régimen basado en una FQ esencial. Esta FQ debe tener medicamentos complementarios que garanticen la prevención de la adquisición de resistencia contra dicha FQ y la amplificación de la resistencia en una combinación que reduce de manera efectiva el riesgo de fracaso del tratamiento y también protege contra una recaída futura. Los fundamentos lógicos detrás de la secuencia de regímenes recomendada por La Unión se explican en este capítulo. Los regímenes deben proporcionar una alta efectividad en cada paso de la cascada y minimizar la frecuencia de los efectos adversos de los medicamentos de manera suficiente para que el manejo sea descentralizado. Además, los regímenes deben hacer que el tratamiento sea logísticamente factible a través de los PNT y aceptable para los pacientes.

### **Principios para la elección de regímenes de medicamentos de primera línea**

El régimen de primera línea se da a cualquier paciente que nunca ha recibido tratamiento previo o que recibió tratamiento por menos de 1 mes. Es el mismo independientemente del lugar y la forma de la enfermedad y otras características del paciente (aunque podrían hacerse modificaciones menores en niños pequeños, por ejemplo, omitir E como el cuarto medicamento en la fase intensiva), y la duración del tratamiento total es la misma para presentaciones del sistema

nervioso central (particularmente tuberculosis meníngea) y otras situaciones clínicas especiales.

El régimen de primera línea de elección es una modificación del régimen de 6 meses publicado por primera vez por el Servicio de Tuberculosis de Singapur y el Consejo de Investigación Médica Británico en 1979, lo que probó ser eficaz hasta por 8 años contra el fracaso del tratamiento y la recaída luego del cese del tratamiento. La eficacia de este régimen de 6 meses con H+R diario durante todo el tratamiento, complementado con Z+S durante los primeros 2 meses, nunca ha sido eclipsada por cualquier otro régimen en una comparación directa. Debido a la conveniencia de un régimen completamente oral, la Sociedad Torácica Británica (en adelante denominada la "Sociedad") comparó este régimen con otro similar, pero con E como sustituto de S. el régimen que contiene E fue ligeramente pero no significativamente inferior al régimen referente que contiene S. Este régimen de 6 meses completamente oral, dado diariamente durante todo el periodo de tratamiento, es ahora considerado el estándar con el que se miden todos los regímenes nuevos, y es el régimen recomendado para cualquier paciente nuevo sin historia de tratamiento previo salvo que se sepa que la cepa es resistente a R. El régimen continúa siendo altamente efectivo incluso en presencia de resistencia inicial a H.

### **Tratamiento diario versus tratamiento intermitente**

El tratamiento directamente observado (TDO) reduce las recaídas y la adquisición de resistencia a medicamentos. El efecto en la eficacia del régimen del reemplazo del tratamiento diario por el intermitente (para facilitar el TDO por personal de salud) ha sido ampliamente estudiado. Las interpretaciones de los resultados con una terapia intermitente varían considerablemente, con algunos que se oponen a cualquier tratamiento intermitente, otros que respaldan el inicio del tratamiento intermitente solo luego de una fase intensiva diaria, y algunos que recomiendan el tratamiento intermitente durante toda la duración del mismo. Cuando se selecciona el tratamiento intermitente, el espaciamiento entre las dosis ha sido también objeto de debate. En los Estados Unidos, la dosis de dos veces por semana (durante la fase de continuación) es una opción recomendada, mientras que la OMS recomienda una administración mínima de tres veces por semana para los regímenes intermitentes (si bien solo para la fase de continuación y solo si cada dosis es directamente observada). En la India, un régimen de tres veces por semana desde el principio es recomendado, y se ha hecho caso al respecto por su igual eficacia comparada con un régimen diario. El problema debatible recae probablemente más en la efectividad que en la eficacia: donde la observación directa de cada dosis es realmente garantizada, la efectividad podría aproximarse a la eficacia del ensayo. Desafortunadamente, en la mayoría de entornos de bajos ingresos con un gran número de pacientes en tratamiento, el TDO real llevado a cabo por un trabajador de salud en la fase de continuación tiene mayor pro-

babilidad de ser la excepción que la regla. El argumento para el uso de cualquier régimen intermitente se vuelve entonces discutible. La recomendación de un régimen intermitente en dichos entornos tiene mayor probabilidad de promover la resistencia adquirida a medicamentos, puesto que su irregularidad parece tener un impacto negativo más profundo que la pérdida ocasional de una dosis de un régimen diario.

### **Situaciones especiales en el tratamiento de la tuberculosis**

Básicamente, el régimen estándar preferido se recomienda para cualquier paciente nuevo sin historia de tratamiento previo por 1 mes o menos. Diversas excepciones deben ser consideradas.

#### **Niños pequeños**

En niños, particularmente aquellos que aún no tienen edad escolar, la carga bacilar es comúnmente tan pequeña que no contiene un número de bacilos suficientemente grande que son espontáneamente resistentes a incluso solo un medicamento. Si hay una resistencia inicial a H, dado que Z es activa solo en un medio ácido (es decir, no en los revestimientos multibacilares de una cavidad), solo R y E son efectivamente activas en la fase intensiva. Entre los pacientes que no son niños pequeños, una combinación de cuatro medicamentos debe ser obligatoria. En niños en edad preescolar, el riesgo de seleccionar un mutante resistente a R parece lo suficientemente pequeño para justificar descartar E del régimen. Aunque la neuritis retrobulbar es rara, los pediatras son, por lo general, renuentes a dar E a niños que no pueden reportar signos tempranos de debilidad para ver los colores, un signo inminente de una toxicidad más grave. Por estas razones, el régimen de 6 meses se modifica usualmente en niños en edad preescolar a través de la omisión de E.

#### **Tuberculosis meníngea**

La TB extrapulmonar es tratada con el mismo régimen, pero las consideraciones farmacocinéticas (pobre penetración de R y/o no penetración de solo las porciones ligadas a proteínas de E o S) reducen la posible actividad bactericida y esterilizadora del régimen. Aunque es rara (si se administran altas dosis de medicamentos), la recaída con TB meníngea es ciertamente un resultado indeseable. Por lo tanto, algunos expertos solicitan la prolongación del régimen a 9 meses y un suplemento posible con S (en lugar de E) durante la fase intensiva.

#### **Insuficiencia renal y hepática subyacente**

En pacientes con una función renal reducida, E puede acumular niveles tóxicos si el aclaramiento de la creatinina no se toma en cuenta para el ajuste de la dosis. Por ende, el aclaramiento de la creatinina debe conocerse o, alternativamente, E debe omitirse por completo en dichos pacientes. Otros medicamentos tienen una vía alternativa de metabolismo a través de sistema hepático y los ajustes de

la dosis no son, por lo tanto, obligatorios para estos medicamentos en casos de insuficiencia renal.

H, R y Z son potencialmente hepatotóxicos y pueden potencialmente exacerbar el daño hepático preexistente o acumularse debido a que la excreción biliar es reducida. Un incremento en el riesgo de lesión adicional inducida por los medicamentos se documenta para la hepatitis C y, en menor medida, para la hepatitis B. Los pacientes con una historia de abuso de alcohol y enfermedad hepática preexistente tienen un mayor riesgo de tener por lo menos una lesión hepática inducida por H, particularmente en los primeros 2 meses de tratamiento, y estos pacientes deben, por lo tanto, ser monitoreados de cerca.

### Terapia antirretroviral concomitante

R es un inductor potente de las enzimas hepáticas y, por ende, interactúa con otros numerosos medicamentos disminuyendo sus niveles séricos. Debido a que la terapia antirretroviral (TAR) concurrente se requiere con frecuencia en muchos países, particularmente en el África subsahariana, se ha desarrollado recomendaciones específicas tanto para ajustar el régimen antituberculosis mediante el reemplazo de R con rifabutina cuando esté disponible o para ajustar la dosis de los medicamentos del TAR, o para usar regímenes de TAR alternativos que incorporan medicamentos menos propensos a verse afectados por R. Este último enfoque es el recomendado.

### Regímenes de tratamiento de segunda línea

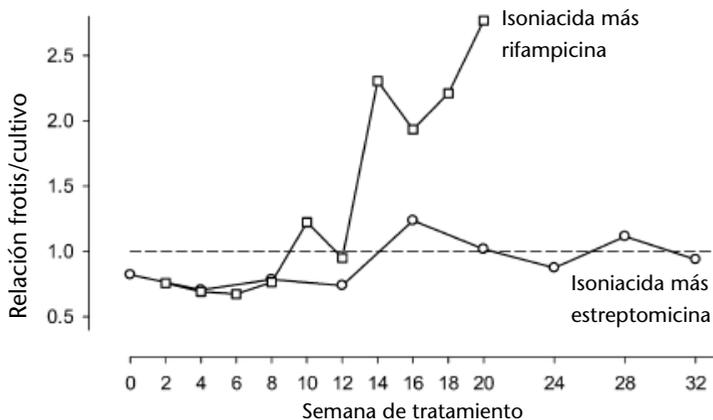
Los primeros programas de TB colaborativos de La Unión utilizaban un régimen de 8 meses como el régimen de primera línea, que consistía en una fase intensiva de 2 meses con cuatro medicamentos seguida de una fase de continuación de 6 meses con H y Th. Los pacientes que fracasaban en este régimen tenían la probabilidad de tener una cepa resistente a H y una resistencia adquirida a Th. El régimen de segunda línea se basó, por ende, en R durante todo el tratamiento y se fortaleció para minimizar el riesgo tanto de fracaso como de recaída. Este régimen uso todos (menos Th) los medicamentos esenciales disponibles en ese entonces, pues esta era la última oportunidad de curar al paciente. Esta cascada era altamente efectiva por el hecho de que el régimen de primera línea funcionaba para más del 90% de pacientes y el régimen de segunda línea era similarmente efectivo para el 10% que lo necesitaba. Por lo tanto, solo 1% (y con frecuencia un porcentaje considerablemente menor) de todos los pacientes se convertían en excretores crónicos de bacilos presumiblemente resistentes tanto a H como a R.

Por razones de una eficacia superior, las recomendaciones hechas por la OMS y La Unión dan ahora preferencia al régimen de 6 meses basado en R durante todo el tratamiento como el régimen de primera línea. Esto hace que el régimen de segunda línea sea obsoleto para pacientes con un fracaso real debido a la resistencia a R, pues ambos regímenes se basan en R de inicio a fin. Sin embargo, los

pacientes que “fracasan” en el régimen de primera línea actualmente recomendado no tienen necesariamente TB-MDR (resistencia tanto a H como a R) y no deben, por ende, recibir empíricamente un régimen de tratamiento de la TB-MDR más complejo a menos que la resistencia a R haya sido demostrada.

La definición de fracaso del tratamiento en países de bajos ingresos se basa comúnmente en los resultados de la microscopía del frotis de esputo a los 5 meses luego de iniciado el tratamiento o después. Aunque encontrar un solo bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR) en un espécimen diagnóstico es bastante específico para la *M. tuberculosis* en países donde la TB es altamente prevalente, lo mismo no es cierto para el resultado de seguimiento, pues los bacilos inviables pero, por el contrario, intactos pueden todavía ser teñidos. El problema de los bacilos ácido-alcohol resistentes inviables se ha vuelto incluso más serio con regímenes que contienen R de principio a fin, tal como se muestra en la Figura 13.1.

Cuando el tratamiento se basaba en H pero no contenía R, un resultado de microscopía positivo era un excelente predictor de una positividad del cultivo en cualquier momento durante el tratamiento. Una vez que R fue incorporada durante todo el tratamiento, la proporción de resultados positivos de microscopía que también predecía un cultivo positivo y, por ende, un fracaso bacteriológico disminuía rápidamente luego de 3 a 4 meses de tratamiento, y la proporción de bacilos ácido-alcohol resistentes inviables se incrementaba considerablemente con la duración del tratamiento. Puesto que la



**Figura 13.1** Relación frotis/cultivo durante la quimioterapia de acuerdo con el régimen de tratamiento de los ensayos clínicos del Servicio de Salud Pública de EE.UU. (Datos de Newman et al. y Mount y Ferebee.)

respuesta bacteriológica es actualmente evaluada a los 5 meses o después, una proporción considerable de pacientes con frotis de esputo positivo no habrá, por ende, fracasado bacteriológicamente. El problema es casi ciertamente compuesto

si el valor discriminatorio para un frotis de esputo positivo durante el tratamiento es bajo (como en especímenes diagnósticos), puesto que es probable que los bacilos muertos no serán numerosos. Los frotis de esputo positivos, particularmente aquellos de bajo grado, deben ser siempre, por ende, confirmados.

Por esta y otras razones, La Unión también recomienda que el tratamiento de segunda línea para los fracasos diagnosticados por microscopía no debe ser regímenes de TB-MDR a menos que se demuestre la presencia de bacilos MDR por otro medio. La PS para R (como mínimo, aunque tal vez es el único medicamento que realmente necesita ser analizado) es obligatoria antes de poner a un paciente en tratamiento para la TB-MDR. La prueba fenotípica convencional puede ser engorrosa y usualmente fracasa, pues la viabilidad de los bacilos puede disminuir durante el transporte prolongado. Este tipo de situación es una clara indicación de que es necesaria una prueba molecular tal como Xpert MTB/RIF. Como se espera resultados positivos incluso si los bacilos ya no están vivos, el resultado positivo por sí mismo carece de significado. Lo que es significativo es el resultado de la PS a R: si el resultado indica una resistencia a R, el paciente debe recibir el régimen de tercera línea para TB-MDR, a menos que se pueda asumir de manera segura que el resultado de la microscopía no indica fracaso debido a la resistencia pero tal vez debido a la no adherencia o, ciertamente, solo bacilos inviables.

Mientras se espera los resultados de la PS a R, el tratamiento de segunda línea es recomendado, con medicamentos de primera línea. Este tratamiento se reserva para casos de fracaso y también para recaídas y los pacientes que regresan al tratamiento luego de evadir el régimen de primera línea. El tratamiento de segunda línea, que dura 8 meses y usa R+H de principio a fin, se fortalece durante la fase intensiva mediante la adición de S como un quinto medicamento. Los fundamentos lógicos de esta elección son muchos.

En primer lugar, un resultado de frotis de esputo positivo no es necesariamente indicativo de fracaso verdadero. Puede indicar fracaso para adherirse al tratamiento o probar la existencia de bacilos muertos (véase líneas arriba). En ninguno de los dos casos se indica un régimen más complejo para TB-MDR. En segundo lugar, los pacientes pueden tener una respuesta más lenta al tratamiento debido a bacilos resistentes a H que podrían eventualmente ser vencidos por un régimen basado en R dado por un período más largo de tiempo (8 meses). Si la resistencia a H está presente, el fortalecimiento adicional de la fase intensiva con S debe reducir más la carga bacilar y, por ende, reducir la probabilidad de emergencia de la resistencia a R durante la fase intensiva. En tercer lugar, el paciente puede ciertamente tener una cepa de TB-MDR. En dicho caso, la resistencia a S podría ser adquirida durante la fase intensiva. Esto tiene una pequeña consecuencia, pues el régimen para TB-MDR no hará uso de S porque la elección recomendada del inyectable es la Kanamicina (Km), un aminoglucósido que rara vez exhibe una resistencia cruzada con S. Algunos expertos han recomendado añadir E a la fase de continuación de este régimen de segunda línea. La Unión no hace esto pues no hay evidencia que de que este medicamento fortalezca

realmente el régimen y proteja a R en la fase de continuación; de hecho, E se reserva preferiblemente para el régimen de tercera línea para la TB-MDR. El régimen de segunda línea propuesto debe dejar de administrarse tan pronto como haya resultados que muestran que el paciente ciertamente tiene TB-MDR. Se debe hacer todos los esfuerzos necesarios para determinar la ausencia o presencia de la resistencia a R tan rápidamente como sea posible. El énfasis aquí debe ponerse en la determinación de la sensibilidad a R, mientras que la sensibilidad a cualquier otro medicamento es irrelevante en este punto del tiempo: solo R determine la probabilidad de éxito o fracaso con el régimen de segunda línea. La prueba ideal y más rápida es, por ende, una prueba molecular para determinar la resistencia a R con alta sensibilidad y especificidad tal como la prueba de ensayo Xpert MTB/RIF. Si la resistencia a R se confirma, el régimen de segunda línea debe dejar de administrarse y el paciente debe recibir un régimen de tercera línea usando DSL con una alta probabilidad de efectividad para la curación en pacientes con TB-MDR.

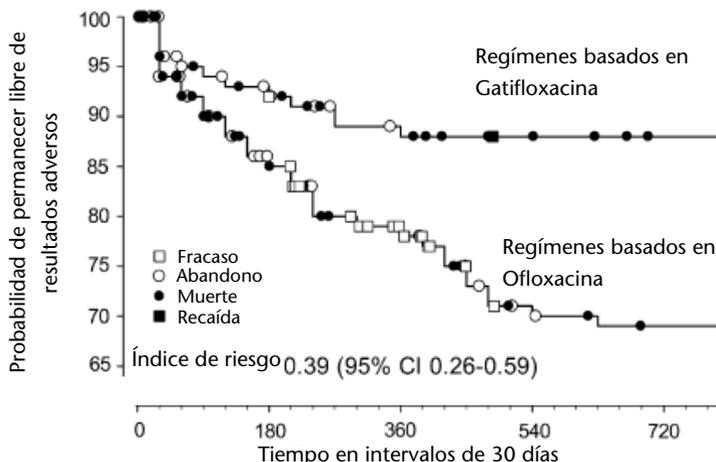
### **Regímenes de tratamiento de tercera línea para tuberculosis multidrogoresistente**

En 1996, sir John Crofton y colaboradores produjeron lineamientos en nombre de la OMS para el manejo de la TB-DR, con énfasis en el tratamiento de la TB-MDR. No había datos de ensayos clínicos disponibles que señalan a un solo régimen eficaz; en lugar de eso, se recolectó evidencia de numerosas fuentes y conocimientos existentes sobre los medicamentos disponibles. Entre los medicamentos potentes disponibles en dicho momento se encontraban la ofloxacina (Ofx) y ciprofloxacina, de la segunda generación de FQ, ahora dejados atrás por la tercera (por ejemplo, Levofloxacina) y cuarta generación (por ejemplo, gatifloxacina (Gfx) y Moxifloxacina (Mfx)). Las recomendaciones hechas en ese momento consideraban las diversas clases de medicamentos y propusieron una composición de medicamentos y clases de medicamentos que son probablemente eficaces. Debido a la debilidad reconocida de muchos de estos medicamentos, la duración recomendada del tratamiento era 21 meses. Un régimen aceptable era la etionamida (Eth), complementada durante los primeros 3 meses por Z más un aminoglucósido o un polipéptido. Obviamente, no hay estudios de campo que hayan aún demostrado la efectividad operativa de los diversos regímenes posibles para la TB-MDR. Una década después, en 2006 y 2008, la OMS publicó los lineamientos revisados para el manejo de la TB-MDR. Generalmente, estos lineamientos revisados han complicado el tratamiento pues añaden sistemáticamente medicamentos tóxicos tales como la cicloserina a todos los regímenes recomendados, lo que requiere un gran número de cultivos consecutivamente negativos y prolonga el periodo de la fase inicial con un medicamento inyectable, etc. Desafortunadamente, estas recomendaciones han demostrado no ser prácticas en la mayoría de PNT en países de bajos ingresos.

El régimen de tercera línea recomendado aquí fue desarrollado en Bangladesh hace más de una década para el tratamiento de la TB-MDR, y no se ha visto complicado por una resistencia adicional a las FQ. Este régimen, modelado según las recomendaciones originales de la OMS, fue introducido en los proyectos de la Fundación Damián en Bangladesh en 1997. Rápidamente se reconoció que la inclusión de la tioamida y la larga duración del tratamiento hicieron que para muchos pacientes fuera imposible completar el régimen, pues las náuseas y vómitos tuvieron lugar en más de 70% de los pacientes, forzándolos virtualmente a terminar el tratamiento de manera prematura por voluntad propia. Como resultado, la efectividad del tratamiento fue muy baja: la eficacia de los medicamentos no se tradujo en la efectividad de los programas. El régimen fue posteriormente adaptado de manera secuencial para encontrar un balance entre la eficacia, tal como se mide por los fracasos y recaídas, y la efectividad global, largamente medida por la adherencia al tratamiento hasta su culminación. Otro factor clave en dicho momento era mantener los costos del régimen asequibles. Aunque diversos ajustes secuenciales al régimen original mejoraron la efectividad, el principal gran avance solo se logró cuando la patente de la FQ de cuarta generación, la Gfx, caducó se liberó (Figura 13.2).

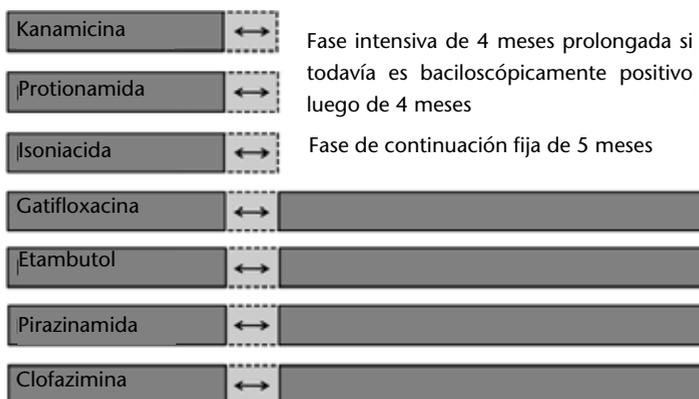
El régimen tiene una duración mínima de 9 meses, con la fase intensiva que dura 4 meses pero se prolonga si la microscopía de frotis de esputo es todavía positiva. La fase de continuación se fija en 5 meses (Figura 13.3).

La elección de algunos de estos medicamentos podría parecer inusual, pero existe un fundamento lógico sensible para cada uno. Km es usada porque es la menos costosa de todos los medicamentos 2LI y hay poca probabilidad de resistencia cruzada con S. H se incluye pese a la resistencia confirmada en el laboratorio por dos razones. La primera, las cepas resistentes a H debido a las mutaciones en el gen *katG* muestran una amplia variación en el nivel de resistencia que podría ser declarado como “resistente” por el laboratorio, pero con una concentración inhibitoria mínima todavía por debajo de lo que se puede alcanzar con una dosis moderadamente alta en una cierta proporción de pacientes. La resistencia transmitida por las mutaciones en el gen *inhA* es generalmente



**Figura 13.2** Análisis de Kaplan-Meier de resultados libres de efectos adversos con un régimen basado en la gatifloxacina en comparación con los regímenes basados en ofloxacina. (Datos de Van Deun, Kya Jai Maug et al., p. 690.)

De bajo nivel y casi siempre supera los niveles terapéuticos actuales. Es importante saber que este último tipo de resistencia es un mecanismo principal para la resistencia a las tioamidas, y un medicamento de dicha clase sería, por lo tanto, ineficaz. Por ello, la combinación de H con una tioamida en la fase intensiva hace probable que por lo menos uno de los dos medicamentos sea efectivo. Notablemente, el régimen en Bangladesh que no contenía H dio los peores resultados. E es probablemente todavía activa luego de los



**Figura 13.3** Régimen de Bangladesh: una duración mínima de 9 meses con medicamentos usados en la fase intensiva y durante todo el tratamiento. (Datos de Van Deun, Kya Jai Maug et al.)

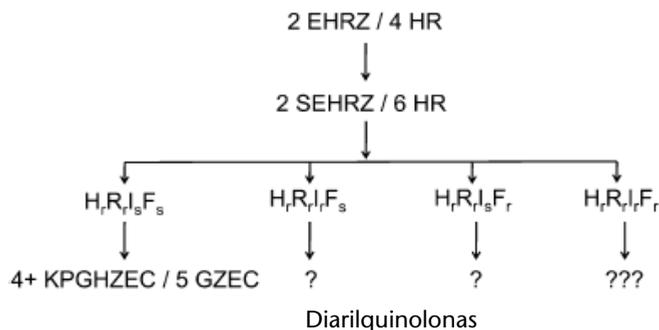
regímenes de primera y segunda línea, y sus resultados de las pruebas de laboratorio son comúnmente imprecisos. Su uso puede también ser justificado por la posible e inesperada eficacia que se exhibe en combinación con otros medicamentos, incluso si se dan en concentraciones subinhibitorias, y por su excelente tolerancia. La sensibilidad a Z es difícil de probar de manera precisa mediante métodos estándares en el laboratorio, y existe cierta evidencia (A Van Deun, datos no publicados) de que contribuye a la actividad esterilizadora del régimen. Hay evidencia observacional de Bangladesh y evidencia experimental y de laboratorio acumulativa de que la clofazimina es activa no solo contra *M. leprae* sino también contra la *M. tuberculosis*. También se recomendó como un posible medicamento adyuvante en una revisión realizada por la Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos Antituberculosis.

Por ende, La Unión recomienda este régimen, cuyos resultados fueron publicados en una revista biomédica prominente, como el régimen de tercera línea. Este régimen ofrece una alta efectividad contra cepas de TB-MDR que no son tampoco resistentes a FQ de cuarta generación (10% de pacientes en Bangladesh tuvo resistencia a Ofx pero un resultado sin incidentes libre de fracasos y recaídas) y es lo suficientemente poco costoso (€220) como para ser pagable en muchos países. El régimen puede necesitar una modificación debido al hecho de que la Gfx se ha desprestigiado debido a informes de efectos adversos de disglucemia en octogenarios canadienses. Aunque este es un tema de preocupación en países industrializados, donde la sustitución con Mfx es una solución viable y racional, la situación en países de bajos ingresos es bastante diferente: 1) los costos de los medicamentos son una consideración importante; 2) los pacientes que necesitan un régimen de tercera línea tienen una condición que amenaza su vida, son típicamente jóvenes y la diabetes es rara entre ellos; 3) el monitoreo de la glucosa en la orina y la acción rápida en caso de una anomalía son simples y factibles.

## Otros problemas pendientes

En un número creciente de países, el mal uso de las FQ ha llevado a un incremento de la resistencia a las FQ. Aunque el nivel crítico es desconocido, queda claro que en los lugares donde la resistencia a las FQ es altamente prevalente, el régimen de tercera línea recomendado perderá rápidamente su valor. El régimen de tercera línea está perfectamente adaptado a países y PNT donde ha habido poco o ningún abuso de las DSL. La cascada de regímenes propuesta puede entonces resumirse tal como se muestra en la Figura 13.4.

La figura ilustra otro problema pendiente, es decir, que la cascada propuesta no ofrece solución alguna si existe resistencia a las FQ de cuarta generación o a los medicamentos inyectables, o ciertamente ambas clases (resistencia extensa a medicamentos). Las cepas de *M. tuberculosis* de la mayoría de pacientes con TB-MDR no tienen una resistencia adicional ni a las FQ ni a los medicamentos inyectables, simplemente porque estos medicamentos no han sido ampliamente utilizados. Por otro lado, hay países, particularmente en Asia y partes de la ex



**Figura 13.4** Cascada de regímenes recomendada.

Unión Soviética y Sudáfrica, donde cualquiera de estas clases o ambas ya han perdido la resistencia.

Las recomendaciones y sugerencias dadas aquí no aplican obviamente a dichos entornos (véase el Capítulo 8).

Un gran número de países puede beneficiarse ahora del enfoque recomendado mientras se espera el resultado de un ensayo clínico. El régimen está siendo usado en entornos diferentes al de Bangladesh (ha sido exitosamente implementado en Camerún, Benín y algunos otros países francófonos; A Trebucq, datos no publicados), y el desafío clínico que ha emergido es la ototoxicidad asociada a los medicamentos inyectables, no la disglucemia asociada con Gfx. Una gran proporción de pacientes ya ha recibido un aminoglucósido con un régimen de segunda línea (no solo el propuesto aquí), y van, por ende, a recibir adicionalmente dosis acumuladas de un medicamento inyectable con el régimen de tercera línea. Un desafío de investigación operativa importante es determinar la duración mínima del uso del medicamento inyectable para reducir el riesgo de ototoxicidad irreversible. En este contexto, es perturbador que las recomendaciones oficiales realmente sugieran un mínimo de 8 meses de uso de medicamentos inyectables.

Un régimen que contiene medicamentos que causan una multitud de eventos adversos por lo general complejos debe ser centralizado bajo el cuidado de clínicos altamente especializados. Esto consiste más comúnmente en realizar el tratamiento lejos del hogar de los pacientes. La inhumanidad de este enfoque fue ampliamente demostrada durante la era de los sanatorios. Para merecer realmente el nombre de “programa nacional”, los servicios de TB deben ser descentralizados y deben acercarse a los hogares de los pacientes. Los regímenes de tratamiento deben, entonces, ser manejados por trabajadores de salud en por lo menos el nivel intermedio, y preferiblemente en el nivel periférico. Por lo tanto, los regímenes elegidos de la cascada deben minimizar las dificultades en el manejo de casos y no deben confiar en exámenes de laboratorio y clínicos complejos para el diagnóstico y manejo de los eventos adversos a medicamentos. Los regímenes secuenciales propuestos aquí cumplen con este criterio y, por ende, se mantiene

la promesa de que el tratamiento de la TB-MDR puede acercarse a los hogares de los pacientes que lo requieren. Por último, para pacientes que han recibido DSL en el pasado, los regímenes individualizados con DSL y medicamentos de tercera línea deben ser recomendados (véase el Capítulo 8)

## Referencias

- Abate G, Miorner H. Susceptibility of multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* to amoxicillin in combination with clavulanic acid and ethambutol. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 735–740.
- Ait-Khaled N, Alarcon E, Armengol R, Bissell K, Boillot F, Caminero JA, et al. Management of tuberculosis. A guide to the essentials of good practice. 6th ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2010.
- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603–662.
- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363: 1005–1015.
- Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet* 2011; 377: 1495–1505.
- British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report: results during chemotherapy. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 141–153.
- British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report: results during the 24 months after the end of chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 460–462.
- British Thoracic Society. A controlled trial of 6 months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Br J Dis Chest* 1984; 78: 330–336.
- Chang KC, Leung CC, Grosset J, Yew WW. Treatment of tuberculosis and optimal dosing schedules. *Thorax* 2011; 66: 997–1007.
- Chien J-Y, Huang R-M, Wang J-Y, Ruan S-Y, Chien Y-J, Yu C-J, Yang P-C. Hepatitis C virus infection increases hepatitis risk during anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 616–621.
- Crofton J, Chaulet P, Maher D, Grosset J, Harris W, Horne N, et al. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96.210 (Rev. 1). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997.
- Donald PR, Schoeman JF, Van Zyl LE, De Villiers JN, Pretorius M, Springer P. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 704–711.
- Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW. Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:

650–655.

- Fox W. General considerations in intermittent drug therapy of pulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J* 1971; 47: 729–736.
- Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(Suppl 2): S231–S279.
- Global Alliance for TB Drug Development. Handbook of anti-tuberculosis agents. Clofazimine. *Tuberculosis* 2008; 88: 96–99.
- Hwang SJ, Wu JC, Lee CH, Yen FS, Lu CL, Lin TP, et al. A prospective clinical study of isoniazid-rifampicin-pyrazinamide-induced liver injury in an area endemic for hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 87–91.
- International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982; 60: 555–564.
- 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 mutation in the *rrs* gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 5064–5068.
- Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005; 25: 564–569.
- Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423–430.
- Moonan PK, Quitugua TN, Pogoda JM, Woo G, Drewyer G, Sahbazian B, et al. Does directly observed therapy (DOT) reduce drug resistant tuberculosis? *BMC Public Health* 2011; 11: 19. doi:10.1186/1471-2458-11-19.
- Mount FW, Ferebee SH. United States Public Health Service Cooperative Investigation of antimicrobial therapy of tuberculosis. V. Report of thirty-two-week observations on combinations of isoniazid, streptomycin, and para-aminosalicylic acid. *Am Rev Tuberc* 1954; 70: 521–526.
- Newman R, Doster B, Murray FJ, Woolpert SF. Rifampin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. A U.S. Public Health Service tuberculosis therapy trial. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 216–232.
- Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA, Stumpo C, et al. Out-patient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 2006; 354: 1352–1361.
- Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.
- Singapore Tuberculosis Service, British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 579–585.
- Singapore Tuberculosis Service, British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 months. *Tubercle* 1981; 62:

95–102.

- Singapore Tuberculosis Service, British Medical Research Council. Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 779–783.
- Van Deun A, Kya Jai Maug A, Hamid Salim MA, Kumar Das P, Ranjan Sarker M, Daru P, Rieder HL. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 684–692.
- Van Deun A, Wright A, Zignol M, Weyer K, Rieder HL. Drug susceptibility testing proficiency in the network of supranational tuberculosis reference laboratories. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 116–124.
- Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1179–1184.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361. Geneva, Switzerland: WHO, 2006.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.

# Control de infecciones en tuberculosis: requerimientos mínimos dado lo limitado de los recursos

Ignacio Monedero, Paula I. Fujiwara

- 
- Introducción
  - Conceptos básicos sobre la propagación de la M. tuberculosis
  - Medidas de control administrativo
    - Diagnóstico de TB preciso y oportuno
    - Separación/aislamiento de los pacientes con TB y de personas que se sospecha tienen TB
    - Inicio rápido del tratamiento antituberculosis
    - Evaluación del riesgo en establecimientos de salud
    - Desarrollo de un plan de control de la infección de TB
    - Educación del personal, pacientes y visitantes
  - Medidas de control ambiental
    - Ventilación
    - Radiación germicida ultravioleta
    - Diseño arquitectónico de establecimientos de salud nuevos renovados para TB-DR
  - Medidas de protección respiratoria y protección personal
  - Monitoreo y evaluación de las actividades de control de infecciones
  - Monitoreo de la infección de TB latente y de la enfermedad de TB entre los trabajadores de salud.
- 

*El control de infecciones (CI) consiste en un paquete de medidas enfocadas en detener la transmisión de la tuberculosis en los hospitales u otros entornos congregados. Existe tres principales tipos de medidas: administrativas, ambientales y de protección. Las medidas administrativas son las más importantes: son económicas y preventivas y cubren una variedad de actividades de salud pública tales como el diagnóstico de la TB preciso y oportuno, el aislamiento de pacientes con TB o sospechosos de TB, el inicio rápido del tratamiento antituberculosis y el desarrollo de la evaluación de riesgo y planes de CI, así como la educación del personal y pacientes. Estas medidas usualmente producen grandes beneficios en la prevención de la infección de la TB a un costo muy reducido, y pueden ser implementadas incluso en los escenarios más difíciles. Las medidas ambientales tienen como objetivo reducir la concentración de las partículas infecciosas en instalaciones para pacientes con TB o sospechosos de TB. Las medidas de protección son usadas para reducir la probabilidad de infección en entornos donde los otros dos tipos de medidas no pueden reducir el riesgo de infección. Usualmente consideradas las más importantes por los trabajadores de salud, las medidas de protección están*

*sujetas a diversas salvedades que reducen su efectividad en el campo. La prevención de la TB a través del CI debe priorizarse, especialmente en establecimientos de salud donde individuos VIH positivos, niños o pacientes con otras inmunodeficiencias están presentes. Considerando el sufrimiento y el costo asociado con el tratamiento de la TB multidrogorresistente (TB-MDR) y TB extensamente drogorresistente (TB-XDR), la prevención de casos de TB-MDR y TB-XDR (especialmente a través de las medidas administrativas) hace del CI una práctica extraordinariamente costo-efectiva.*

## Introducción

El CI de la TB consiste en una combinación de medidas que tienen como objetivo minimizar el riesgo de transmisión de bacilos de la TB dentro de las poblaciones. Pese a la amplia evidencia del rol importante de la transmisión de la TB, especialmente en hospitales, la relevancia de estas prácticas no era reconocida hasta después de las epidemias mortales de TB-XDR en poblaciones con VIH en Sudáfrica. El CI es un componente actualmente crucial en el paquete de medidas de prevención de la TB-MDR, y está incluido entre aquellos diseñados para reducir la carga de TB entre pacientes con VIH. La transmisión de los bacilos de la TB es un problema importante en los establecimientos de salud congestionados con pobres medidas de CI y una preocupación importante en entornos con alta prevalencia de TB. El CI de la TB se ha convertido en un desafío clave en la era de la TB-MDR y TB-XDR porque son unas condiciones graves con opciones de tratamiento limitadas. Se pensaba anteriormente que las cepas resistentes presentaban una capacidad muy reducida de transmisión. Sin embargo, muchos estudios señalan un riesgo similar de transmisión en cepas de TB-MDR e incluso de TB-XDR, especialmente en poblaciones inmunocomprometidas. Las epidemias recientes de TB-XDR entre pacientes infectados con VIH con altas tasas concurrentes de mortalidad han puesto énfasis en la relevancia de la transmisión primaria de cepas resistentes y en la importancia de estas medidas preventivas puramente no clínicas. Los pacientes infectados con VIH y otros inmunocomprometidos, tales como individuos con diabetes mellitus (DM), parecen presentar una probabilidad más alta de infectarse durante el contacto con pacientes con TB y tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar la enfermedad de TB activa luego de la infección con *Mycobacterium tuberculosis*. Las actividades claves para el CI de la TB son medidas administrativas, ambientales y de protección respiratoria. A continuación se presenta la jerarquía de las medidas y actividades de control por orden de prioridad.

1. *Los controles administrativos* son prácticas de gestión y trabajo que tienen como objetivo reducir el riesgo de exposición a la TB para pacientes, visitantes y trabajadores de salud. Estos controles incluyen la adopción de políticas y planes para el CI, el cambio de tareas procedimentales a nivel de los establecimientos de salud (por ejemplo, analizar a los pacientes para detectar la TB y hacer el triaje para el rastreo rápido o separación de los pacientes con TB), el análisis y protección concerniente a la TB para los trabajadores de salud y el monitoreo y la evaluación de intervenciones del CI de la TB.
2. *Los controles ambientales* tienen como objetivo reducir la concentración de partículas infecciosas en el espacio aéreo compartido por pacientes y trabajadores de salud. Estos controles apuntan notablemente a la ventilación natural, los ventiladores, la radiación germicida ultravioleta (UVGI,

por sus siglas en inglés) y el uso de filtros.

3. *La protección respiratoria / protección personal* involucra el uso de equipos de protección personal (EPP) para salvaguardar a los trabajadores de salud que trabajan en áreas de alto riesgo de transmisión de los bacilos de la TB. Esta protección puede incluir el uso de respiradores que tienen la capacidad de bloquear el ingreso de partículas del tamaño de la M. tuberculosis aerosolizada.

La prevención de la TB a través del CI debe priorizarse, especialmente en establecimientos de salud y entornos congregados (lugares donde las personas son reunidas, por ejemplo, los servicios de salud o las prisiones), para pacientes VIH positivos, pacientes con DM o, de lo contrario, pacientes inmunodeficientes. Aquí nos centramos en el CI de la TB dentro de establecimientos de salud, pero muchas de las mismas medidas son aplicables a otros entornos congregados. Considerando el sufrimiento y el costo asociado con el tratamiento de la TB-MDR, la prevención de solo un nuevo caso de TB-MDR hace que estas actividades se conviertan en medidas extraordinariamente costo-eficaces (especialmente las medidas administrativas).

### **Conceptos básicos sobre la propagación de la *Mycobacterium tuberculosis***

La propagación de la TB no es solamente un problema patogénico, sino que también se ve influenciado por otros factores. Algunos conocimientos básicos sobre los mecanismos de infección son claves para entender verdaderamente cómo puede ser controlada.

- Virulencia es la capacidad del patógeno de causar enfermedad a partir de la infección. Esto depende principalmente de la capacidad de un patógeno de escapar del sistema inmune humano.
- Transmisibilidad es la capacidad de un caso índice de infectar a otras personas. Esto depende de la conducta del paciente y de las oportunidades de contacto, la presentación de la enfermedad (una persona con enfermedad de TB cavitaria tiene mayor probabilidad de transmitir bacilos de TB a otra persona que una persona sin TB cavitaria) y las condiciones ambientales.
- Fitness mide el número de casos secundarios causados por un individuo infectado poco después de la introducción de la enfermedad en una población sin inmunidad preexistente a la enfermedad en ausencia de intervenciones para controlar la infección. El fitness fusiona los conceptos de virulencia y transmisibilidad y refleja, especialmente, la infecciosidad de una cepa de TB específica.

Sobre la base de la experiencia en laboratorios, se pensaba previamente que las cepas de TB-MDR, que son una subselección mutante de la población bacilar, habían reducido de manera significativa el fitness en comparación con cepas

sensibles a medicamentos. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el fitness de las cepas de TB-MDR es por lo menos similar al de cepas sensibles o en estado salvaje. De hecho, un fitness similar se encontró entre cepas sensibles y cepas de TB-MDR en entornos donde la TB-MDR era común. Al mismo tiempo, las cepas altamente virulentas como la cepa de Beijing están asociadas con la TB-MDR en muchas áreas. Además, los pacientes con TB-MDR en muchas partes del mundo reciben regímenes de tratamiento inadecuados que no los curan sino que simplemente les prolonga la vida y, por ello, amplifica el patrón de resistencia en la comunidad.

Cuando se discute el tema de la prevención de la TB, es útil entender los fundamentos básicos del ciclo de transmisión de la TB:

1. Los bacilos de la TB se diseminan a través de la tos. Los individuos con tos más frecuente y fuerte tienen la mayor capacidad de infectar a otros. Aquellos que tienen TB baciloscópicamente positiva, especialmente con enfermedad cavitaria y que no se encuentran en un tratamiento antituberculosis efectivo, tienen mayor probabilidad de difundir los bacilos de la TB. Para reducir la oportunidad de transmisión, los pacientes deben usar una máscara o pañuelo y debe aprender a cubrirse la boca y nariz cuando tosen. Esto se denomina "higiene de la tos" o "etiqueta de la tos" y es una de las formas más simples, más económicas y más efectivas de limitar los núcleos goticulares en el ambiente. Los pacientes con tos deben ser rápidamente identificados y separados de los otros. El diagnóstico rápido, junto con un tratamiento temprano y apropiado, lleva a una disminución rápida de la carga bacilar y limita la capacidad infecciosa de los pacientes y, por ende, el número de contactos que pueden llegar a infectarse.
2. Luego de ser liberados en el aire como gotas minúsculas, los bacilos de TB continúan siendo infecciosos por 2-8 horas dependiendo de las condiciones ambientales, tales como la ventilación y la luz del sol. En condiciones con poca ventilación e insuficiente luz del sol, los bacilos pueden continuar en el aire por 2-8 horas o más. Es, por lo tanto, necesario crear condiciones ambientales que propicien la remoción o destrucción de partículas infecciosas. Estas condiciones incluyen una mejor ventilación, luz natural o ultravioleta y filtros.
3. Una vez en el ambiente, las partículas infecciosas y el hospedero potencial "se juntan" a través de la respiración. Es necesario limitar las oportunidades de contacto entre las partículas infecciosas y los hospederos potenciales. La separación de individuos con tos de otros es una manera de lograrlo. Los trabajadores de salud pueden también usar protección personal con respiradores en áreas de alto riesgo.
4. Luego de que los bacilos de TB y el hospedero potencial han tenido contacto, dependiendo de la virulencia de la cepa y del sistema inmune del posible hospedero, ocurre lo siguiente: 1) el contacto es efectivo o 2) el

contacto es ineficaz y se evita la infección. El riesgo de infección de cada contacto con bacilos de TB depende principalmente de los factores del hospedero que incluyen inmunocompetencia (principalmente capacidad macrofágica) y estado nutricional. Idealmente, las personas que están en riesgo, tales como las personas que viven con VIH (PLH, por sus siglas en inglés) e individuos con DM y otras inmunodeficiencias, deben mantener una nutrición adecuada, un balance apropiado de glucosa en sangre y buenas respuestas inmunes gracias a un tratamiento contra la diabetes y antirretroviral temprano y efectivo.

5. Desde el momento de la infección en una persona inmunocompetente, aproximadamente 10% desarrollan la enfermedad de TB en toda su vida y la mitad de estos desarrollan la enfermedad de TB dentro de los 2 primeros años de haberse infectado. El estado del sistema inmune juega un rol importante en mantener la infección en un estado latente. Sin embargo, una persona con VIH infectada con *M. tuberculosis* tiene un 10% de riesgo de desarrollar la enfermedad de TB. Las terapias preventivas de TB pueden ser usadas para prevenir el desarrollo de la enfermedad de TB activa en personas que han sido infectadas o tienen lo que es conocido como infección de TB latente (ITBL). Cuando sea posible, es importante optimizar el estado nutricional y el estado inmune y manejar de manera apropiada otras comorbilidades. En muchos casos, como aquellos de los recientemente convertidos, los individuos VIH positivos y los niños pueden beneficiarse del tratamiento de la ITBL. La evidencia más actual sobre el tratamiento de la ITBL se base en el uso de la isoniacida (H) o H+rifampicina. No obstante, debe notarse que estas modalidades de tratamiento tienen poca probabilidad de proporcionar buenos resultados para personas infectadas con cepas de TB-MDR.

Las medidas de CI discutidas líneas abajo juegan un rol fundamental en la prevención en las diferentes etapas del ciclo de transmisión de la TB.

### **Medidas de control administrativo**

Las medidas administrativas son la primera prioridad en el CI de la TB. Estas medidas incluyen las siguientes.

### **Diagnóstico de la tuberculosis preciso y oportuno**

La identificación de los pacientes que se sospecha tienen TB debe empezar tan pronto como los pacientes ingresan a las clínicas o clínicas ambulatorias en hospitales. Los empleados que registran a los pacientes deben estar capacitados para hacer preguntas simples que identifiquen a los sospechosos de TB. Estas preguntas incluyen si la persona tiene tos de cualquier duración. Los pacientes con síntomas y signos de TB deben ser referidos inmediatamente a un enfermero que supervisa estos pacientes en la clínica. También deben tener acceso a un área de

espera designada bien ventilada. En países y entornos con alta carga de VIH, se debe averiguar en el análisis inicial de TB si las personas presentan fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna. Los enfermeros responsables del triaje pueden usar un cuestionario escrito con preguntas más detalladas para identificar a los pacientes sospechosos de TB o que se confirma que tienen TB y las pruebas o tratamientos que pueden llevarse a cabo. Deben pedir a los pacientes que tienen tos que se cubran la boca y nariz con un pañuelo de tela o de papel mientras tosen y llevarlos a otra parte del establecimiento de salud para separarlos de otros pacientes.

El primer paso que se debe dar para reducir la exposición de otros a una posible fuente de TB es identificar al posible paciente con TB con capacidad de infectar a otros. Este es el motivo por el que el diagnóstico de TB tan pronto como sea posible evita un mayor riesgo para la comunidad y resulta en mejores resultados para los pacientes. Un sistema de identificación rápida debe ponerse en práctica para garantizar que los sospechosos de TB en necesidad de pruebas o procedimientos médicos sean acompañados a otros departamentos y no se les haga esperar con otras personas en las salas de espera. El departamento que los recibe debe ser informado de manera oportuna para minimizar las demoras. Cuando sea posible, las pruebas o procedimientos que pueden ser llevados a cabo en salas de aislamiento deben ser realizados ahí para minimizar el riesgo de transmisión a otros pacientes y al personal.

Los sospechosos de TB necesitarán esputo para la microscopía del frotis. Los pacientes deben ser orientados sobre la forma de obtener la muestra y deben ser llevados a un espacio ventilado o al aire libre para recolectar el esputo. El espécimen debe ser llevado al laboratorio para la microscopía. Se deberá implementar un sistema para garantizar que los resultados sean rápidamente transmitidos y procesados. Los pacientes con uno o más resultados de microscopía de frotis de esputo positivos deben empezar a recibir un tratamiento antituberculosis apropiado sin demora alguna. Se debe proporcionar a los pacientes una sesión de educación en salud sobre el motivo por el cual esto es necesario y la forma como se debe tomar el tratamiento. Los pacientes se interrelacionarán dentro de las instalaciones con otros pacientes durante las actividades de recreación (por ejemplo, ver televisión). Garantizar que utilicen una máscara durante dichas actividades mientras continúen siendo baciloscópicamente positivos.

### **Separación/aislamiento de los pacientes con tuberculosis y de personas que se sospecha tienen tuberculosis**

Las personas que se sospecha tienen TB deben ser separadas/aisladas cuando fue posible y se debe implementar un área de espera designada para ellas en, por ejemplo, los establecimientos de salud. Esta es una de las maneras más efectivas de reducir el riesgo de infección y transmisión de la TB en estas instalaciones. El rol de los pacientes mal diagnosticados en la transmisión de la TB, especialmente

en los servicios de emergencia, ha sido significativamente subestimado.

Para pacientes diagnosticados a nivel de la comunidad y no tratados en un hospital, las mismas medidas de CI deben ser cumplidas en el hogar, especialmente cuando bebes, niños o adultos mayores, aquellos con DM o personas infectadas con VIH viven en el mismo hogar. El aislamiento del paciente en una sala bien ventilada, además del uso de máscaras o pañuelos cuando sea posible, debe aconsejarse durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

### Inicio rápido del tratamiento antituberculosis

El inicio apropiado del tratamiento antituberculosis reduce rápidamente la infecciosidad. Normalmente, cuando el frotis es negativo, el riesgo de transmisión se reduce considerablemente. El tratamiento temprano es una de las formas más efectivas de reducir el riesgo de infección a otros. Actualmente se piensa que la transmisibilidad se reduce considerablemente en menos de 15 días desde el inicio de un tratamiento efectivo, incluso cuando el frotis continúa siendo positivo.

Los pacientes con TB deben, no obstante, cubrir sus bocas y narices con una mascarilla quirúrgica o pañuelo cuando visitan establecimientos de salud u otros entornos congregados por un periodo de 2 semanas si no se sospecha de la TB drogorresistente. Prácticamente hablando, los problemas surgen cuando los pacientes con TB-MDR primaria están recibiendo medicamentos antituberculosis de primera línea, porque el riesgo de transmisión no se reduce. En dichos casos, los frotis y cultivos continuarán siendo positivos. La tecnología molecular para el diagnóstico de la TB y resistencia puede reducir, eventualmente, el tiempo entre la presentación del paciente y el inicio del tratamiento apropiado.

### Evaluación del riesgo en establecimientos de salud

Se debe realizar una evaluación del riesgo en cada una de las instalaciones de TB y especialmente en aquellas que manejan pacientes con TB-MDR y TB-XDR. La evaluación debe incluir la medición de los indicadores epidemiológicos de la TB (en distritos y centros de salud) para determinar el nivel de riesgo. Las acciones y procedimientos que afectan el riesgo de infección deben también ser cronometrados (por ejemplo, el tiempo necesitado para realizar y entregar los resultados del esputo y el tiempo que los pacientes pasan en las áreas de espera) cuando se evalúa las áreas de riesgo importante, particularmente las áreas diagnósticas (para la recolección de esputo, inducción de esputo, broncoscopia, rayos X de tórax, etc.). Se debe hacer un bosquejo de la instalación para analizar cómo fluye el aire, los pacientes de TB y sus muestras para ayudar a identificar las áreas de riesgo donde el CI necesita ser mejorado.

### Desarrollo de un plan de control de infecciones de tuberculosis

Se recomienda que los establecimientos de salud tengan un comité de control de la infección y nombrar a una persona responsable para el CI, a quien se le denominará el punto focal o persona de CI. Esta última podría ser una enfer-

mera experimentada, y debe tener la autoridad para implementar directamente o por lo menos influir en la incorporación del plan de CI. Sobre la base de una evaluación de transmisión de riesgo intrahospitalario (descrita líneas arriba), el comité debe desarrollar un plan de acción que haga que la responsabilidad del CI sea una realidad. En cada instalación, las prácticas actuales deben ser evaluadas antes de la creación de un plan de CI para identificar aquellas que necesitan ser modificadas. Un plan competente incluirá un paquete realista de las actividades de CI específicas necesarias para cada entorno en particular e indicará cuándo se deben realizar las actividades y quiénes deben realizarlas. Cada plan debe incluir las siguientes actividades esenciales:

- Evaluación de la manera en la que las personas sospechosas de TB infecciosa o que se ha confirmado que tienen TB infecciosa son identificadas y separadas de otros pacientes, personal del establecimiento de salud y visitantes
- Métodos de triaje para sospechosos de TB/casos de TB para garantizar el cuidado rápido
- Métodos para el diagnóstico de la TB, ya sea en el sitio o a través de una referencia
- Métodos para minimizar la exposición de los empleados a la TB
- Métodos para capacitar y educar al personal sobre los síntomas/signos de la TB y el CI de la TB.
- Controles ambientales que reduzcan la probabilidad de exposición a la TB (y su mantenimiento)
- Métodos para proteger a los empleados de la TB durante los procedimientos de alto riesgo
- Métodos para analizar a los empleados por TB y reglas sobre la frecuencia de los análisis
- Métodos para el seguimiento de los empleados expuestos a la TB
- Métodos de monitoreo de las intervenciones de CI de la TB (incluyendo los indicadores de proceso e impacto de actividades).

El plan de CI debe ser redactado y cada trabajador de salud debe conocerlo y entenderlo. Un miembro del personal debe ser específicamente asignado a cada una de las acciones mencionadas líneas arriba y encargado del seguimiento. Los nombres de los miembros del personal deben anotarse junto a cada acción/conjunto de acciones en el plan de CI de la TB.

### Educación del personal, pacientes y visitantes

Los pacientes, el personal y los visitantes deben entender los riesgos involucrados antes de ingresar a una instalación con un alto riesgo de TB y especialmente de TB-MDR o TB-XDR. Tanto la información oral como escrita debe estar disponible para los visitantes en cada visita. Los afiches que describen las medidas básicas de CI de la TB deben exhibirse en las áreas de espera y pabellones. Las medidas

de CI administrativas deben también seguirse en los servicios de emergencia, pabellones médicos y otros pabellones donde las PLH y los pacientes con DM pueden ser admitidos.

### **Medidas de control ambiental**

Las medidas ambientales tienen como objetivo reducir el número de partículas infecciosas en el ambiente donde los pacientes u otros pueden estar ubicados. Las medidas básicas para lograr esto incluyen la ventilación (natural o mecánica), radiación UVGI total (ya sea natural o artificial) y el uso de filtros. Nótese que las medidas ambientales no serán útiles a menos que se cumpla también con las medidas administrativas fundamentales.

### **Ventilación**

La ventilación, ya sea natural o mecánica, permite que el aire fresco entre a una habitación y diluya, por ello, la concentración de partículas infecciosas transportadas por el aire. La ventilación reduce, por ende, la probabilidad de que una persona en una habitación respire aire que contiene núcleos goticulares infecciosos. En áreas ventiladas, el aire fresco se mezcla con el aire que ya está en la habitación. Mientras más efectiva sea la mezcla del aire, mejor será la dilución de los contaminantes transportados por el aire y mayor la reducción del riesgo de transmisión de patógenos transportados por el aire.

#### **Ventilación natural**

La ventilación natural puede garantizarse manteniendo las puertas y ventanas abiertas. Debido a que las puertas de los consultorios en los establecimientos de salud se encuentran usualmente cerradas por privacidad, las ventanas deben abrirse cuando sea posible. Para garantizar una ventilación natural adecuada, el área de la superficie total de las ventanas abiertas para dejar que el aire entre y salga debe representar el equivalente del 20% del área total de las instalaciones. Los gerentes de los establecimientos de salud deben evaluar la adecuación de la ventilación natural. Las renovaciones para mejorar la ventilación natural deben considerarse si los recursos lo permiten.

Si la ventilación natural no es adecuada, los ventiladores centrífugos radiales pueden ser utilizados para incrementar la ventilación. Los ventiladores centrífugos radiales mezclan el aire en una habitación diluyendo las partículas infecciosas al diseminarlas por toda la habitación. Este efecto de dilución debe combinarse con un mecanismo que permita continuamente que el aire nuevo ingrese a la habitación y que el aire viejo salga de la misma. El reemplazo del aire de la habitación puede lograrse manteniendo las ventanas y puertas abiertas. El efecto global es que hay menos partículas infecciosas en la habitación y un riesgo mucho más reducido de transmisión de la TB. Una habitación con una ventana abierta y un ventilador proporciona un ambiente mucho más seguro tanto para los trabajadores de salud como para los pacientes. Los ventiladores centrífugos

radiales usados para promover el movimiento del aire en una habitación deben ser cuidadosamente posicionados para maximizar sus beneficios. Una prueba de humo puede utilizarse para determinar la dirección del movimiento del aire, que utiliza humo visible como una herramienta de monitoreo para observar el flujo de aire. Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, quemando un incienso en un entorno bajo techo. El humo se moverá en la misma dirección del aire y de cualquier particular potencialmente infecciosa. El personal clínico debe capacitarse para realizar e interpretar las pruebas de humo.

### Ventilación mecánica y filtros de aire

Los ventiladores y otros dispositivos pueden ser utilizados para mejorar la ventilación en entornos donde la ventilación natural es inadecuada. Los ventiladores deben facilitar el movimiento rápido del aire contaminado hacia el exterior y la entrada de aire fresco hacia el interior de la instalación. El personal y los pacientes que necesitan protegerse de la TB deben ser colocados en el área de la habitación donde entra el aire. Los pacientes que están tosiendo y que tienen más probabilidad de diseminar la TB deben ser colocados en el área cercana a donde el aire es expulsado por ventilación natural, corrientes de aire o ventiladores. Los sistemas de alta tecnología y presión negativa son costosos y requieren recibir un mantenimiento regular. Por ende, en países en desarrollo, los sistemas de ventilación avanzada solo se indican en entornos especiales tales como los laboratorios de referencia nacionales. Los filtros de aire pueden ser dispositivos fijos o móviles que pueden limpiar el aire en áreas de tamaño limitado. Los filtros HEPA (filtro de partículas de aire de alta eficiencia) cumplen con los principales estándares de calidad internacionales y se recomiendan en entornos con TB. No obstante, su uso en países de bajos y medianos ingresos plantea problemas similares a la radiación germicida ultravioleta y a la ventilación mecánica de alta tecnología pues tienden a ser costosos y requieren un mantenimiento regular y costoso realizado por técnicos especializados.

### Radiación germicida ultravioleta

La UVGI proviene de la luz del sol natural. También existen lámparas UV especiales que utilizan la radiación UV para desactivar a los núcleos goticulares que contienen *M. tuberculosis* en el aire. La luz natural buena de las habitaciones que son visitadas por pacientes que se sospecha que tienen TB o que se ha confirmado que tienen TB es deseable. Los dispositivos de UVGI son lámparas especiales que emiten esta longitud de onda específica de radiación y pueden ser utilizadas en un ducto de aire de retorno o escape para matar los gérmenes de TB de manera que el aire recirculado está libre de organismos infecciosos. Las lámparas deben instalarse a cerca de 7 pies del piso. Se recomienda ventiladores para las habitaciones o un sistema de ventilación para mezclar el aire desinfectado en la parte superior de la habitación con el aire contaminado de la parte inferior. Los lineamientos sobre el uso de la UVGI deben cumplirse de manera estricta cuando

se instala el equipo de UVGI, pues este tipo de radiación puede causar un daño temporal a los ojos y la piel. El personal de la instalación debe también recibir una adecuada educación sobre los beneficios y riesgos de los equipos de UVGI y su mantenimiento. Ellos deben cumplir estrictamente con los requerimientos del mantenimiento para minimizar los daños y garantizar que los equipos funcionen adecuadamente en todo momento. Aunque la UVGI del aire de la parte superior ayuda a diluir la concentración total en la habitación de los gérmenes de la TB, esto tiene pocos beneficios para los trabajadores de salud que se encuentran en una proximidad cercana con los pacientes, especialmente en habitaciones con techos altos. Pese a que puede ser efectivo y útil en países de bajos y medianos ingresos, el uso de estos dispositivos se ve limitado por su mantenimiento complicado y de alto costo. En muchos de los países observados, el mantenimiento ha sido pobre (lámparas vencidas, colocación inapropiada, lámparas sucias, etc.), lo que conlleva a una capacidad germicida ineficaz y un falso sentido de seguridad entre el personal.

### **Diseño arquitectónico de establecimientos de salud nuevos renovados para tuberculosis drogoresistente**

Hasta la fecha, el mejor diseño arquitectónico para los pabellones de TB-DR es aún el modelo de sanatorio clásico con techos altos, grandes ventanas y menos de cuatro pacientes por habitación. Este diseño permite una ventilación más extensa y la inactivación de bacilos utilizando medidas naturales y sin costo adicional. No es infrecuente que en los nuevos pabellones de TB-MDR con financiamiento reciente se encuentre lámparas UV en habitaciones con ventanas pequeñas y techos bajos. El uso de dispositivos de UV o de presión negativa que son mantenidos de manera apropiada da a los trabajadores de salud un falso sentido de seguridad. En muchas instancias, los viejos pabellones de estilo sanatorio proporcionan un entorno mucho más seguro para el CI.

### **Medidas de protección respiratoria y protección personal**

Los equipos de protección personal se utilizan en situaciones donde las medidas de control administrativo y ambiental no son suficientes para prevenir la transmisión de los bacilos de la TB al personal. El personal que trabaja en establecimientos de salud con un bajo riesgo de transmisión de TB no requiere EPP porque los controles administrativos y ambientales son suficientes para protegerlos. Los trabajadores de salud no deben usar mascarillas quirúrgicas porque no los protege de la inhalación de núcleos goticulares aerosolizados.

El EPP apropiado para prevenir la transmisión de TB a trabajadores de salud es un respirador capaz de filtrar partículas de 3 micrones (similar en tamaño a la *M. tuberculosis*) con una eficiencia de por lo menos 95%. Los respiradores más comúnmente usados son los clasificados como N95. Hay muchos tipos y tamaños de respiradores diferentes disponibles. Es importante ajustar apropiadamente los

respiradores a los trabajadores de salud y probar la capacidad de sello hermético de la máscara (conocida como “prueba de ajuste”). Diversos tamaños y modelos de respirador han sido desarrollados para garantizar el sello hermético apropiado a la cara de cada individuo. Un respirador correctamente ajustado debe mostrar menos de 10% de fuga de aire. Lamentablemente, en el campo, existen pocos trabajadores con TB-MDR que ha tenido una prueba de ajuste adecuada y usualmente solo hay un tamaño, si hubiera alguno, de respirador disponible en cada instalación.

Los respiradores están por lo general doblados, aplastados o simplemente no se ajustan adecuadamente, y esto reduce su efectividad. Trabajar con un respirador puede ser muy incómodo, especialmente si se humedece luego de varias horas de uso. Cuando dichas situaciones tienen lugar, los trabajadores de salud tienden a dejar de usarlos.

En general, el personal percibe que la protección respiratoria es usualmente la medida de CI más importante, pero es típico que existan limitaciones importantes para su uso (mencionadas líneas arriba), así como una falta de medidas de control administrativo y ambiental apropiadas concurrentes. El resultado es que todas esas medidas tienen beneficios limitados. Por ejemplo, en un país visitado por los autores, todo el personal usaba respiradores cuando entraba a los pabellones de TB-MDR, pero estos pabellones estaban conectados con otros pabellones y con la sala de conferencias de los estudiantes de medicina por dos puertas que eran usualmente dejadas abiertas. Además, los pacientes se movían libremente por el hospital sin usar mascarillas. Por ende, las áreas infecciosas no se restringían a los pabellones de TB donde los clínicos usaban respiradores.

### **Monitoreo y evaluación de las actividades de control de infecciones**

El plan de CI de la TB sirve como base para el monitoreo y evaluación de las intervenciones de CI de la TB. La implementación del plan de CI debe ser monitoreada diariamente para garantizar que todas las actividades están siendo llevadas a cabo. Cada actividad dentro del plan de CI debe tener un miembro del personal asignado para monitorear su implementación. La implementación de la actividad planificada debe ser evaluada y se debe realizar una reevaluación del nivel de riesgo del establecimiento de salud para determinar si las actividades son apropiadas o si hay necesidad de revisar el plan para reducir más el riesgo de transmisión de la TB. La efectividad del plan de CI debe ser evaluada anualmente bajo la responsabilidad de un miembro designado del personal.

### **Monitoreo de la infección de tuberculosis latente y de la enfermedad de tuberculosis entre los trabajadores de salud**

Es importante monitorear la incidencia de la infección de TB latente y de la enfermedad de TB activa entre profesionales de la salud y otros empleados que trabajan en los establecimientos de salud. La infección de TB latente puede ser

detectada usando una prueba de la tuberculina (TST) o PPD (prueba de Mantoux) o ensayos de liberación de interferón gamma si el país tiene suficientes recursos. La comparación del número de personas con reacciones positivas a lo largo de varios años da una visión general de la infección de TB nosocomial. Sin embargo, existen ciertas limitaciones sobre la precisión de esta medida porque el personal que trabaja en países con alta carga de TB tiende a tener resultados de la prueba TST/PPD positivos. Los trabajadores de salud que son negativos para el PPD deben ser especialmente cuidadosos cuando trabajan en los pabellones de TB-MDR debido al riesgo que ello implica.

Todos los trabajadores de salud deben ser analizados por síntomas de TB al momento de su contratación y por lo menos una vez al año. En entornos con alta carga de TB, todos los trabajadores de salud deben ser instruidos sobre los síntomas de TB y deben ser alentados a presentarse para ser evaluados si experimentan cualquiera de dichos síntomas. Los trabajadores de salud que tienen síntomas de TB deben ser examinados sin demora. El examen de microscopía de esputo debe llevarse a cabo, seguido de rayos X de tórax, la prueba de diagnóstico molecular (si estuviera disponible) y otras pruebas, según sea necesario. Los trabajadores de salud diagnosticados con la enfermedad de TB deben iniciar el tratamiento contra la TB de acuerdo con los lineamientos nacionales y deben ser respaldados para adherirse al tratamiento.

Otra medida preventiva útil es el cálculo de la tasa de TB entre los trabajadores de salud y la comparación con las tasas nacionales de TB o TB-MDR. Si la tasa en el hospital es más alta que el promedio nacional, esto usualmente significa que trabajar en la instalación es un factor de riesgo para la TB. Esto puede ser fácilmente calculado multiplicando el número de pacientes por 100.000 y dividiendo el resultado entre el número total de trabajadores de salud. Por ejemplo, en un país con una tasa de TB menor de 80 casos por cada 100.000 de población, un hospital local tenía dos miembros del personal infectados con TB en un año (uno con TB sensible y otro con TB-MDR) de un número total de personal de 86. Aunque dos casos por año no parece un número elevado, si se calcula como tasa, el hospital tenía una tasa de casos de TB de 2.325 por 105, lo que era 29 veces la tasa nacional. La tasa de TB-MDR era de 1.163 casos por 105, o más de 100 veces la tasa del país.

En lo concerniente a los riesgos de enfermedad concomitante, conocer su estado de VIH y DM permite que los trabajadores de salud: 1) soliciten transferencias a áreas de trabajo con un riesgo menor, y 2) accedan al tratamiento preventivo intermitente con isoniacida si se encuentra que son VIH positivos luego de que la TB activa se ha descartado. Los trabajadores de salud VIH positivos deben recibir apoyo a través del acceso a la terapia antirretroviral. Además, los clínicos que atienden a pacientes con TB-DM deben garantizar que los niveles de glucosa de los pacientes estén bien controlados.

## Referencias

- Ait-Khaled N, Alarcon E, Armengol R, Bissell K, Boillot F, Caminero JA, et al. Management of tuberculosis. A guide to the essentials of good practice. 6th ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2010.
- Caminero JA. A tuberculosis guide for specialist physicians. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003.
- Escombe AR, Oeser CC, Gilman RH, Navincopa M, Ticona E, Pan W, et al. Natural ventilation for the prevention of airborne contagion. *PloS Med* 2007; 4(2): e68. doi:10.1371/journal.pmed.0040068.
- Gagneux S, Davis Long C, Small PM, Van T, Schoolnik GK, Bohannan BJM. The competitive cost of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2006; 312: 1944–1946.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575–1580.
- Harries AD, Lin Y, Satyanarayana S, Lonroth K, Li L, Wilson N, et al. The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 1436–1444.
- Nardell E, Dharmadhikari A. Turning off the spigot: reducing drug-resistant tuberculosis transmission in resource-limited settings [State of the Art series. Drug-resistant tuberculosis. Number 7 in the series]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 1233–1243.
- Parwati I, van Crevel R, van Soolingen D. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the *Mycobacterium tuberculosis* genotype strains. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 103–111.
- U.S. Centers for Disease Control and Prevention/World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Tuberculosis infection-control in the era of expanding HIV care and treatment. Addendum to WHO guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. Geneva, Switzerland: WHO, 1999.

# Aplicación del tratamiento y adherencia: Organización de un tratamiento ambulatorio directamente observado y apoyo social

Edith Alarcón

- 
- Introducción
  - ¿Qué es el TDO y por qué es importante?
  - ¿Cuáles son las modalidades del TDO?
    - Ambulatorio en el servicio de salud
    - Ambulatorio en el hogar del paciente
    - Hospitalización
  - ¿Qué conocimientos debe tener la persona de apoyo del TDO?
  - ¿Qué factores afectan la adherencia al tratamiento?
  - ¿Qué intervenciones pueden mejorar la adherencia?
    - Socioeconómicas
    - Dentro del equipo de salud/sistema de salud
    - Con el paciente
    - Relacionadas con la enfermedad
    - Relacionadas con el tratamiento
  - Organización del tratamiento supervisado
    - Procedimientos para garantizar la preservación de los medicamentos
  - Factores que favorecen la adherencia al tratamiento
  - Control de infecciones en el hogar de un paciente con TB-DR
  - Estrategias para mejorar la adherencia
    - Uso de incentivos
    - Intervención comunitaria
  - Indicadores usados para evaluar la adherencia al tratamiento
- 

*Para lograr la curación en un paciente con tuberculosis drogorresistente (TB-DR), es muy importante garantizar que él/ella tome todos los medicamentos prescritos. El tratamiento debe ser administrado por una persona capacitada (preferentemente un trabajador de salud) que se asegurará que el paciente tome todas las dosis del medicamento prescrito. Esto se recomienda para prevenir el desarrollo o amplificación de la resistencia a los medicamentos. Garantizar la correcta administración del tratamiento es fundamental. Un tratamiento incorrectamente administrado puede convertirse en un factor de riesgo para el fracaso del tratamiento y la aparición de la TB-DR o amplificación del patrón inicial de resistencia. Para lograr esto, el compromiso tanto del paciente como de la persona que administra el tratamiento es muy importante para que la terapia tenga el resultado esperado: "la curación del paciente". La administración de las drogas (medicamentos) de segunda línea (DSL) puede resultar en una mayor cantidad de efectos secundarios, y es bastante importante que las personas que administran el tratamiento estén capacitadas para reconocer dichos efectos y proporcionar información continua a pacientes y sus parientes y/o cuidadores. Este capítulo revisará la importancia de garantizar la adherencia al tratamiento, los factores de riesgo asociados, las modalidades de tratamiento y*

*las estrategias recomendadas para ayudar a prevenir la irregularidad en la toma de las DSL prescritas para la TB-DR.*

## Introducción

La mayoría de casos de TB tienen cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que son sensibles a medicamentos antituberculosis, pero la TB-DR representa una amenaza

za emergente para el control de TB global. El tratamiento directamente observado (TDO) es un medio excelente para prevenir la resistencia adquirida (causada por un tratamiento previo incompleto o inapropiado). El desarrollo de la resistencia a medicamentos antituberculosis está relacionado con la terapia incorrecta, lo que puede deberse a diversas causas tales como la falta de adherencia al tratamiento, un error médico, un suministro inadecuado de medicamentos, la malabsorción de los medicamentos y/o al fracaso organizacional en la administración de tratamiento del paciente.

Para lograr la curación en un paciente con TB, se requiere dos intervenciones igualmente importantes. La primera es diseñar un plan de tratamiento apropiado para el paciente, cumpliendo todas las premisas discutidas en los capítulos anteriores. La segunda es tomar los pasos necesarios para garantizar que el paciente toma el medicamento prescrito según el cronograma. La TB es una enfermedad que requiere un tratamiento prolongado que debe ser distribuido en varios meses, incluso luego de que el paciente se vuelva asintomático. Es importante recordar que el tratamiento (con un plan terapéutico apropiadamente diseñado) no es sinónimo de curación. Cuando un paciente es diagnosticado por primera vez con TB y, por ende, tiene una probabilidad muy alta de tener una cepa de *M. tuberculosis* sensible a todos los medicamentos, las dos premisas discutidas son relativamente simples de cumplir pues se pueden usar planes de tratamiento altamente efectivos. Es simplemente necesario garantizar la adherencia con medicamentos bien tolerados durante un periodo de 6 meses. Pese a esta aparente simplicidad del tratamiento, los problemas con la adherencia al tratamiento son el principal obstáculo para lograr el control de la TB. La situación es incluso más problemática en pacientes con TB-DR porque los planes de tratamiento son más complejos de diseñar, usualmente acarrea muchas más asociaciones tóxicas y deben ser administrados durante un tiempo mayor. Por ende, dichos planes de terapia no son solo menos eficientes, sino que garantizar la adherencia es también mucho más complicado porque se debe identificar estrategias adicionales para garantizar que el tratamiento sea cumplido. Aquí revisamos las estrategias para ayudar a garantizar el cumplimiento del tratamiento de la TB sensible a medicamentos y de la TB-DR.

### **¿Qué es el tratamiento directamente observado y por qué es importante?**

Los planes de tratamiento propuestos en estos Lineamientos curarán la mayoría de casos de TB recientemente diagnosticados sin promover la resistencia a medicamentos. Aunque la situación es más complicada cuando el paciente tiene TB-DR, los planes propuestos en este documento también pueden curar un número significativo de estos pacientes. Sin embargo, tal como se estableció anteriormente, para lograr la curación, es de suma importancia garantizar que el paciente tome todos los medicamentos de acuerdo con las instrucciones médicas. El tratamiento debe ser administrado por una persona capacitada (preferiblemente

un trabajador de salud) que observará que el paciente tome todas las dosis de los medicamentos prescritos. Esto se recomienda para prevenir el desarrollo o ampliación de la resistencia a medicamentos.

Los pacientes con TB pueden tener muchas otras preocupaciones que consideran son más importantes que su propia enfermedad y que pueden afectar su capacidad para completar el tratamiento. Por ende, es importante tratar a los pacientes con respeto y hacerlos sentir que pueden discutir cualquier problema que surja. El trabajador de salud debe poder responder a los problemas según ocurren para minimizar las posibilidades de interrupción del tratamiento. Si el tratamiento prescrito no es cumplido debido a los efectos adversos o cualquier otra razón, el fracaso del tratamiento, la TB-DR o la ampliación de un patrón inicial de resistencia tendrán probablemente lugar. El compromiso tanto del paciente como del individuo que administra el tratamiento es muy importante para lograr la curación. La esperanza es que con la guía y educación apropiadas del personal de salud, el paciente con TB-DR comprenderá y se comprometerá a cumplir con el tratamiento durante el periodo de tiempo necesario (18–24 meses) para recuperar su salud y proteger a los otros que se encuentran a su alrededor de la infección con TB.

Los estudios de las ciencias del comportamiento muestran que la población de pacientes puede ser segmentada de acuerdo con el grado de disposición a seguir con las recomendaciones de salud, de manera que podemos esperar encontrar pacientes que aceptan el tratamiento y siguen las instrucciones y otros que no están dispuestos a tomar tratamientos diarios de larga duración. Usualmente, los tratamientos se prescriben para aquellos que no están preparados para seguirlos. El personal de salud debe poder evaluar la disposición de los pacientes para seguir las instrucciones, aconsejarlos sobre las instrucciones y monitorear el progreso de los pacientes en cada consulta.

### **¿Cuáles son las modalidades del tratamiento directamente observado?**

Para lograr la adherencia al tratamiento de la TB-DR, es muy importante que el paciente sea atendido por una persona capacitada y sea tratado con respeto y amabilidad. También es importante acordar que el horario de atención sea flexible y satisfacer las necesidades del paciente. Las DSL producen más efectos secundarios, de manera que es esencial que la persona que administra el tratamiento esté capacitada para reconocer las reacciones adversas y proporcionar la información continua al paciente y a sus parientes o cuidadores. Dependiendo de las necesidades y condición física del paciente, se recomienda lo siguiente.

#### **Ambulatorio en el servicio de salud**

El paciente acudirá al establecimiento de salud más cercano a su hogar. Esto se recomienda para los casos de TB sensible a medicamentos y de TB-DR. Si el paciente puede identificar a una persona de apoyo (previamente capacitada), el

tratamiento puede ser administrado en la clínica o centro médico donde dicha persona trabaja.

### Ambulatorio en el hogar del paciente

El trabajador de salud o la persona responsable de observar el tratamiento (agente de salud comunitario) puede proporcionar el TDO en el hogar del paciente si hay limitaciones que evitan el transporte a la instalación de salud más cercana.

Si se toma la decisión médica para dividir el tratamiento de la TB-DR en dos dosis diarias y el paciente no puede acudir a la instalación de salud dos veces al día o el servicio está cerrado en la tarde, es importante capacitar a un agente de salud comunitario para administrar la segunda dosis del día. Esta medida hace que la adherencia al tratamiento sea más probable y reduce el costo del transporte hasta la instalación de salud dos veces al día. También mejora la aceptación del tratamiento pues la dosis de dos veces al día puede reducir el riesgo de efectos adversos.

Para pacientes que no pueden acudir a la instalación de salud debido a problemas de movilidad, o si los niños o adultos mayores no tienen quien los acompañe, el personal de salud o un agente de salud comunitario bien capacitado puede administrar los medicamentos en el hogar. Para lograr la adherencia al tratamiento, es importante garantizar que la persona que administre el tratamiento sea responsable, respete la confidencialidad y sea aceptada por el paciente. No se recomienda que un pariente cercano sea el observador del tratamiento porque, debido a la cercanía con el paciente, el pariente puede ser manipulado para modificar el tratamiento, lo que podría ser perjudicial para el paciente.

### Hospitalización

La hospitalización se reserva para casos en los que el paciente está bastante enfermo o tiene complicaciones del tratamiento de la TB-DR u otra enfermedad concurrente (insuficiencia renal, diabetes, etc.). La hospitalización lejos de la familia del paciente puede causar otros problemas psicológicos y sociales que pueden causar problemas familiares. En estas instalaciones de salud, el personal debe tener especial cuidado y hacer que el control de infecciones sea una prioridad, lo que significa que las medidas administrativas, ambientales y de protección respiratoria deban implementarse para reducir el riesgo de transmisión al personal de salud, otros pacientes y visitantes del hospital.

### **¿Qué conocimientos debe tener la persona de apoyo del tratamiento directamente observado?**

La persona de apoyo del tratamiento para el paciente con TB o TB-DR debe estar preparada para apoyarlo(a) en todo momento y para discutir y responder a las inquietudes del paciente. Esta persona de apoyo (trabajador de salud, agente de salud comunitario, voluntario) verá al paciente diariamente por 18-24 meses y se

volverá cercana a él/ella. La persona de apoyo debe estar también capacitada para transmitir los siguientes conocimientos al paciente:

- Cómo se transmite la TB. Para que el contagio tenga lugar, la persona saludable debe estar en contacto frecuente o prolongado con alguien afectado con TB-DR o estar en un ambiente cerrado y poco ventilado con dicha persona. El contagio puede entonces tener lugar en una sala de espera de una instalación de salud sin circulación de aire o si la persona duerme en la misma habitación con alguien que tiene TB o TB-DR.
- En qué consiste la TB-DR.
- Los efectos secundarios más comunes de los medicamentos antituberculosis de segunda línea.
- Cuándo/qué tan frecuente debe ir el paciente al servicio de salud.
- Cuándo deben ser recolectadas las muestras de esputo para los frotis de seguimiento y los cultivos de *M. tuberculosis*.
- Cuándo debe ir el paciente a la oficina del proveedor de salud para su evaluación. Los pacientes con TB-DR deben tener una cita médica mensual durante la fase intensiva, cada 2-3 meses en la fase de continuación y al momento de la ocurrencia de cualquier reacción adversa o complicación durante el tratamiento.

Se debe poner énfasis en la importancia del control de infecciones en el servicio de salud y en el hogar del paciente con TB-DR para reducir el riesgo de transmisión de la enfermedad a otros.

### **¿Qué factores afectan la adherencia al tratamiento?**

Existe una tendencia persistente a centrarse en factores médicos que afectan la adherencia a la terapia, pese a que los estudios han mostrado que los factores relacionados con la salud o condiciones socioeconómicas del paciente o con los equipos y sistemas de salud en sí también tienen un impacto. Estos factores deben ser reconocidos y tratados.

- Factores socioeconómicos: La pobreza, el nivel de educación o la falta de empleo del paciente; la falta de redes de apoyo social efectivas; condiciones de vida inestables; la distancia entre el hogar del paciente y el centro de tratamiento; el costo del transporte al centro de salud; el alto costo de los medicamentos para las reacciones adversas (cuando no están cubiertos por el sistema de salud); las creencias culturales y populares sobre la enfermedad y el tratamiento; la disfunción familiar y la edad (niños, adolescentes y adultos mayores que dependen del cuidador del hogar).
- Factores relacionados con los equipos de salud/sistemas de salud: Estos problemas se deben generalmente a la falta de conocimientos sobre la adherencia y las intervenciones efectivas:
  - Servicios de salud desorganizados; relación subóptima entre el pro-

veedor de salud y el paciente; trabajadores de salud que no están adecuadamente capacitados y/o están sobrecargados de trabajo, no tienen una supervisión apropiada o no son respaldados en sus tareas; incapacidad de identificar a posibles pacientes no adherentes; y horas limitadas de atención en los centros de salud

- Sistema con poca capacidad para proporcionar seguimiento en caso de ausencias; incapacidad para establecer el apoyo comunitario; y la incapacidad del paciente para cuidarse a sí mismo.
- Observación inadecuada del tratamiento por el personal de salud, debido a que las normas del programa nacional son poco claras. Por ejemplo, el tratamiento puede ser prescrito para ser administrado diariamente, incluyendo los sábados y domingos, cuando los servicios de salud ofrecen atención de lunes a viernes, de manera que el personal envía el tratamiento para aquellos 2 días al hogar con el paciente para que se lo autoadministre; o
- El personal de salud que realiza múltiples trabajos y tienen tiempo insuficiente para el TDO puede enviar los medicamentos al hogar con los pacientes.
- Relación entre el paciente y el personal de salud (médico, enfermero) en la que el paciente siente que el personal le está haciendo un “favor”.
- Falta de experiencia; vínculo inadecuado con el sistema de apoyo del paciente; falta de flexibilidad en el horario de atención.
- Creencias del personal de salud (por ejemplo, estigma de la TB, miedo de ser infectado, impresión de ser un trabajador de bajo nivel).
- Factores relacionados con el paciente: Los pacientes con conocimientos erróneos sobre la transmisión de TB y TB-DR, el proceso de enfermedad, las percepciones y expectativas; estados mentales alterados causados por el abuso de sustancias, depresión y/o estrés psicológico; pacientes asintomáticos que se sienten bien luego de que el tratamiento alivia los síntomas y, por ende, piensan que no es necesario continuar el tratamiento y el estigma; miedo y vergüenza.
- Factores relacionados con la enfermedad: Estos factores incluyen la gravedad de los síntomas; la gravedad de la enfermedad y la disponibilidad de los tratamientos efectivos; el grado de discapacidad y la capacidad/incapacidad de trabajar; la velocidad de la mejora de los síntomas: mientras los síntomas disminuyen, el paciente tiene una tendencia mayor de dejar el tratamiento o tomar los medicamentos de manera irregular; y las comorbilidades: TB-VIH (virus de inmunodeficiencia humana), TB-DM (diabetes mellitus), etc.
- Factores relacionados con el tratamiento: Tratamientos complejos y prolongados, fracaso de los tratamientos tempranos; efectos adversos, interacciones medicamentosas y disponibilidad/falta de apoyo médico y

psicológico para el tratamiento y falta de asequibilidad de medicamentos para el tratamiento de reacciones adversas, incapacidad para trabajar debido a los efectos del tratamiento.

## ¿Qué intervenciones pueden mejorar la adherencia?

### Socioeconomico

- Indagar sobre la situación familiar y de empleo: ayudar a los pacientes a buscar soluciones y eliminar los posibles obstáculos para el tratamiento.
- Incluir a la familia y amigos (con el consentimiento previo del paciente) en el círculo de apoyo del tratamiento.
- Establecer los grupos de apoyo a la adherencia con la participación de los pacientes que han sido curados a través del programa.
- Desarrollar lazos con las organizaciones de la comunidad local en caso de que el apoyo sea requerido para necesidades tales como la alimentación (comedores populares), donde se da alimentos de manera gratuita a las personas de escasos recursos económicos.
- Durante las visitas en el hogar, evaluar las condiciones de vida, disponibilidad de alimentos y opciones de transporte.

### Dentro del equipo de salud/sistema de salud

- Capacitar al personal de salud de manera que la calidad de la atención y el enfoque sobre la adherencia al tratamiento de los proveedores de salud mejoren. Dedicar un tiempo adecuado para el paciente. Establecer confianza.
- Explicar el plan de tratamiento (al inicio de la fase intensiva y en la fase de continuación), verificar que el paciente entienda y esté comprometido a cumplir con el plan. Poner énfasis en las consecuencias de la no adherencia. Ofrecer calidez y atención para inspirar la confianza del paciente.
- Monitorear la adherencia a través de la revisión de la tarjeta de tratamiento y fortalecer las medidas de comunicación cuando el paciente no acude al centro de salud para sus citas programadas.
- Fortalecer el mensaje para el personal de salud sobre la importancia de la adherencia al tratamiento.
- Servir como educador y fuente de información, respaldar al personal y garantizar el monitoreo continuo.
- La adherencia al tratamiento requiere de un enfoque multidisciplinario y las acciones coordinadas de los profesionales de salud, investigadores, planificadores de salud y encargados de formular políticas.

### Con el paciente

- Garantizar que los trabajadores de salud discutan con los pacientes sus expectativas sobre su vida futura, sus creencias acerca de una enfermedad que es comúnmente estigmatizada, las predisposiciones a seguir las órdenes médicas y la motivación para completar el tratamiento.

### Relacionadas con la enfermedad

- Confirmar que el paciente está familiarizado con el diagnóstico de la TB y evaluar el nivel de comprensión y actitud ante la enfermedad, considerando el régimen de tratamiento, la gravedad de la enfermedad y el pronóstico.
- Hacer preguntas sobre el tratamiento previo, las conductas riesgosas y los problemas sociales preexistentes.

### Relacionadas con el tratamiento

- Diseñar y ejecutar estrategias de intervención individualizada para mejorar la adherencia al tratamiento.
- Alertar al paciente sobre las posibles reacciones adversas a los medicamentos.
- Suministrar información sobre el tratamiento de la TB y la importancia de la culminación del régimen.
- Adaptar el tratamiento a las necesidades de los pacientes en riesgo de no adherencia, incluyendo los acuerdos verbales o escritos para regresar a las citas del tratamiento.
- Facilitar el intercambio de información durante el tratamiento y permitir la flexibilidad de los horarios.
- Relación terapéutica: establecer objetivos conjuntos, ayudar con recordatorios, considerar el uso de cartas o llamadas recordatorias (o visitas en el hogar dentro de las 24-48 horas para los pacientes que no cumplen con las citas del tratamiento).
- Mantener una supervisión constante e intensa del personal.

### Organización del tratamiento supervisado

Cuando se hace el diagnóstico de la TB-DR, la administración de los medicamentos y el seguimiento del paciente deben organizarse de acuerdo con las normas del tratamiento de un país en particular. Los planes de tratamiento deben ser flexibles e individualizados para circunstancias específicas de los pacientes y deben seguir estos principios y acciones importantes:

- Los planes de tratamiento deben tener por lo menos cuatro medicamentos antituberculosis que son nuevos o tienen una alta probabilidad de ser sensibles a la cepa de *M. tuberculosis* que está siendo tratada. Cuando

algunos medicamentos antituberculosis no son sensibles a la cepa de *M. tuberculosis* en el caso de un paciente específico o son muy débiles, más de cuatro medicamentos pueden justificarse.

- Obtener una historia precisa de medicamentos antituberculosis previamente administrados al paciente y examinar los resultados de la prueba de sensibilidad a medicamentos.
- Usar medicamentos y dosis apropiados para el peso y la tolerancia del paciente.
- Usar un medicamento inyectable durante la fase intensiva del tratamiento.
- Administrar el TDO diariamente durante todo el tratamiento y registrar cada tratamiento administrado.
- Obtener el consentimiento informado escrito (o consentimiento verbal si el paciente no puede leer y/o escribir) antes de iniciar el tratamiento, incluyendo la promesa del paciente de cumplir el plan de tratamiento.

Las responsabilidades de la persona que administra el tratamiento incluyen establecer una comunicación estable y continua con los pacientes y darles el apoyo necesario para evitar el abandono del tratamiento. Esto debe continuarse hasta que se logra la curación. Los servicios de TB-DR deben ser evaluados y el personal de salud, capacitado, y las siguientes recomendaciones deben tenerse en mente:

- Seleccionar un ambiente apropiado para la administración del tratamiento que tenga buena iluminación y ventilación natural adecuada (preferentemente utilizado solo para la administración del tratamiento).
- Verificar que el tratamiento sea realmente administrado por el personal de enfermería del centro de salud y verificar que los medicamentos hayan sido ingeridos.
- Desarrollar un plan de tratamiento individualizado para cada paciente con el nombre del paciente en cada casilla individual (preferentemente). Si no hay medicamentos de segunda línea disponibles a nivel local, estos deben ser solicitados de acuerdo con la política de salud del país.
- Usar tarjetas de tratamiento para monitorear la asistencia a las citas y la administración de los medicamentos.
- Las tarjetas de tratamiento deben incluir: el nombre del paciente, la bacteriología inicial, el tipo de TB, el plan de tratamiento prescrito, el registro de la asistencia a las citas, la verificación de la administración de los medicamentos incluyendo las dosis, los resultados del frotis y el cultivo, el peso, los registros de las visitas en el hogar, las enfermedades concurrentes, las reacciones adversas (si las hubiera) y la evaluación de los contactos del paciente.
- Calcular la dosis a administrar en base al peso y la edad del paciente de acuerdo con las normas nacionales.

- Pesar al paciente mensualmente como un indicador del progreso.
- Cuando se administra los medicamentos, lo siguiente debe recordarse:
  - Medicamento correcto.
  - Dosis correcta de acuerdo con la fase del tratamiento.
  - No dividir las dosis, a menos que sea absolutamente necesario.
  - Observar la toma de medicamentos.
  - La supervisión y el seguimiento de los pacientes deben incluir una respuesta oportuna a las reacciones adversas (en cada cita, preguntar al paciente sobre los signos/síntomas de las posibles reacciones adversas).
  - No dar medicamentos para ser tomados en el hogar (durante cualquier fase del tratamiento).

### Procedimientos para garantizar la preservación de los medicamentos

- Supervisar y educar al personal técnico de enfermería sobre el almacenamiento adecuado y preservación de los medicamentos.
- Verificar las fechas de expiración de los medicamentos.
- Seguir las instrucciones del fabricante para preservar los medicamentos (por ejemplo, proteger de la luz del sol y de la humedad, prevenir la exposición a un exceso de calor, mantener refrigerado).
- Manejar correctamente los medicamentos de acuerdo con el empaque (paquetes de ampollas, combinaciones fijas y ampollas).
- Garantizar un lugar adecuado y seguro para almacenar los medicamentos en uso activo.
- Mantener los medicamentos en lugares bien asegurados.

### Factores que favorecen la adherencia al tratamiento

- Disponibilidad de los medicamentos sin costo alguno para los pacientes, incluyendo aquellos para los efectos adversos.
- Relación óptima entre el personal y los pacientes.
- Buena calidad de la atención.
- Acceso fácil a los servicios de salud para el tratamiento.
- Conveniencia de las horas programadas del servicio de salud.
- Tiempo de espera corto para la atención del paciente en las citas.
- Entorno tranquilo y privacidad que promueve la confianza y una atmósfera de confianza.

### Control de infecciones en el hogar de un paciente con tuberculosis drog-resistente

La TB se transmite de persona a persona a través del aire. Los factores que influyen en la transmisión de la TB en el hogar son:

- La infecciosidad, que se mide mediante los resultados del frotis, los resultados del cultivo, la presencia de cavernas en los pulmones y la frecuencia de la tos.
- Si el paciente toma medidas para prevenir el contagio, por ejemplo usar mascarillas o cubrirse la boca cuando tose.
- Si el paciente recibe un tratamiento apropiado y si este es administrado como TDO. Si estas medidas son tomadas, es probable que la infecciosidad se reduzca notablemente luego de 2-3 semanas del inicio del tratamiento.
- El número de personas con las cuales el paciente comparte el hogar y el dormitorio.
- Si el hogar tiene ventanas y si estas se dejan abiertas para permitir la ventilación.

La TB-DR se transmite de la misma manera que la TB sensible, de manera que es muy importante que se haga una visita en el hogar incluso antes del inicio del tratamiento para evaluar las condiciones de vida, la adecuación de la ventilación, el apoyo basado en el hogar, el número de miembros de la familia/hogar y las personas y el número de personas que comparten el dormitorio con el paciente. Se debe alentar al paciente a que duerma en un cuarto separado, pero si esto no es posible, se debe contar con una lista alternativa de las redes de apoyo sociales o familiares para respaldarlo. Además, se debe proponer la mejora de las condiciones de ventilación en el hogar, y orientar y educar a los miembros de la familia sobre los pasos para reducir la transmisión a través de las medidas de control de infecciones. También hay que aconsejar al paciente y enseñarle acerca de la importancia del uso de las mascarillas o cubre-bocas para reducir el contagio, especialmente en entornos cerrados o cuando se usa el transporte público.

Las tasas de infección son similares entre los contactos de pacientes con TB-DR y con TB sensible a medicamentos. Sin embargo, debido a que los pacientes con TB-DR tienen un riesgo mayor de tener una respuesta insatisfactoria al tratamiento y a las DSL, estos pacientes tienden a ser contagiosos por un período de tiempo mayor y, por ende, pueden infectar a un número mayor de contactos.

## **Estrategias para mejorar la adherencia**

### **Uso de incentivos**

Los incentivos deben usarse para alentar a los pacientes con TB a que se adhieran al tratamiento y mejoren la relación paciente-personal de salud. Los posibles incentivos incluyen:

- Grupos de apoyo
- Ceremonias de premiación al momento de la terminación satisfactoria del tratamiento
- Reembolso de los gastos de viaje

- Apoyo alimentario
- Visitas en el hogar
- Llamadas telefónicas
- Reuniones con pacientes y sus familias
- Saludos en cumpleaños y aniversarios.

La malnutrición es un problema grave en muchos países, y la alimentación se considera un facilitador necesario para el éxito del tratamiento más que un incentivo. El dar incentivos conlleva una responsabilidad, tanto para el paciente como para el personal de salud: ambos deben mantener sus promesas. Es importante recordar que cuando el personal de salud promete pero no entrega un incentivo, su relación con el paciente y credibilidad en la comunidad pueden verse adversamente afectadas. Para usar los incentivos de manera efectiva, el personal de salud debe conocer al paciente y reconocer la diferencia entre sus percepciones y las necesidades reales del paciente.

### Intervención comunitaria

Facilitar la organización, participación y educación sobre los estilos de vida saludables para pacientes con TB, sus familias y la comunidad. Desarrollar estrategias para la defensoría, comunicación y movilidad social.

El personal de salud puede identificar a los pacientes curados que tienen la habilidad de apoyar a otros. Dicho apoyo puede incluir lo siguiente:

- Promover la formación de grupos de apoyo de ayuda mutua y el empleo productivo de personas afectadas por TB y TB-DR.
- Promover el apoyo mutuo entre pacientes actuales y ex pacientes.
- Fortalecer las habilidades, experiencias y recursos de las organizaciones sociales básicas para tratar el problema de la TB en su comunidad.
- Aconsejar a las organizaciones básicas sobre aspectos del control de la TB con un enfoque social.
- Capacitar y supervisar al personal de apoyo.
- Compartir experiencias sobre los efectos adversos.

### Indicadores usados para evaluar la adherencia al tratamiento

El tratamiento de la TB-MDR toma normalmente 2 años o más. El representante del programa nacional de tuberculosis (PNT) necesita ser consciente del progreso/condición del paciente cuando evalúa los resultados del tratamiento a los 2 años o más de iniciado el tratamiento. Esto es particularmente importante para los programas de tratamiento de la TB-DR. Los siguientes indicadores pueden ser útiles en la evaluación de la adherencia al tratamiento:

- Conversión del frotis y cultivo de esputo de positivo a negativo: se recomienda la medición de la conversión por lo menos en los primeros 6 meses de tratamiento de la TB-DR.

- Reducción de los síntomas.
- Mejora clínica.
- Ganancia/pérdida de peso.
- Asistencia diaria al servicio de salud, confirmada por la revisión de las tarjetas de tratamiento.
- Tasa/número de inasistencias a las citas de tratamiento. Cuando sea posible, el personal de salud debe visitar al paciente con TB-DR luego de una inasistencia para evitar la discontinuación del tratamiento de TB-DR.
- Reducción de las tasas de abandono, lo que puede medirse cada vez que la cohorte de TB-DR es evaluada (usualmente 30 meses después de que el último paciente del año empieza el tratamiento).
- Estudio de satisfacción del usuario a través de encuestas sobre conocimientos, actitudes y prácticas relacionadas con el tratamiento de la TB.
- Nivel de satisfacción del proveedor de salud evaluado a través de encuestas sobre conocimientos, actitudes y prácticas por tipo de proveedor de salud.

En conclusión, la adherencia al tratamiento de la TB-DR es altamente importante, y todos los pasos para facilitar la adherencia deben ser bienvenidos en todos los PNT. Las razones subyacentes para el éxito a nivel país en el tratamiento de la TB están relacionadas con factores médicos, psicológicos y socioeconómicos, que, a su vez, afectan la adherencia.

## Referencias

- Acha J, Sweetland A, Castillo H., eds. Guía SES para Grupos de Apoyo Psico-Social con pacientes TB-MDR. Peru: Partners In Health Peru, 2004.
- Ait-Khaled N, Alarcon E, Armengol R, Bissell K, Boillot F, Caminero JA, et al. Management of tuberculosis. A guide to the essentials of good practice. 6th ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2010.
- Bisell P, Carl M, Noyce P. From compliance to concordance: barriers to accomplishing a reframed model of health care interactions. *Social Science & Medicine* 2004; 58(4): 851–862.
- Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 382–390.
- Farga V, Caminero J. Tuberculosis. 3rd ed., Spanish. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2010.
- International Council of Nurses. Guidelines for nurses in the care and control of tuberculosis and multi-drug-resistant tuberculosis. 2nd ed. Geneva, Switzerland: International Council of Nurses, 2008.
- Ministry of Health, Peru. Control de infecciones de tuberculosis en establecimientos de salud. Módulo de capacitación. Lima, Peru: Ministry of Health,

- 2006.
- Williams G, Alarcon E, Jittimane S, Walusimbi M, Sebek M, Berga E, Villa TS. Best practice for the care of patients with tuberculosis. A guide for low-income countries. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2007.
- Williams G, Alarcon E, Jittimane S, Walusimbi M, Sebek M, Berga E, Villa TS. Care during the intensive phase: promotion of adherence. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 601–605.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
- World Health Organization. The Stop TB Strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. WHO/HTM/TB/2006.368. Geneva, Switzerland: WHO, 2006.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.

# Monitoreo y evaluación del manejo de la tuberculosis resistente a medicamentos

Einar Haldal

- 
- Introducción y objetivos
  - Indicadores
  - Definiciones
  - ¿Qué registros son necesarios para el manejo de pacientes con TB-MDR?
    - Registros de sospechosos de TB-MDR
    - Registros de pacientes con TB-MDR
  - ¿Cómo se informan los resultados?
    - Informe Trimestral de la Cobertura de la PS en Grupos de Riesgo de TB-MDR
    - Informe Trimestral de la Detección de Casos de TB-MDR e Inicio del Tratamiento
    - Informe Trimestral del Resultado Interino y Final del Tratamiento de TB-MDR en Casos de TB-MDR Confirmados Que Iniciaron el Tratamiento Entre 12-15 Meses Antes
  - ¿Cómo se tabula, evalúa y usa los datos para facilitar y mejorar el manejo de la tuberculosis multidrogorresistente en el futuro?
    - Porcentaje de sospechosos de TB-MDR que tienen resultados de la PS para rifampicina e isoniacida
    - Porcentaje de sospechosos de TB-MDR evaluados que tienen TB-MDR
    - Porcentaje de sospechosos de TB-MDR que muestran resistencia a DPL y TB-MDR
    - Porcentaje de casos de TB-MDR que tiene resistencia a DSL
    - Número de casos de TB-MDR que son registrados
    - Registro de cuántos de aquellos que iniciaron el tratamiento para TB-MDR confirmada fueron curados, completaron el tratamiento, fracasaron, se perdieron en el seguimiento, murieron o fueron transferidos
  - Demoras entre la identificación como paciente con TB-MDR confirmada y el inicio del tratamiento de la TB-MDR
- 

*El buen mantenimiento de registros, la presentación regular de informes y la evaluación crítica de datos deben ser de alta prioridad, puesto que estos son las bases para la mejora del manejo de la tuberculosis drogorresistente (TB-DR) y el desarrollo de políticas guías. Aquí describimos los indicadores usados para evaluar el componente DR de los programas de TB, incluyendo la cobertura de la prueba de sensibilidad (PS) a medicamentos a sospechosos de TB multidrogorresistente (TB-MDR), el porcentaje de sospechosos de TB-MDR confirmados de tener TB-MDR, el porcentaje de casos de TB-MDR con resistencia a las fluoroquinolonas (FQ) y medicamentos inyectables de segunda línea (2LI, por su acrónimo en inglés), el número de casos de TB-MDR registrados por categoría, el porcentaje de casos de TB-MDR que inician el tratamiento contra la TB-MDR, los resultados del tratamiento de la TB-MDR y demoras en el inicio del tratamiento de TB-MDR. Las definiciones incluyen categorías de pacientes con TB-MDR y resultados del tratamiento. El personal de salud registra a los sospechosos de TB-MDR en formularios de solicitud y reporte para cultivo y PS, mientras que los pacientes con TB-MDR son ingresados en las tarjetas de tratamiento de la TB-MDR y los registros de TB-MDR. El rendimiento se reporta a través de informes trimestrales de culminación de pruebas rápidas, cultivo y PS en grupos de sospechosos*

*de TB-MDR, informes trimestrales de detección de casos de TB-MDR e inicio del tratamiento e informes trimestrales de resultados interinos y finales en casos de TB-MDR confirmados que iniciaron el tratamiento entre 12-15 meses antes. El programa nacional de tuberculosis (PNT) tabula los informes trimestrales en el tiempo y por área para evaluar cada uno de los indicadores, lo que facilita la evaluación crítica de manera que se pueda poner como objetivo las áreas de bajo rendimiento. El número de casos de TB-MDR recientemente registrados debe disminuir en el tiempo, lo que resulta en un nivel*

*más bajo de casos incurables/no tratados (TB extensamente drogorresistente (TB-XDR), de manera que los casos de TB-MDR infecciosos en la comunidad continúen disminuyendo.*

## Introducción y objetivos

Los servicios de salud deben registrar a todos los pacientes con TB diagnosticados y tratados para garantizar el manejo apropiado de cada caso individual, pero también de manera que la información pueda ser reportada, tabulada y analizada para su uso en las evaluaciones de la implementación de los procedimientos de diagnóstico y tratamiento. El manejo de la TB-DR es relativamente nuevo, y hasta la fecha no hay ensayos clínicos que documenten los regímenes óptimos del tratamiento, mientras los algoritmos diagnósticos están siendo desarrollados y revisados. Se requiere de manera urgente la buena información de calidad para evaluar críticamente la implementación, mejorar el rendimiento y orientar las políticas. Los objetivos de este capítulo son describir cómo los proveedores de salud deben manejar a los sospechosos de TB-MDR (es decir, completar los formularios de solicitud para el análisis de cultivos) y a los pacientes individuales con TB-MDR (tarjetas de tratamiento de la TB-MDR), cómo los laboratorios utilizan los registros para inscribir los resultados de los cultivos y PS, cómo el PNT monitorea el manejo de los pacientes con TB-MDR (registro de sospechosos de TB-MDR, registro de TB-MDR, informes trimestrales sobre la detección de casos y los resultados del tratamiento) y cómo el PNT tabula, analiza y usa los datos. Este capítulo se centra en la TB-MDR, pero la PS de los sospechosos de TB-MDR identificará también algunas cepas polirresistentes. Estos casos pueden ser cuantificados a partir del registro del laboratorio (para cultivos y PS) y del registro de sospechosos de MDR. Algunos pueden también incluirse en el registro de TB-MDR si requieren de un manejo similar para casos con TB-MDR, tales como el inicio del tratamiento usando drogas (medicamentos) de segunda línea (DSL). En la mayoría de entornos, habrá pocos casos como esos, principalmente pacientes con resistencia a la rifampicina (R) detectada por la prueba rápida mientras la PS adicional puede mostrar que la cepa es sensible a la isoniacida (H).

El manejo de la TB-MDR es una ampliación del manejo de TB básico, que utiliza un mantenimiento de registros similar para cada paciente e informes periódicos de detección de casos y tratamiento. No obstante, también se debe incluir información adicional, tal como los resultados de la PS, el tratamiento con DSL y la duración del tratamiento (típicamente de 9-12 meses pero se prolonga a 24 meses en algunos pacientes). En países más pequeños, puede que haya solo un laboratorio que realiza las PS (aunque más laboratorios pueden probablemente llevar a cabo pruebas rápidas), un sitio para iniciar el tratamiento de la TB-MDR y un registro de TB-MDR, de manera que los datos no serán reportados sino que solo serán usados por el PNT para su propia evaluación trimestral. En grandes estados federales, cada estado/provincia puede funcionar de manera similar a un

país. Otros países pueden tener más de un laboratorio para PS, más de un sitio para el inicio del tratamiento de TB-MDR y un registro de TB-MDR para cada sitio. En estos casos, los informes se envían para cada sitio, o los datos son consolidados en un registro de TB-MDR central. En la mayoría de países, los distritos tienen pocos casos de TB-MDR y tal vez ningún registro de TB-MDR, aunque los pacientes son manejados con tarjetas de tratamiento de TB-MDR. Los informes trimestrales de detección de casos de TB-MDR y resultado del tratamiento no serán significativos a nivel distrital en dichos escenarios. Este capítulo se basa en las publicaciones de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión) Manejo de la Tuberculosis: Una Guía Esencial de Buenas Prácticas (la “Guía Naranja”, 2010) y Prioridades de los Servicios de Bacteriología de Tuberculosis en Países de Bajos Recursos (el “Libro Rojo”, 2007), los Lineamientos para el Manejo Programático de la Tuberculosis Drogorresistente (2008, actualización) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los indicadores de Indicadores de la Tuberculosis Multidrogorresistente (TB-MDR) (OMS 2010).

## Indicadores

Similar a los programas de TB básicos, el objetivo del manejo de la TB-MDR es reducir la transmisión de la TB a través de la identificación temprana de casos y garantizando el tratamiento efectivo sin crear una resistencia adicional. En la práctica, esto significa definir a las personas sospechosas de tener TB-MDR, realizar la PS para confirmar la TB-MDR, iniciar el tratamiento de TB-MDR de manera oportuna y garantizar la culminación del tratamiento. El objetivo es mejorar la situación de TB-MDR, que se documenta mediante un declive en el número de casos de TB-MDR recientemente registrados, mientras se mantiene un nivel muy bajo de casos incurables/no tratados (principalmente TB-XDR) de manera que el número de casos infecciosos de TB-MDR en la comunidad continúa disminuyendo. Los principales indicadores para monitorear el componente DR del programa de TB son, por ende, los siguientes:

- “Cobertura” de la prueba de resistencia a medicamentos en sospechosos de TB-MDR después de los resultados de la PS, que puede consistir en tres pasos: 1) prueba rápida de resistencia a R, 2) cultivo (para la prueba de DR de las DSL), y 3) PS.
- Porcentaje de pacientes en grupos definidos como sospechosos de TB-MDR confirmados como pacientes con TB-MDR.
- Porcentaje de pacientes con TB-MDR cuyas cepas son resistentes a FQ y 2LI (incluyendo la TB-XDR).
- Número de casos con TB-MDR registrados por categoría: 1) sin tratamiento de TB previo, 2) tratados solo con drogas (medicamentos) de primera línea (DPL), 3) tratados tanto con DPL y DSL, 4) casos de MDR confirmados con vida pero que no se encuentran recibiendo un tratamiento adecuado y no están incluidos en las primeras tres categorías.

- Porcentaje de casos confirmados de TB-MDR que inician el tratamiento de la TB-MDR.
- Resultados del tratamiento en casos de TB-MDR confirmados: porcentaje de curados, tratamiento completo, fracasos, pérdidas en el seguimiento, muertes o transferencias fuera del distrito.
- Demora entre el diagnóstico de TB-MDR y el inicio del tratamiento de la TB-MDR en casos de TB-MDR confirmados.

## Definiciones

Un caso de **TB-MDR** puede referirse a un paciente con TB con **TB-MDR** confirmada si la resistencia a R y H se documenta, o con TB-MDR sin confirmar si el médico decide iniciar el tratamiento de la TB-MDR sin confirmar la TB-MDR y el diagnóstico de TB-MDR no es descartado posteriormente. Un sospechoso de TB-MDR es un paciente con TB para el que los lineamientos del PNT indican que se debe tomar una PS. Los posibles sitios de la enfermedad son casos pulmonares, con tuberculosis en los pulmones, y casos extrapulmonares, incluyendo aquellos con tuberculosis pleural o miliar (la localización específica debe registrarse). La **TB-XDR** es un subgrupo de TB-MDR con una resistencia adicional a una FQ y a por lo menos una DSL inyectable tal como la kanamicina (Km), amikacina (Am) o capreomicina (Cm). Los casos de TB-XDR son siempre confirmados pueden presentarse en todas las categorías que se mencionan líneas abajo. Es importante asignar a cada paciente en la categoría correcta de TB-MDR para poder seguir de manera precisa las tendencias en la TB-MDR y garantizar el tratamiento adecuado hasta que los resultados de la PS para las DSL estén disponibles. La categoría se define mediante la historia de tratamiento y se evalúa al momento de la recolección de la muestra de esputo, la que es finalmente utilizada para confirmar la TB-MDR. Existen cuatro categorías de TB-MDR:

1. Pacientes que nunca han recibido un tratamiento previo de TB por un mes o menos.
2. Pacientes que fueron tratados solo con DPL y que después fueron divididos en subgrupos de acuerdo con los resultados del tratamiento previo:
  - A. Una recaída es un paciente que, habiendo sido previamente tratado, fue declarado curado o que culminó el tratamiento antes de volver una vez más a ser baciloscópicamente positivo.
  - B. El tratamiento después del fracaso del primer tratamiento, es un paciente que, mientras estuvo en tratamiento, fue baciloscópicamente positivo a los 5 meses o después durante el transcurso del tratamiento, y en quien se inicia un retratamiento.
  - C. El tratamiento después del fracaso del retratamiento es un paciente que, mientras se encuentra en retratamiento con DPL, es baciloscópicamente positivo a los 5 meses o después durante el transcurso del tratamiento.

- D. Conversiones tardías son pacientes con un frotis positivo después de 3-4 meses de los regímenes de DPL.
  - E. Un paciente registrado como tratamiento después de abandono es uno que fue tratado por 1 mes o más y que vuelve al servicio de salud siendo baciloscópicamente positivo después de haber interrumpido el tratamiento por 2 o más meses y se decide iniciar un retratamiento.
  - F. Un paciente es registrado como transferencia si estaba originalmente registrado como un caso en otro registro de TB pero fue transferido a la instalación actual para continuar con su tratamiento.
  - G. Todos los otros pacientes que no han sido previamente registrados con TB-MDR se categorizan como otros, lo que incluye casos baciloscópicamente negativos o extrapulmonares que han sido previamente tratados y son los así llamados casos “crónicos” que han fracasado en el retratamiento en el pasado.
3. Pacientes que recibían previamente un tratamiento de TB-MDR: estos pacientes deben subdividirse de acuerdo con los resultados del tratamiento previo de TB-MDR (recaída, después de abandono, después de fracaso, otros).
4. Pacientes de TB-MDR confirmados que no recibían tratamiento de TB-MDR al final del año y que no se encuentran incluidos en las categorías previas. Este grupo se incluye cuando se genera el Informe Trimestral de Detección de Casos de TB-MDR e Inicio del Tratamiento (Anexo, Formulario 5). Los pacientes pueden terminar en este grupo porque las DSL no están disponibles, si han fracasado en el tratamiento de la TB-MDR y son considerados incurables con los medicamentos actuales o si se rehúsan a recibir el tratamiento. Aunque los pacientes en las categorías 1, 2 y 3 son contados durante un trimestre o un año, que representan los “casos incidentes”, los pacientes de esta categoría se cuentan en un momento específico, usualmente al final del año (contribuyendo a la “prevalencia” de casos).

Los resultados del tratamiento de la TB-MDR para cada paciente individual deben ser registrados tal como se describe a continuación. El primero de estos eventos en tener lugar se registra como el resultado del tratamiento.

- Curado se refiere a un paciente que ha completado el tratamiento de la TB-MDR de acuerdo con el protocolo del programa y tiene un cultivo negativo en el último mes del tratamiento y por lo menos en una ocasión previa.
- Tratamiento completo se refiere a un paciente que ha culminado el tratamiento pero en quien los resultados del examen de cultivo no han sido culminados de manera suficiente para clasificar al paciente como curado. (Esto incluye a pacientes para quienes el examen de frotis final no ha sido realizado.)
- Fracaso debe declararse cuando se requiere un cambio en el régimen (defi-

nido como el reemplazo de dos o más medicamentos) o si la terminación del tratamiento se ha decidido por cualquiera de las siguientes razones.

- Falta de respuesta bacteriológica acompañada de la falta de mejoría clínica a los 6 meses de tratamiento para pacientes que no han sido previamente tratados con DSL y a los 12 meses para pacientes previamente tratados con DSL o pacientes con TB-XDR. La falta de respuesta bacteriológica se define como la falta de conversión del cultivo a los 6 meses, o como máximo a los 12 meses, y/o ninguna reducción en el grado de positividad del frotis.
  - Reversión bacteriológica, con un deterioro clínico concomitante después de la respuesta inicial, que tiene lugar después de por lo menos 6 meses de tratamiento para pacientes que no han sido tratados previamente con DSL o 12 meses para pacientes previamente tratados con DSL. La reversión bacteriológica se define como dos frotis consecutivos positivos o dos cultivos consecutivos positivos después de la conversión inicial. Un frotis o cultivo positivo sin deterioro clínico después de la respuesta bacteriológica inicial no es suficiente evidencia para declarar el fracaso.
  - Eventos adversos de los medicamentos. El reemplazo de solo un medicamento debido a los efectos adversos del medicamento no se clasifica como fracaso del tratamiento.
- Muerte se registra cuando un paciente muere por cualquier razón después del diagnóstico y antes de culminar el tratamiento.
  - Abandono se registra para cualquier paciente que ha fracasado en adherirse al régimen de tratamiento por más de dos meses consecutivos después de la fecha de la última asistencia para el tratamiento.
  - Transferencia indica a cualquier paciente para quien los resultados del tratamiento son desconocidos y que fue transferido a otra unidad de gestión básica para continuar el tratamiento.

## ¿Qué registros son necesarios para el manejo de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente?

### Registros de sospechosos de tuberculosis multidrogorresistentes

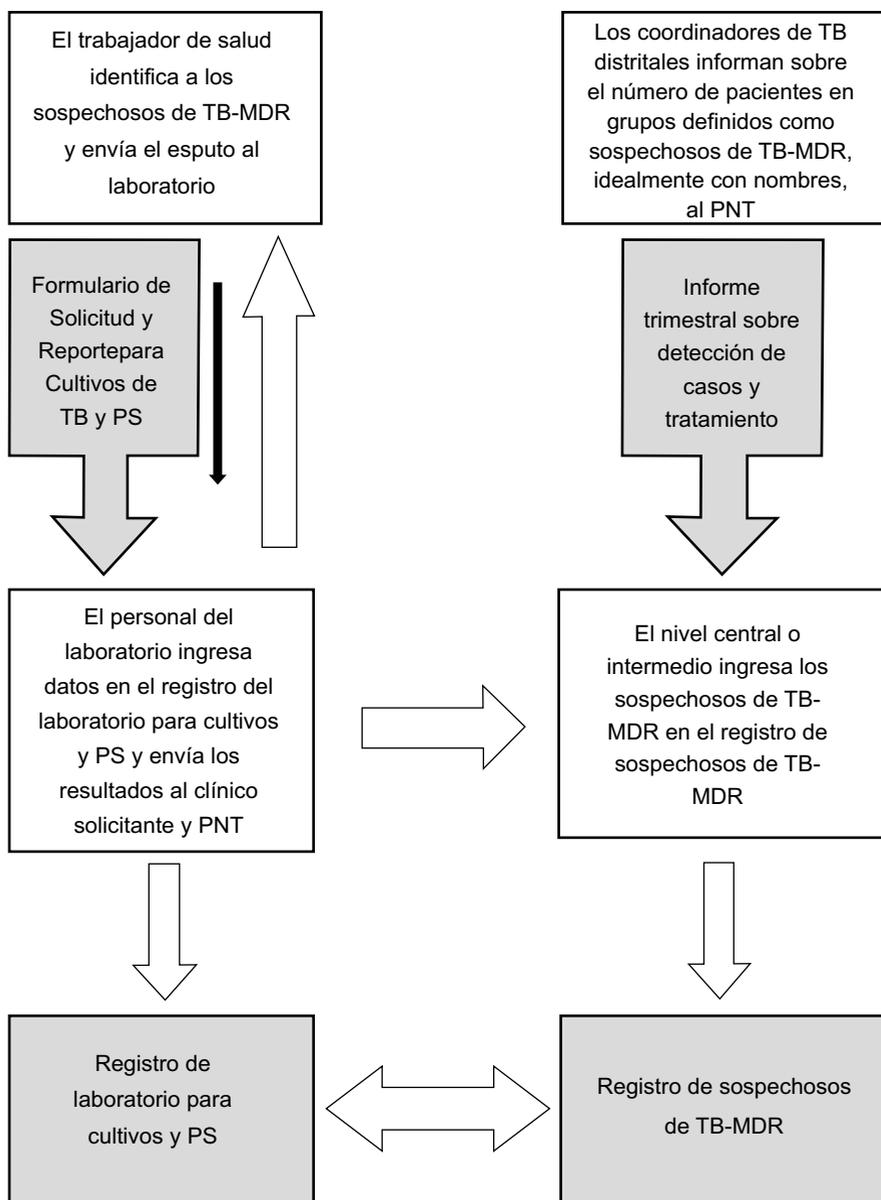
A todos los pacientes con TB definidos como sospechosos de TB-MDR por los lineamientos nacionales se les debe recolectar esputo para la PS rápida para R como mínimo. El trabajador de salud debe completar el Formulario de Solicitud y Presentación de Informes para el Cultivo de TB y la Prueba de Sensibilidad a Medicamentos (Anexo, Formulario 1) y garantizar que el esputo sea enviado al laboratorio designado. Si se solicita una PS, es importante especificar a qué grupo de registro pertenece el paciente al momento de recolectar el esputo. Esta información se necesita para monitorear la cobertura de la PS en grupos de riesgo de TB-MDR.

Cuando se recibe la muestra en el laboratorio, el personal ingresa la información en el Registro de Cultivo y Prueba de Sensibilidad a Medicamentos del Laboratorio de Tuberculosis. Los resultados se ingresan (prueba rápida para tipo, resistencia a R, cultivo, PS) en el formulario de solicitud cuando están listos y también se envían a la unidad solicitante y se ingresan en el registro del laboratorio (Figura 16.1). Los resultados de la PS rápida deben comunicarse por teléfono tan pronto como estén disponibles. La unidad central del PNT (en algunos entornos puede haber un nivel intermedio designado) debe también ingresar la información en un registro de sospechosos de TB-MDR básico, que es una lista de todos los sospechosos de TB-MDR identificados en el distrito para quienes las pruebas de resistencia a medicamentos han sido realizadas con el número de registro, fecha y categoría del paciente cuando se recolectó el esputo. El registro de sospechosos de MDR debe incluir la información de la referencia/resultados del espécimen de la PS y, de preferencia, indicadores únicos del paciente y del espécimen referido.

El nivel intermedio debe enviar informes al nivel central o enviar periódicamente un archivo actualizado por computadora (utilizando un formato uniforme). El registro de sospechosos de TB-MDR se basa, por lo general, en el registro del laboratorio para cultivos y PS, además de sospechosos de TB-MDR a partir de informes trimestrales distritales para casos cuyas muestras no fueron recibidas en el laboratorio. Esta información es la base de la evaluación de la cobertura del cultivo y la PS.

### Registros de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente

Cuando el paciente inicia el tratamiento para la TB-MDR, el trabajador de salud llena la tarjeta del paciente con TB. Esta tarjeta debe ser la misma que la usada para pacientes con enfermedad sensible a medicamentos, pero también incluye la información sobre el tratamiento de la TB-MDR. Además, esta tarjeta contiene información clave sobre el diagnóstico y tratamiento de la TB. El paciente guarda esta tarjeta. El trabajador de salud también llena la Tarjeta de Tratamiento de la TB-MDR (Anexo, Formulario 2), que se guarda en la instalación de salud donde el paciente recibe el tratamiento. Esta tarjeta incluye la misma información que la tarjeta del paciente con TB más información más detallada que incluye la categoría del paciente, el tratamiento de TB previo, los resultados del frotis y cultivo durante el tratamiento, los cambios en el régimen de medicamentos, el registro de la administración diaria de medicamentos y el resultado del tratamiento. Cuando un resultado del examen de esputo (frotis y cultivo) se comunica al servicio de salud, este debe ser registrado inmediatamente en la tarjeta de tratamiento de la TB-MDR.



**Figura 16.1** Sospechosos de TB-MDR evaluados (columna de la izquierda) y sospechosos de TB-MDR reportados en un sistema rutinario de registro y presentación de informes (columna de la derecha).

El trabajador de salud debe ingresar todos los casos de TB-MDR confirmados en el Registro de TB-MDR (Anexo, Formulario 3), incluyendo aquellos que no inician

el tratamiento porque mueren o son perdidos en el seguimiento antes de iniciar el tratamiento o porque no hay DSL disponibles. El registro debe incluir casos no confirmados de TB-MDR que inician el tratamiento de la TB-MDR. Es importante que la unidad central del PNT mantenga una comunicación regular (semanal si fuera posible) con el laboratorio sobre las confirmaciones de TB-MDR para garantizar que el registro central de TB-MDR esté completo y actualizado.

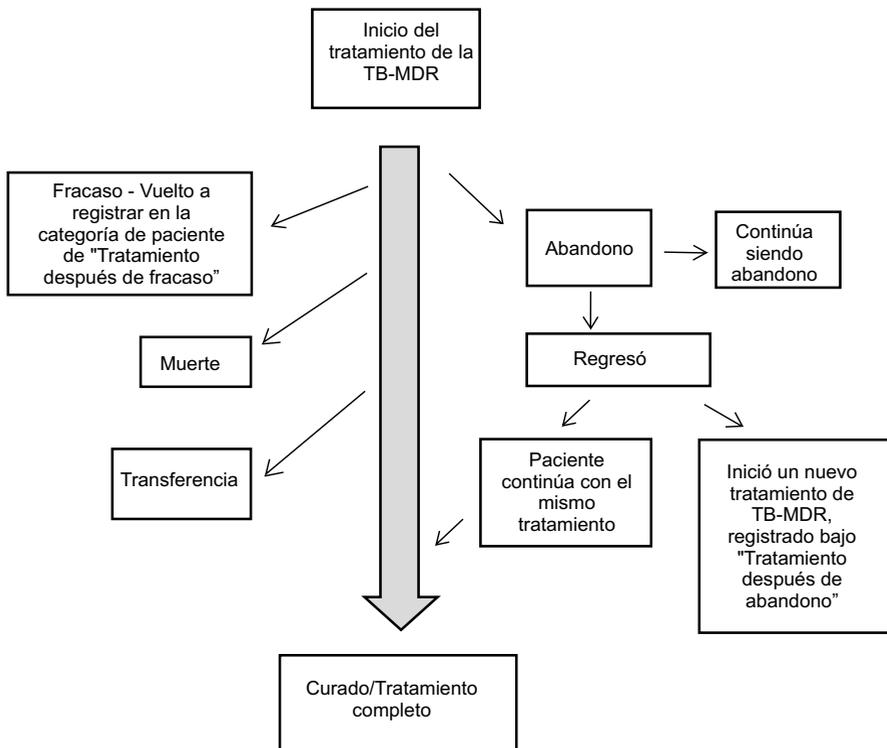
En la mayoría de países, un registro nacional/central de TB-MDR se mantiene en el(los) hospital(es) de referencia donde la mayoría de pacientes con TB-MDR inician su tratamiento y permanece ahí hasta que el frotis sea negativo. El tratamiento se continúa típicamente en el distrito local del paciente. Si el distrito tiene un número considerable de pacientes de TB-MDR, se aconseja mantener un registro de TB-MDR distrital. Los pacientes deben registrarse en orden numérico por fecha cuando son conocidos por el trabajador de salud responsable del registro. La numeración comienza en el número 1 (uno) a inicios de cada año calendario, independientemente del momento en el que el paciente fue diagnosticado y se inició el tratamiento. Dibujar una línea después del último paciente registrado en un trimestre dado o iniciar el registro de un nuevo trimestre en una nueva página del registro facilita el conteo de pacientes en el momento de la presentación de informes. La información sobre las pruebas de VIH, terapia preventiva con cotrimoxazol y terapia antirretroviral debe incluirse en la tarjeta del tratamiento de la TB-MDR y en el registro de la TB-MDR.

Una línea en el registro de TB-MDR equivale a un episodio del tratamiento de un paciente, aunque los pacientes con TB-MDR confirmada que no inician el tratamiento deben ser incluidos. Si el paciente abandona el tratamiento de TB-MDR pero vuelve y se inicia un nuevo tratamiento de TB-MDR, el paciente debe ser nuevamente registrado en la categoría "tratamiento después de abandono de tratamiento de TB-MDR". Si el paciente regresa después de abandonar el tratamiento y el clínico decide continuar con el mismo tratamiento, no hay necesidad de volver a registrar al paciente. Por ende, la misma línea puede ser usada, pero el resultado del tratamiento continuará siendo "abandono". Si un paciente fracasa en el tratamiento de la TB-MDR e inicia un nuevo tratamiento de TB-MDR, el resultado del tratamiento debe ser "fracaso" y el paciente debe volver a ser registrado en la categoría "tratamiento después de fracaso del tratamiento de TB-MDR" (Figura 16.2).

Si un paciente inicia el tratamiento de TB-MDR sobre la base de la confirmación de la resistencia a R (y posiblemente a H), y los resultados de la PS para DSL (tomada al mismo momento que la muestra que expone la TB-MDR o, más comúnmente, cuando los resultados de las pruebas de TB-MDR están disponibles) llegan 3-4 meses después mostrando una TB-XDR, el régimen será usualmente modificado cambiando una o más DSL. El resultado del tratamiento de la TB-MDR será entonces cambiado a "Fracaso/cambiado a tratamiento de TB-XDR" y el paciente será vuelto a registrar como "Tratamiento después del fracaso del tratamiento de TB-MDR", y se marcará como TB-XDR en la columna de "Tipo

de resistencia" en el registro de TB-MDR. La fecha del registro de TB-XDR será la fecha a partir de la cual el paciente es ingresado como un caso de TB-XDR. En algunos casos donde el resultado de las pruebas de XDR llega después de 3-4 meses, el tratamiento no se modificará, y el paciente no será, por lo tanto, registrado nuevamente. La fecha del registro de TB-XDR será entonces la fecha de los resultados de la PS que muestran la TB-XDR (de la tarjeta de tratamiento de la TB-MDR).

La detección de TB-XDR debe ser claramente visible en el registro de MDR para facilitar el conteo durante la evaluación trimestral. También se puede encontrar en muestras tomadas durante el seguimiento del tratamiento que los pacientes con TB-MDR tienen TB-XDR. Si el tratamiento se modifica con dos o más DSL, el paciente debe ser nuevamente registrado como "Tratamiento después del fracaso del tratamiento de la TB-MDR". Si el tratamiento no se modifica, la misma línea será usada, pero la presencia de TB-XDR debe hacerse claramente visible.



**Figura 16.2** Resultados del tratamiento de la TB-MDR.

## ¿Cómo se informan los resultados?

### *Informe Trimestral de la Cobertura de la PS en Grupos de Riesgo de TB-MDR*

Este formulario (Anexo, Formulario 4) es usualmente llenado (o generado por computadora) por la unidad central del PNT (en algunos entornos a nivel intermedio) porque requiere de los resultados de las pruebas de laboratorio. Este formulario proporciona información sobre el número total de pacientes con TB en grupos de riesgo de TB-MDR a partir de los informes distritales trimestrales de rutina de detección de casos: recaídas, tratados después del abandono y tratados después del fracaso. El informe trimestral del distrito debe también contener una lista con los nombres de los sospechosos de TB-MDR cuyo esputo ha sido enviado para cultivo y PS, especificando la fecha de registro de TB distrital y la categoría de sospechoso de MDR. El informe trimestral debe incluir también los nombres de los pacientes en otros grupos de riesgo tales como “crónicos” (básicamente, fracasos de retratamiento de años previos) y “conversiones tardías” (bacilosópicamente positivos a los 3-4 meses de tratamiento) si el PNT ha incluido a estos grupos como sospechosos de TB-MDR. También debe notarse si el esputo fue enviado para ser analizado. Esta información debe ser también ingresada en el registro de TB distrital. La comparación de los nombres presentes en los informes trimestrales de los distritos (por lo general en un registro de sospechosos de TB-MDR) con el registro de laboratorio de cultivos y PS proporcionará datos sobre la cantidad de sospechosos de TB-MDR de quienes realmente se recibió el esputo para cultivo, prueba rápida y PS, y la cantidad de estos pacientes que tuvieron resultados concernientes a la resistencia a R, H y DSL. Si el registro de TB distrital contiene información sobre qué pacientes habían enviado el esputo y el resultado de las pruebas, esta información debe ser ingresada en los informes trimestrales de los distritos y debe ser también usada para llenar el Formulario 4.

La unidad central del PNT compara los nombres de los individuos cuyo esputo fue enviado al laboratorio (de acuerdo con los informes trimestrales distritales) del “registro de sospechosos de TB-MDR” con el registro del laboratorio para el cultivo y PS para evaluar cuántos de ellos tenían resultados registrados con cultivos positivos, resultados de PS y confirmaciones de TB-MDR. Esta información es ingresada en el Formulario 4 para evaluar qué tan representativos son los sospechosos de TB-MDR evaluados y para facilitar la interpretación de los resultados de la PS. Esto incluye la evaluación de la extensión a la cual los grupos con el más alto riesgo de TB-MDR son analizados. Dichos análisis dependen de la confiabilidad de los informes trimestrales distritales.

### *Informe Trimestral de la Detección de Casos de TB-MDR e Inicio del Tratamiento*

Este informe (Anexo, Formulario 5) se basa en el registro de la TB-MDR. El bloque I consiste en cuatro grupos. Los grupos I–III incluyen a todos los pacientes de TB-MDR registrados durante el trimestre anterior. El grupo I son pacientes nuevos y el grupo II son casos de retratamiento que han recibido solo DPL. El grupo

III contiene a pacientes que fueron previamente registrados como personas que tienen TB-MDR pero son registrados nuevamente porque han recaído, fracasado o abandonado el tratamiento y han vuelto para recibir el tratamiento de la TB-MDR. El grupo IV contiene a pacientes con TB-MDR confirmada que no se encuentran bajo tratamiento y que no están incluidos en los grupos I-III. Todos los casos de TB-MDR deben ser clasificados de acuerdo con el tipo y si la TB-MDR se ha confirmado o no se ha confirmado. Todos los pacientes registrados con TB-XDR durante el trimestre deben ser ingresados en la columna de la derecha. Estos pacientes no se encuentran necesariamente entre los casos de TB-MDR enlistados a la izquierda, pues pueden ser demoras en los resultados de la PS para DSL.

El bloque II contiene a todos los pacientes que iniciaron el tratamiento de la TB-MDR durante el trimestre (por fecha de inicio del tratamiento de la TB-MDR), y serán, por ende, usualmente algo diferentes de los pacientes del bloque I. Debido a que el registro de TB-MDR hace una lista de los pacientes por fecha de registro, puede ser desafiante identificar a los pacientes que iniciaron el tratamiento durante el trimestre debido a diversas razones de demora del tratamiento que puede extenderse durante diversos trimestres del registro de la TB-MDR. Si el registro de la TB-MDR es computarizado, se debe generar una lista por fecha de inicio del tratamiento para facilitar la tabulación.

### *Informe Trimestral del Resultado Interino y Final del Tratamiento de TB-MDR en Casos de TB-MDR Confirmados Que Iniciaron el Tratamiento Entre 12-15 Meses Antes*

Este informe (Anexo, Formulario 6) también se basa en el registro de TB-MDR. Su objetivo es proporcionar la mayor cantidad de información actualizada posible sobre los resultados del tratamiento, especialmente las tasas de fracaso, muertes y abandonos que pueden requerir de una intervención rápida de políticas para la mejora. El grupo más reciente de pacientes que han completado un tratamiento corto (9-12 meses) comprende a los pacientes que iniciaron el tratamiento durante el trimestre entre 12-15 meses antes. Por ejemplo, si la evaluación tiene lugar el 1 de abril de 2012, el primer trimestre de 2011 puede ser evaluado. Nuevamente, es más fácil identificar pacientes si el registro de TB-MDR es computarizado y se ordena por fecha de inicio del tratamiento. Para cada paciente que inició el tratamiento de TB-MDR durante este trimestre, hay que verificar primero si los resultados del tratamiento ya se encuentran registrados e ingresar los resultados en el formulario. Si todavía no hay un resultado del tratamiento, el paciente debe seguir todavía en tratamiento. Busque los resultados del frotis y cultivo a los 12 meses (negativo, positivo, sin resultado) e ingrese esta información. Ingrese los datos por separado para pacientes que recibieron el tratamiento acortado (todos deben haber terminado el tratamiento) y para pacientes que se encuentran en un tratamiento prolongado que estarán, en la mayoría de casos, todavía en tratamiento. Para pacientes que se encuentran en un tratamiento acortado, el resulta-

do del cultivo a los 12 meses puede no estar todavía disponible, de manera que el resultado no será “curado” sino “tratamiento completo”. Este resultado puede corregirse cuando los datos son tabulados nuevamente en una fecha posterior.

### **¿Cómo se tabula, evalúa y usa los datos para facilitar y mejorar el manejo de la tuberculosis multidrogorresistente en el futuro?**

La detección de casos y el resultado del tratamiento deben ser evaluados trimestralmente, al igual que para los casos de TB con cepas de *Mycobacterium tuberculosis* sensibles a medicamentos. En la mayoría de países, el número de casos de TB-MDR es pequeño, y dichas evaluaciones solo tienen lugar a nivel central/nacional. Sin embargo, si todas las unidades que tienen un número considerable de pacientes con TB-MDR y un registro de TB-MDR, deben llevar a cabo la misma presentación de informes y análisis. El registro de TB-MDR debe ser actualizado, ingresando los resultados de las pruebas de frotis y cultivo durante el seguimiento y los resultados del tratamiento, antes de que se haga la evaluación trimestral. El foco del análisis de datos es la medida en la cual los objetivos de manejo de la TB-MDR se logran. Estos objetivos son “reducir la transmisión de la TB, a través de la identificación temprana de casos de TB-MDR y garantizar el tratamiento efectivo sin crear una resistencia adicional a medicamentos”. La evaluación trimestral debe realizarse para mostrar las diferencias entre los distritos y provincias durante el trimestre anterior, identificando las áreas de bajo rendimiento donde se debe tener como objetivo la intervención correctiva, y los cambios en el tiempo (tendencias) que incluyen la comparación de los últimos años y trimestres. Esto usualmente se logra ingresando los datos trimestrales de la Cobertura de la PS en Grupos de Riesgo de TB-MDR (Anexo, Formulario 4), la Detección de Casos de TB-MDR e Inicio del Tratamiento (Anexo, Formulario 5) y el Resultado Interino y Final del Tratamiento de la TB-MDR (Anexo, Formulario 6) en tablas. Los distritos y provincias se mencionan en las filas para facilitar su comparación y las variables claves se mencionan en las columnas. Para evaluar las tendencias en el tiempo, las principales variables son ingresadas como filas y el periodo (años y trimestres) en columnas. La secuencia aquí presentada utiliza los indicadores previamente mencionados.

### **Porcentaje de sospechosos de TB-MDR que tienen resultados de la prueba de sensibilidad a medicamentos para rifampicina e isoniacida**

*Los datos del Informe Trimestral de Cobertura de la PS en Grupos de Riesgo de TB-MDR (Anexo, Formulario 4) se tabulan para calcular el porcentaje de sospechosos de TB-MDR evaluados en los diversos grupos (Figura 16.3). El porcentaje evaluado se calcula como el número total de individuos con resultados de la PS para R y H dividido entre el número total de sospechosos de TB-MDR reportados en el trimestre previo y multiplicado por 100.*

Grupo de sospechosos de TB-MDR	2010	2011	2012-1t	2012-2t	2012-3t	2012-4t
Después del fracaso del retratamiento						
Después del fracaso del primer tratamiento						
Después del abandono del tratamiento						
Recaída						
"Crónicos"/casos atrasados						
Nuevos (contactos de casos de TB-MDR)						
Conversión tardía (frotis + a los 3-4 meses)						
Total						

**Figura 16.3** Tabla para registrar el porcentaje de pacientes en grupos definidos como sospechosos de TB-MDR con un resultado de PS para rifampicina e isoniacida.

Los datos para la tabla deben calcularse a nivel nacional y provincial y/o distrital. Tomando un solo grupo de sospechosos de TB-MDR a la vez, las provincias/distritos pueden entonces ingresarse como filas, lo que hace fácil identificar las provincias/distritos con bajo rendimiento.

El PNT debe definir los objetivos, usualmente el 100% de los fracasos de retratamiento, primer tratamiento y "crónicos"/casos atrasados; las recaídas en muchos países tendrán un porcentaje mucho menor de TB-MDR y una cobertura menor puede ser aceptable si todos no pueden ser analizados. La tabla mostrada en la Figura 16.3 es también usada para tomar decisiones lógicas sobre los planes de expansión y para definir cómo se debe incrementar de manera realista en el tiempo la cobertura en cada grupo. Diversos países tienen problemas para garantizar que el examen de microscopía de frotis sea llevado a cabo en todos los casos de TB pulmonar. Debido a que los sospechosos de TB-MDR usualmente se definen en base a la microscopía de frotis, esta debilidad restringe la detección/documentación de casos de TB-MDR. El bajo rendimiento debe ser evaluado aún más mediante la identificación del lugar en el que recae el problema: 1) el esputo no es enviado para el cultivo, 2) no se tiene un resultado del cultivo o 3) no se tiene un resultado de la PS (solo resultados de la prueba rápida para R). Los desafíos comunes incluyen demoras prolongadas en el transporte de las muestras de la instalación al laboratorio, bajo rendimiento de los cultivos debido a demoras en el transporte y presentación lenta de informes en el campo.

### Porcentaje de sospechosos de tuberculosis multidrogorresistente evaluados que tienen tuberculosis multidrogorresistente

La tabla mostrada en la Figura 16.3 puede también ser usada para agrupar los datos de la sección derecha del Informe Trimestral de Cobertura de la PS en Grupos de Riesgo de TB-MDR (Anexo, Formulario 4) para mostrar el porcentaje de

sospechosos de TB-MDR cuya condición de TB-MDR ha sido confirmada. El porcentaje con TB-MDR se calcula dividiendo el número de pacientes con TB-MDR confirmada entre el número de pacientes con resultados de PS para R y H (o solo para R si se utiliza una prueba rápida), multiplicado por 100. El análisis debe también considerar las tablas previas para evaluar la medida en la que los pacientes son seleccionados para ser evaluados si la cobertura es baja y, por lo tanto, si los datos son representativos. Si no todos son evaluados, aquellos con la enfermedad más grave son, por lo general, los seleccionados, lo que resulta en proporciones mayores de TB-MDR.

La comparación de datos para cada grupo de pacientes por provincia y distrito debe ayudar a identificar las áreas con porcentajes mayores de TB-MDR, las que deben entonces ser investigadas como posibles “puntos críticos”. Los puntos críticos pueden identificarse a través del porcentaje de sospechosos de TB-MDR entre todos los casos de TB, el porcentaje de sospechosos de TB-MDR que se confirma que tienen TB-MDR y el número absoluto de casos de TB-MDR. La tabla mostrada en la Figura 16.3 también se utiliza para evaluar si se tiene como objetivo analizar a los grupos de riesgo más relevantes de TB-MDR viendo el tamaño del grupo objetivo y el porcentaje con TB-MDR confirmada. Por ejemplo, si el porcentaje de TB-MDR es bajo (menos de 15%), muchos de ellos con una prueba rápida positiva para R pueden ser falsos positivos.

Una tabla similar puede también ser creada para mostrar el porcentaje de casos de TB-MDR con TB-XDR, dividiendo el número de casos de TB-XDR (entre los casos de TB-MDR) entre el número de casos de TB-MDR con estos resultados de DSL, multiplicado por 100.

### Porcentaje de sospechosos de tuberculosis multidrogorresistente que muestran resistencia a drogas de primera línea y tuberculosis multidrogorresistente (calculado anualmente)

La tabla mostrada en la Figura 16.4 se desarrolla a partir del registro de sospechosos de TB-MDR por fecha de registro como casos de TB. Muestra los mismos datos de la tabla previa (% de MDR; Figura 16.3) pero contiene información sobre la PS de más medicamentos. Usualmente se formula una vez al año. Los PNT deben monitorear el nivel de resistencia a los medicamentos claves en grupos de pacientes diferentes para establecer tendencias y evaluar si los regímenes recomendados (prescritos antes de que los resultados de la PS estén disponibles) son adecuados. Esta tabla es similar a la tabla estándar de la OMS para estudios de resistencia a medicamentos. Mientras menor sea el porcentaje de pacientes con resultados de la PS, menor será la representatividad de las estadísticas.

Esta tabla (Figura 16.4) puede también utilizarse para hacer evaluaciones separadas de cada uno de los tres grupos: nuevos, previamente tratados con DPL y previamente tratados con DSL. El número de casos polirresistentes puede también incluirse en la tabla.

	2009		2010		2011		2012	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Todos los casos de TB registrados (frotis+)								
Todos con resultado rápido de R/H (% de todos los registrados)								
Todos con cultivo (% de todos los registrados)								
Todos con resultados de PS (% de todos los registrados)								
Todos los resistentes a R (% de todos con resultados de la PS)								
Todos los resistentes a H (% de todos con resultados de la PS)								
Todos los resistentes a E (% de todos con resultados de la PS)								
Todos los resistentes a S (% de todos con resultados de la PS)								
Todos los resistentes a R y H (TB-MDR) (% de todos con resultados de la PS)								

**Figura 16.4** Tabla para registrar los patrones de la PS (datos nacionales, todo el año; datos del registro de sospechosos de TB-MDR; incluye casos nuevos y casos previamente tratados con DPL y previamente tratados con DSL).

	2009		2010		2011		2012	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Todos los casos de la TB-MDR								
Casos de TB-MDR con resultados de PS para DSL								
Resistencia a etambutol								
Resistencia a estreptomycin								
Resistencia a ofloxacina								
Resistencia a kanamicina								
Resistencia a amikacina								
Resistencia a capreomicina								
Resistencia a todos los inyectables disponibles								
Resistencia a ofloxacina y cualquier inyectable (TB-XDR)								
Resistencia a ofloxacina y todos los inyectables								

**Figura 16.5** Tabla para registrar los patrones de la PS (datos nacionales, todo el año; datos tomados del registro de sospechosos de TB-MDR).

## Porcentaje de casos de tuberculosis multidrogorresistente que tiene resistencia a drogas de segunda línea

La tabla mostrada en la Figura 16.5 también se desarrolla a partir del registro de sospechosos de TB-MDR por fecha de registro como casos de TB. Además de toda la información presentada en las tablas anteriores, esta tabla contiene información sobre la PS para casos de TB-MDR confirmada. Esta tabla se formula una vez al año. Para pacientes con TB-MDR, es importante conocer el nivel de resistencia a las FQ e inyectables, especialmente porque hay una demora prolongada en la obtención de los resultados de la PS para estos medicamentos (hasta que las pruebas rápidas de resistencia a DSL estén disponibles de manera rutinaria). Esta información tiene implicancias en lo concerniente a si el régimen de 9-12 meses recomendado por La Unión puede ser usado o si se pueden requerir medicamentos adicionales. Nuevamente, mientras menor sea el porcentaje de pacientes en los grupos con resultados de la PS, menor será la representatividad. Los casos nuevos usualmente se limitan a unos pocos contactos cercanos de casos de TB-MDR confirmada, y se requiere de estudios adicionales para proporcionar datos representativos.

Esta tabla (Figura 16.5) puede también dividirse en tres grupos de pacientes: nuevos, previamente tratados con DPL y previamente tratados con DSL.

## Número de casos de tuberculosis multidrogorresistente que son registrados

La tabla mostrada en la Figura 16.6 se formula a partir del Informe Trimestral de Detección de Casos de TB-MDR e Inicio del Tratamiento (Anexo, Formulario 5). Los casos de TB-MDR registrados se tabulan e ingresan por categoría: Grupo I, casos de TB. Nuevos; Grupo II, previamente tratados solo con DPL; o Grupo III, previamente registrados con TB-MDR pero registrados nuevamente debido a recaída, fracaso o abandono con tratamiento de TB-MDR. El grupo IV contiene pacientes con TB-MDR confirmada que, al momento de la evaluación, están con vida con TB-MDR confirmada pero no se encuentran en tratamiento y no están incluidos en los grupos I-III.

La tabulación por distrito y provincia (para el último trimestre, con las categorías de pacientes mencionadas en las columnas) muestra el número de casos de TB-MDR registrados, pero también requiere tomar en consideración la cobertura de la PS en los grupos de riesgo de TB-MDR para identificar las áreas con una mayor proporción o número absoluto de casos de TB-MDR. El número de casos de TB-MDR generalmente se incrementa de manera rápida en tanto las instalaciones de diagnóstico y tratamiento se amplían, mientras que las tendencias reales pueden solo evaluarse una vez que una alta proporción de sospechosos de TB-MDR se someten a la PS.

Grupo de pacientes	2010	2011	2012-1t	2012-2t	2012-3t	2012-4t
Grupo I: TB por primera vez						
Grupo II: Tratados previamente con DPL						
Recaída						
Después de abandono						
Fracaso del primer tratamiento						
Fracaso del retratamiento						
Conversiones tardías (frotis+ a los 3–4 meses)						
Transferencia						
Otros						
Grupo III: Nuevo registro de pacientes previamente registrados como tratados con DSL						
Grupo IV: Pacientes con TB-MDR confirmada que están vivos pero no están recibiendo el tratamiento (y no están incluidos en los Grupos I–III)						

**Figura 16.6** Tabla para registrar el número de pacientes registrado con TB-MDR/TB-XDR confirmada en el registro de TB-MDR por trimestre (por fecha de registro de la TB-MDR).

El número de “otros” casos (incluyendo “crónicos”) usualmente disminuye de manera rápida al ser analizados y tratados de manera adecuada, mientras que el número de casos de TB-MDR entre los casos nuevos y de retratamiento serán más estables, dependiendo de cómo trabaja el PNT para reducir el número de casos de retratamiento. Un incremento en el tiempo en el grupo de TB-MDR que no está en tratamiento es una señal de advertencia muy seria de que la situación se está deteriorando, con un número creciente de fuentes de infección en la comunidad.

**Registro de cuántos de aquellos que iniciaron el tratamiento para tuberculosis multidrogorresistente confirmada fueron curados, completaron el tratamiento, fracasaron, se perdieron en el seguimiento, murieron o fueron transferidos**

La tabla mostrada en la Figura 16.7 se basa en el registro de TB-MDR e incluye los datos tabulados a partir del Informe Trimestral de Resultados Interinos y Finales del Tratamiento de la TB-MDR en Casos de TB-MDR Confirmados Que Iniciaron el Tratamiento Entre 12-15 Meses Antes (Anexo, Formulario 6). Su objetivo es proporcionar resultados actualizados del tratamiento que pueden requerir una intervención rápida de mejora tan pronto como sea posible, especialmente en las tasas de fracaso, muertes y abandonos. La evaluación incluye el análisis de co-

hortes, lo que significa que los pacientes se dividen en grupos de acuerdo con la fecha de inicio del tratamiento, agrupados de acuerdo con periodos de 3 meses o años. La evaluación se tabula cada 3 meses para conocer el estado de todos los pacientes agrupados por el trimestre en que se inició el tratamiento. Esta evaluación es del estado en un número específico de meses después del inicio del tratamiento (es decir, 3, 6, 9, 12, 15, etc.). Los pacientes deben ser evaluados nuevamente 3 meses después y la información nueva debe ser tabulada. Puesto que típicamente toma 2-3 meses recibir los resultados de las pruebas de cultivo, un trimestre adicional se añade para permitir la recepción de los resultados del cultivo.

En la fila superior de la columna 1 en la tabla (Figura 16.7), ingrese el primer trimestre en el que se proporcionó el tratamiento de TB-MDR y después haga una lista de los trimestres sucesivos en las filas hacia abajo hasta el trimestre completado más reciente. Los pacientes que se encuentran en la última fila han iniciado el tratamiento 0-3 meses antes. Esta cohorte no puede ser evaluada todavía (aparte del número de pacientes que iniciaron) porque el último paciente de la cohorte recién ha empezado, de manera que el estado se ingresa en '0' meses (columna 2). Este es también el caso del trimestre anterior (tratamiento iniciado 3-6 meses antes) porque los resultados de los cultivos todavía no están disponibles. Para pacientes que iniciaron 6-9 meses antes, la evaluación del estado a los 3 meses debe estar disponible. Para pacientes que iniciaron 9-12 meses antes, la evaluación del estado a los 6 meses puede estar disponible. Para pacientes que iniciaron 12-15 meses antes, la evaluación del estado a los 9 meses está disponible. Para pacientes que iniciaron 15-18 meses antes, el estado puede ser evaluado a los 12 meses, que es la duración típica para la mayoría de pacientes, de manera que este será probablemente el resultado final para la mayoría de pacientes. Esta información se incluiría entonces en el Formulario 6. Por ejemplo, si la evaluación se completa el 1 de abril de 2012, el inicio del tratamiento 12-15 meses antes sería el primer trimestre (enero-marzo) de 2011. Añadiendo una demora adicional de 3 meses para los resultados del cultivo, una evaluación de 12 meses puede llevarse a cabo para el cuarto trimestre (octubre-diciembre) de 2010.

Sin embargo, aquellos que iniciaron el tratamiento antes deben también ser incluidos en el formulario en caso de que los pacientes hayan sido sometidos a un tratamiento prolongado (y, por ende, todavía no tienen un resultado final) y para facilitar la evaluación de los cambios en el tiempo: aquellos que iniciaron 18-21 meses antes son evaluados a los 15 meses, aquellos que iniciaron 21-24 meses antes a los 18 meses, aquellos que iniciaron 24-27 meses antes a los 21 meses y aquellos que iniciaron 27-30 meses antes a los 24 meses. Si todos los cuatro trimestres de un año tienen tratamiento terminado, los datos pueden combinarse en una fila para todo el año.



Cada uno de los pacientes con TB-MDR confirmada con una fecha de inicio del tratamiento de la TB-MDR debe entonces ser marcado en el formulario. La fecha de inicio del tratamiento determina para qué trimestre, y por ende con qué fila, el paciente debe ser evaluado. Si el paciente ya tiene un resultado del tratamiento, este debe ser ingresado en el formulario. La ausencia de resultado del tratamiento significa que el paciente está todavía recibiendo tratamiento. Busque los resultados del frotis y cultivo (negativo, positivo, sin resultado) en el último seguimiento trimestral, tal como se calcula líneas arriba.

Los resultados interinos antes de los 12 meses son especialmente útiles si el rendimiento no es aceptable (usualmente altas tasas de fracaso, muerte o abandono). En dichos casos, se puede requerir hacer cambios en las intervenciones para mejorar los resultados, y es probable que el PNT quiera documentar los cambios tan pronto como sea posible. Se requiere de resultados después de 12 meses para ajustar los resultados de “tratamiento completo” a “curado”, lo que proporciona tiempo para que los resultados del cultivo lleguen. La Figura 16.8 muestra ejemplos de evaluación para trimestres diferentes. El registro de TB-MDR contiene pacientes ingresados por fecha de registro, usualmente poco después del diagnóstico de TB-MDR. Las fechas de inicio del tratamiento pueden no seguir la misma secuencia porque las demoras pueden variar. Por lo tanto, completar esta tabla incluyendo a todos los pacientes en el registro puede ser un gran desafío, pues pueden ser registrados bajo diferentes trimestres de inicio del tratamiento.

Una de las ventajas de los sistemas computarizados es que la secuencia de pacientes puede ser alterada de manera que pueden ser ordenados por fecha de inicio del tratamiento, lo que facilita la culminación de la tabla (o genera la tabla de manera automática). Este formulario se actualiza trimestralmente, pero para los trimestres en los que solo unos cuantos pacientes están todavía en tratamiento, sus nombres (o identificadores únicos) pueden ser anotados en el formulario y solo a estos pacientes se les hará seguimiento en el siguiente trimestre.

El porcentaje de casos que fracasan, mueren y abandonan debe ser calculado para cada trimestre/año y agregarse a la sección derecha de la tabla. Para cohortes donde todos los pacientes deben haber culminado el tratamiento, la tasa de éxito debe ser calculada. Las razones de las altas tasas de fracasos incluyen regímenes inadecuados, medicamentos de baja calidad y tratamiento sin observación directa. Las causas de las altas tasas de muerte incluyen un inicio tardío del tratamiento, infección con VIH y enfermedad concomitante. Las altas tasas de abandono pueden deberse a hospitalizaciones prolongadas, especialmente si son lejos del hogar, largas distancias para recibir el tratamiento directamente observado (TDO) diario y manejo insatisfactorio de las reacciones adversas. Las razones de las altas tasas de transferencia incluyen la inadecuada coordinación con otros distritos/provincias. Las versiones separadas de la tabla mostrada en la Figura 16.8 pueden crearse para casos nuevos, casos previamente tratados con DPL y casos previamente tratados con DSL.

Fecha de inicio del tratamiento de TB-MDR	Tiempo desde que el último paciente del trimestre inició el tratamiento de la TB-MDR	Estado evaluado después de un número de meses (incluyendo una demora de 3 meses para el resultado del cultivo)
4° trimestre (octubre, noviembre, diciembre) 2010	15 meses	12 meses = final
1er trimestre (enero, febrero, marzo) 2011	12 meses	9 meses
2° trimestre (abril, mayo, junio) 2011	9 meses	6 meses
3er trimestre (julio, agosto, septiembre) 2011	6 meses	3 meses
4° trimestre (octubre, noviembre, diciembre) 2011	3 meses	0 meses
1er trimestre (enero, febrero, marzo) 2012	0 meses	0 meses

**Figura 16.8** Tabla de muestra que exhibe los pacientes mencionados por el trimestre durante el cual iniciaron el tratamiento de TB-MDR, meses desde que el último paciente del trimestre inició el tratamiento y estado evaluado después de un número específico de meses (ejemplo de evaluación de 1 de abril de 2012).

### Demoras entre la identificación como paciente con tuberculosis multidrogorresistente confirmada y el inicio del tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente

El desfase temporal entre la identificación como sospechosos de TB-MDR y el inicio del tratamiento de la TB-MDR en casos con TB-MDR confirmados se obtiene a partir del registro de TB-MDR, y el tiempo de inicio del tratamiento se calcula para cada trimestre (Figura 16.9). Los PNT deben definir la duración aceptable de la demora (dentro de un rango) y la proporción de casos definidos como aceptables debe ser ingresada. Las razones de no iniciar el tratamiento (todavía) incluyen que el paciente murió o desapareció antes de iniciar el tratamiento, que los medicamentos no estaban disponibles, que el patrón de resistencia era considerado intratable, que el paciente se rehusó a recibir el tratamiento y que no había camas disponibles en el hospital.

Una tabla similar podría hacerse para evaluar la demora desde la identificación como sospechosos de TB-MDR hasta la confirmación como paciente con TB-MDR. Las posibles razones de una demora inaceptable incluirían la falta de recolección oportuna del esputo para la PS, demora en el transporte del esputo al laboratorio, resultados inaceptablemente lentos del laboratorio y retraso en el registro de resultados.



## Referencias

- Ait-Khaled N, Alarcon E, Armengol R, Bissell K, Boillot F, Caminero JA, et al. Management of tuberculosis. A guide to the essentials of good practice. 6th ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2010.
- Chiang C-Y, Van Deun A, Trebucq A, Haldal E, Caminero JA, Ait-Khaled N. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: definition of the outcome 'failure'. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 4–5.
- Rieder HL, Van Deun A, Kam KM, et al. Priorities for tuberculosis bacteriology services in low-income countries. 2nd ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2007.
- Stop TB Department, World Health Organization. Revised TB recording and reporting forms and registers—version 2006. WHO/HTM/TB/2006.373. Geneva, Switzerland: WHO, 2006.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- World Health Organization. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) indicators. A minimum set of indicators for the programmatic management of MDR-TB in national tuberculosis control programmes. WHO/HTM/TB/2010.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.

# Manejo de los medicamentos de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis

Cécile Macé, Christophe Perrin

- 
- Introducción
  - Selección de medicamentos para tratar a pacientes con TB-DR
  - Cuantificación
  - Aprovechamiento de medicamentos para TB-DR
  - Aseguramiento de la calidad de medicamentos comprados para TB-DR
  - Precios de los medicamentos para TB-DR
  - Importación de los medicamentos para TB-DR
  - Almacenamiento y distribución dentro del país
  - Uso racional
- 

*Este capítulo proporciona una orientación sobre el aprovisionamiento y manejo de medicamentos antituberculosis de segunda línea o medicamentos para tuberculosis drogorresistente (TB-DR) con el objetivo de garantizar la disponibilidad continua para el tratamiento de pacientes con TB-DR. El propósito del manejo de medicamentos es garantizar la disponibilidad de medicamentos de calidad asegurada necesarios para lograr los objetivos del tratamiento médico. El manejo adecuado de los medicamentos está sujeto a las regulaciones internacionales y nacionales y requiere*

*de una adaptación continua a las necesidades de los pacientes (por ejemplo, cambios en los perfiles epidemiológicos y resistencias a medicamentos individuales), así como a las restricciones específicas del mercado farmacéutico para TB-DR. Se brinda orientación a países en lo referente a la selección, cuantificación y aprovisionamiento de estos medicamentos, incluyendo el aseguramiento de la calidad, la información de precios, los procedimientos de importación, el almacenamiento, la distribución y su uso racional para la TB-DR.*

## Introducción

Al igual que con cualquier otro medicamento, el ciclo de manejo de los medicamentos para la TB-DR incluye la selección de medicamentos, la cuantificación de la necesidad, el manejo de los procesos de aprovisionamiento, incluyendo el aseguramiento de la calidad de los medicamentos comprados, el almacenamiento y la distribución a los centros de tratamiento, y el uso racional de los medicamentos. El mercado mundial de hoy para los medicamentos para la TB-DR es complejo debido a la limitada disponibilidad y al alto costo de las fuentes con calidad asegurada, demoras prolongadas en las entregas de los fabricantes y, algunas veces, insuficiente capacidad de producción. Estos factores deben ser tomados en consideración por los programas nacionales de tuberculosis (PNT) cuando planifican las intervenciones y, particularmente, sus necesidades de medicamentos para la TB-DR.

## Selección de medicamentos para tratar a pacientes con tuberculosis drogoresistente

La lista de los medicamentos para tratar a pacientes con TB-DR en un país debe definirse sobre la base de los lineamientos nacionales de tratamiento basado en la evidencia cuando dichos lineamientos existan y, si no existen, pueden ser seleccionados de acuerdo con las recomendaciones internacionales. En países que utilizan regímenes estándares, la lista de medicamentos se define fácilmente. En contextos donde se usan regímenes individualizados, la lista de medicamentos será más exhaustiva pero debe ser lo más estandarizada posible.

Los medicamentos actualmente utilizados para tratar la TB-DR se clasifican en cinco grupos (Tabla 9.1):

- Grupo 1: Medicamentos antituberculosis orales de primera línea: isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida
- Grupo 2: Fluoroquinolonas: ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina
- Grupo 3: Medicamentos antituberculosis inyectables: estreptomina, kanamicina, amikacina, capreomicina
- Grupo 4: Medicamentos antituberculosis de segunda línea menos efectivos: etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona, ácido paraaminosalicílico (ácido o sal)
- Grupo 5: Medicamentos menos efectivos o medicamentos para los cuales la información clínica es escasa: clofazimina, amoxicilina con clavulanato, linezolid, imipenem, claritromicina, altas dosis de isoniacida, tioacetazona

Una vez que la lista de medicamentos a ser usados ha sido definida, es importante incluirlos en la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales (LNME). Esto es vital para estandarizar el tratamiento de la TB-DR a nivel país, lo que facilita la importación de medicamentos al país (los medicamentos esenciales están exentos de impuestos o tienen impuestos de importación más bajos en muchos países) y alienta a los fabricantes a registrar y comercializar sus productos en países específicos. La LNME de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para adultos y niños podría ser usada por los PNT como ejemplo para respaldar la introducción de estos productos en sus LNME.

## Cuantificación

La cuantificación de la necesidad de medicamentos para la TB-DR es un ejercicio difícil, particularmente cuando se usan regímenes individualizados. La mejor manera de cuantificar las necesidades de medicamentos para el tratamiento de la TB-DR es el enfoque basado en la morbilidad. Esto significa usar los regímenes recomendados (considerando la dosis recomendada para cada medicamento) y el número de pacientes a ser tratados con cada régimen por un determinado periodo de tiempo. Dichos ejercicios de cuantificación deben tomar en cuenta:

- La vida útil de los medicamentos comprados (para definir la periodicidad de las órdenes, es decir, el periodo de tiempo entre dos órdenes consecutivos)
- Plazo de entrega del proveedor (es decir, el periodo de tiempo entre la colocación de una orden y la recepción de los productos ordenados)
- Tamaño estimado de las existencias en reserva requeridas para lidiar con situaciones imprevistas (demora en la entrega o incremento inesperado del consume debido a un incremento en la tasa de enfermedad) y evitar situaciones de desabastecimiento
- Nivel de existencias disponibles (o inventario) cuando el proceso de cuantificación se completa

Dado que la vida útil de algunos medicamentos para TB-DR es 24 meses y que comúnmente se entregan con una vida útil restante de 75%-80% (cerca de 18 meses), es altamente recomendado que los medicamentos necesarios sean ordenados para 12 meses a la vez pero suministrados en dos entregas parciales en intervalos de 6 meses. Esto permitirá que cada vez se entreguen productos frescos y garantice, a su vez, el aprovisionamiento por como mínimo 12 meses. Los niveles de existencias en reserva a niveles nacional y periférico deben también tomarse en cuenta para evitar la pérdida de productos debido a su vencimiento.

### **Aprovisionamiento de medicamentos para tuberculosis drogorresistente**

Los PNT tienen actualmente dos opciones para abastecer los medicamentos para el tratamiento de la TB-DR: 1) comprar directamente de los fabricantes/mayoristas (por sí solos o con apoyo de los centros nacionales de aprovisionamiento) usando sus propios procedimientos de aprovisionamiento, o 2) comprar a través del Servicio Mundial de Medicamentos (GDF, por sus siglas en inglés) de la Alianza Alto a la TB. Para países que prefieren comprar por sí solos, las oficinas de aprovisionamiento deben tener en cuenta que la compra de pequeñas cantidades directamente de los fabricantes en el contexto del mercado actual puede representar un desafío significativo considerando que la disponibilidad de productos de calidad asegurada es limitada y que la capacidad de producción para algunos productos no concuerda con la demanda actual.

Las ventajas de las compras a través del GDF incluyen: 1) el acceso a medicamentos de calidad asegurada que cumplen con las normas y estándares internacionales; 2) los beneficios de acuerdos de largo plazo firmados por el GDF, con precios establecidos a través de un proceso de licitación basado en volúmenes totales estimados anuales; y 3) el acceso a una reserva para órdenes de emergencia a nivel del agente de aprovisionamiento del GDF. Las posibles dificultades de usar el GDF incluyen el requerimiento de prepagar todo antes de que el GDF confirme las órdenes y las posibles demoras en la entrega debido a que el número pequeño de fuentes aprobadas requiere de una planificación avanzada significativa.

## Aseguramiento de la calidad de los medicamentos comprados para tuberculosis drogorresistente

Los medicamentos para el tratamiento de la TB-DR son críticos para garantizar la atención médica adecuada. Es, por ende, de suma importancia garantizar el uso de medicamentos de calidad. A nivel de país, esto es normalmente la responsabilidad de las autoridades regulatorias farmacéuticas nacionales encargadas de garantizar la calidad, eficacia y seguridad de los productos producidos, vendidos y/o distribuidos en el país. Desafortunadamente, de acuerdo con un estudio de la OMS, menos de 1/3 de los países en desarrollo tienen un sistema regulatorio nacional efectivo para los medicamentos. Estas autoridades tienen, por lo general, una capacidad y recursos limitados (por ejemplo, países de bajos ingresos). Los compradores en estos países deben entonces reforzar sus sistemas de aprovisionamiento para garantizar la calidad de los productos suministrados bajo sus auspicios y evitar la compra de medicamentos subestándares.

Actualmente existe un número de iniciativas y documentos para ayudar a los compradores del tratamiento de la TB a identificar los medicamentos de calidad asegurada:

- La lista de los medicamentos precalificados de la OMS, que se actualiza regularmente y puede encontrarse en <http://apps.who.int/prequal/>
- La lista de medicamentos aprobados para el aprovisionamiento con las subvenciones del Fondo Mundial (productos aprobados por las estrictas autoridades regulatorias, precalificados por la OMS y temporalmente aprobados para el aprovisionamiento sobre la base del análisis de riesgo/beneficio realizado por un Panel de Revisión por Expertos (PRE; disponible en [http://www.theglobalfund.org/en/procurement/quality/pharmaceutical/#A\\_B](http://www.theglobalfund.org/en/procurement/quality/pharmaceutical/#A_B))
- La lista de productos aprobados para el aprovisionamiento del GDF sobre la base de la evaluación realizada por el PRE en nombre del GDF y el Fondo Mundial (disponible en <http://www.stoptb.org>)

Los productos no mencionados en ninguno de estos documentos deben ser cuidadosamente evaluados de acuerdo con los estándares de la OMS. Estos medicamentos pueden haber sido rechazados luego de la evaluación a través de uno de estos sistemas de aseguramiento de la calidad o pueden requerir ser todavía evaluados.

## Precios de los medicamentos para tuberculosis drogorresistente

Cierta información de dominio público sobre los precios de los medicamentos para TB-DR también está disponible. Esta información podría ser útil para que los países garanticen que los precios que obtengan a través de su sistema nacional de aprovisionamiento sean aceptables. Los países pueden en ocasiones verse tentados a permitir productos de menor costo, pero deben siempre garantizar la

comparación de precios entre productos de similar nivel en términos de aseguramiento de la calidad. La información de precios en fuentes de calidad asegurada pueden encontrarse en:

- El Catálogo de Productos de GDF ([http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs\\_available.asp](http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp))
- “DR-TB Drugs under the Microscope” (Medicamentos para TB-DR bajo el Microscopio), un documento publicado en conjunto por Médicos Sin Fronteras y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión; disponible en [http://www.msfacecess.org/sites/default/files/MSF\\_assets/TB/Docs/TB\\_report\\_UndertheMicro\\_ENG\\_2011.pdf](http://www.msfacecess.org/sites/default/files/MSF_assets/TB/Docs/TB_report_UndertheMicro_ENG_2011.pdf)).

### **Importación de medicamentos para tuberculosis drogorresistente**

En la mayoría de países, la importación de medicamentos requiere que los productos sean registrados en el país de donde son importados. El registro es responsabilidad del fabricante/proveedor. Sin embargo, en muchos países, por interés de salud pública, es posible obtener una autorización de importación especial por parte de las autoridades regulatorias farmacéuticas nacionales. Es aconsejable obtener estas autorizaciones antes de que los medicamentos sean embarcados hacia el país para evitar las demoras en el despacho aduanero. Si esto no se hace, existe un alto riesgo de demora a nivel de aduanas con condiciones de almacenamiento inapropiadas que posiblemente impacten en la calidad de los productos. Cuando se requiere un registro para importar los medicamentos para TB-DR, la autoridad regulatoria debe considerar la posibilidad de un monitoreo rápido del registro de productos que ya han sido aprobados por las estrictas autoridades regulatorias o precalificados por la OMS.

### **Almacenamiento y distribución dentro del país**

Para preservar la calidad de los medicamentos recibidos en el país, todos ellos deben ser almacenados en instalaciones secas y bien ventiladas que ofrecen protección de la luz directa del sol y del polvo. Las temperaturas deben mantenerse normalmente entre 15°C y 25°C. Aunque los fabricantes pueden indicar en el empaque secundario y el folleto que algunos medicamentos requieren condiciones de almacenamiento específicas para mantener la calidad, seguridad y eficacia durante toda la vida útil (véase la guía PASER® de “Buenas Prácticas de Almacenamiento”). Se debe también implementar un sistema de distribución para garantizar la disponibilidad continua de los medicamentos a nivel del sitio. La distribución debe basarse en informes trimestrales proporcionados por el nivel periférico, que especifican los regímenes usados, el número de pacientes que ya se encuentran en tratamiento, el número de pacientes que se espera que se inscriban en el siguiente trimestre y el inventario disponible al momento del informe. Las disposiciones de transporte deben ser aseguradas para garantizar que la calidad de los productos se afiance a lo largo del canal de distribución.

## Uso racional

Los productos para TB-DR deben ser usados con cautela y bajo un monitoreo cercano del paciente por los clínicos, considerando la toxicidad de algunos de estos productos. Se debe implementar medidas para evitar el mal uso de estos productos y, por ende, evitar la pérdida de sensibilidad a los medicamentos para TB-DR y la producción de cepas que serán extremadamente difíciles de curar con los medicamentos actualmente disponibles. El uso de las fluoroquinolonas, por ejemplo, debe restringirse al tratamiento de la TB-DR. La información sobre los medicamentos y sus efectos secundarios debe estar disponible para los clínicos que tratan a los pacientes con TB-DR, junto con la capacitación sobre las prescripciones de regímenes apropiados que incluyen estos medicamentos. Las hojas de información de medicamentos están disponibles a partir de la OMS. Los medicamentos para lidiar con los efectos secundarios deben también estar disponibles dentro del país, mientras los medicamentos para TB-DR llegan a estar disponibles.

## Referencias

- Barber SL, Smid M, Hennig C, Huang B, Arifaj D. Multidrug-resistant tuberculosis and quality-assured medicines [Correspondence]. *Lancet* 2009; 374: 292.
- Camirero JA, Sotgiu G, Zumla A, Battista Migliori G. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2010; 10: 621–629.
- The Global Fund. Information note: Management of multi-drug resistant tuberculosis. April 2011. Available at <http://www.who.int/tb/dots/mdr.pdf>
- Management Sciences for Health. MDS-3: Managing access to medicines and health technologies. Arlington, VA, USA: Management Sciences for Health, 2012. Available at <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19630en/s19630en.pdf>
- Médecins Sans Frontières, The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. DR-TB drugs under the microscope. Sources and prices for drug-resistant tuberculosis medicines. Geneva, Switzerland: MSF, 2011. Available at [http://www.msfastcess.org/sites/default/files/MSF\\_assets/TB/Docs/TB\\_report\\_Under-theMicro\\_ENG\\_2011.pdf](http://www.msfastcess.org/sites/default/files/MSF_assets/TB/Docs/TB_report_Under-theMicro_ENG_2011.pdf)
- Stop TB Partnership, World Health Organization. Procurement manual for MDR-TB projects under the Green Light Committee mechanism. Geneva, Switzerland: WHO, 2008. Available at [http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO\\_HTM\\_STB\\_2008.51.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_HTM_STB_2008.51.pdf)
- World Health Organization. Guide to good storage practices for pharmaceuticals. WHO technical report series, No. 908, Annex 9. Geneva, Switzerland: WHO, 2003. Available at [http://apps.who.int/prequal/info\\_general/documents/TRS908/WHO\\_TRS\\_908-Annex9.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS908/WHO_TRS_908-Annex9.pdf)

World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.

World Health Organization. Model list of essential medicines. Available at <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

World Health Assembly. Prevention and control of multi-drug resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. WHA 62.15, Agenda item 12.9. Sixty-Second World Health Assembly, Geneva, Switzerland, 18–22 May 2009. Available at [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/A62/A62\\_R15-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_R15-en.pdf)

World Health Organization. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015.

WHO Progress Report. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.



# Anexos

Formulario 1	Formulario de Solicitud y Presentación de Informes para Cultivo de TB y Prueba de Sensibilidad a Medicamentos
Formulario 2	Tarjeta de Tratamiento de TB-MDR
Formulario 3	Registro de la TB-MDR
Formulario 4	Informe Trimestral de Cobertura de la PS en Grupos de Riesgo de TB-MDR
Formulario 5	Informe Trimestral sobre la Detección de Casos de TB-MDR e Inicio del Tratamiento
Formulario 6	Informe Trimestral de Resultados Interinos y Finales del Tratamiento de TB-MDR en Casos de TB-MDR Confirmados Que Iniciaron el Tratamiento Entre 12-15 Meses Antes



**Formulario de Solicitud y Presentación de Informes para Cultivo de TB y Prueba de Sensibilidad a Medicamentos**

Identificación del Paciente (ID)

Registro de TB No.: \_\_\_\_\_ Fecha de registro de TB: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_ Registro de MDR No.: \_\_\_\_\_

Apellido y nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Edad (años): \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Paellón / Departamento: \_\_\_\_\_ Dirección: \_\_\_\_\_

\*Estado de VIH: Pos / Neg / Desconocido \_\_\_\_\_

**Tipo de enfermedad de TB e historia del tratamiento**

Localización:

- Pulmonar
- Extrapulmonar (especificar): \_\_\_\_\_

- Categoría:  Nuevo  Regreso después de abandono.
- Recaída  Conversión tardía.
- Fracaso  Caso "crónico".
- Otros

- Último tratamiento previo:  Primero  Retratamiento
- Primer tratamiento de MDR (medicamentos de segunda línea)
  - Otros

- Contacto de MDR:  Sí  No  Desconocido
- Actualmente en tratamiento: No / Sí Tipo: Primero / Retratamiento / Primer tratamiento de MDR / Otros
- Desde la fecha: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

**Origen de la solicitud**

ID de la región: \_\_\_\_\_ ID del distrito: \_\_\_\_\_ ID del laboratorio local: \_\_\_\_\_

Fecha en la que el espécimen fue recolectado: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_ ID del espécimen No.: \_\_\_\_\_

Laboratorio local: Resultado del frotis: 1° \_\_\_\_\_ 2° \_\_\_\_\_ espécimen

- Técnica de microscopía utilizada:  Ziehl-Neelsen  Frotis directo
- Fluorescencia  Frotis concentrado

**Solicitud de análisis en el laboratorio de referencia**

- Razón:  Diagnóstico  Esputó  Otros (especificar): \_\_\_\_\_
- Seguimiento a los \_\_\_\_\_ meses durante el tratamiento  Esputó conservado en, tipo \_\_\_\_\_

Pruebas requeridas:  Microscopía (tipo \_\_\_\_\_)  Cultivo  PS (primera / segunda línea)  Prueba rápida

Persona que solicita el examen: Nombre: \_\_\_\_\_ Cargo: \_\_\_\_\_

\* Información que puede ser divulgada opcionalmente ID = Número o código de identificación

**Resultados del laboratorio de referencia**

Fecha de recepción en el Laboratorio de Referencia \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_ ID del espécimen de laboratorio: \_\_\_\_\_

Examen microscópico: previamente reportado en fecha \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

ID #	Neg	1-9	1+	2+	3+

- Ziehl-Neelsen  Tinción fría  Fluorescencia
- Frotis directo  Frotis concentrado

Resultado del cultivo: previamente reportado en fecha \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_  Se hará seguimiento

ID #	Contaminado	Neg	Micobacteria no tuberculosa (especie)	Complejo de Mycobacterium tuberculosis			
				1-9 colonias conteo real	10-100 col 1+	>100-200 col 2+	>200 col 3+

Resultados de la prueba de sensibilidad a medicamentos de M. tuberculosis:  Se hará seguimiento

- Fenotípico  Genotípico  Método \_\_\_\_\_

ID #	S = sensible; R = resistente; C = contaminado; ND = no hecho						
g/ml	INH	Rifampicina	Etambutol	Estreptomina	Pirazinamida	Ofloxacina	Kanamicina
Resultado							

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_



# Tarjeta de Tratamiento de TB-MDR ( página 1 de 4 )

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha de registro de MDR: \_\_\_\_\_  
 Número de registro de TB distrital: \_\_\_\_\_ Ciudad / Distrito \_\_\_\_\_  
 Fecha de registro de TB distrital: \_\_\_\_\_ Unidad de tratamiento: \_\_\_\_\_  
 Dirección: \_\_\_\_\_  
 Teléfono: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: M/F  
 Nombre, dirección y número de teléfono del colaborador del tratamiento: \_\_\_\_\_

A inicio del tratamiento de MDR: Confirmado o Sospechoso: C/S  
 ¿Medicamentos de segunda línea usados previamente por más de un mes? Sí / No  
 Si la respuesta es sí, especifique: \_\_\_\_\_

## Episodios de tratamiento previo de TB

Fecha de inicio (año si no se conoce)	Régimen	Resultado

Categoría del paciente	Marque una
I. Nuevos	
II. Tratamiento previo con DPL	
Recalda	
Después del abandono	
Después del fracaso	
Conversión tardía	
Transferencia	
Caso "crónico"	
Otros	
Especifique: _____	
II. Tratamiento previo de la TB-MDR	

	Información de VIH	
	Fecha	Resultado (P,N,I,R,A)
Prueba de VIH		
Inicio del TAR		
Inicio del CPT		

## Pruebas de seguimiento durante el tratamiento - A ser adaptado de acuerdo con el régimen

	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M21	M33
Fecha														
Audiograma														
Peso														
Creatinina														
Potasio														
TSH														
Transmisas glutámico-pirúvica sérica (SGPT por sus siglas en inglés)														
Transmisas glutámico-oxalacética sérica (SGOT por sus siglas en inglés)														
Glucosa en sangre														
Embarazo (P/N/A)														
Rayos X de tórax (S/I/No)														

Resultado de VIH: P = positivo; N = negativo; I = indeterminado; ND = no realizado \*\* Otros = todos los otros no tratados previamente con medicamentos de segunda línea \*\*\* Estos pacientes deben subdividirse de acuerdo con los resultados del tratamiento previo de MDR (MDR-R, MDR-D, MDR-F, MDR-T, MDR-O)

## Tarjeta de Tratamiento de TB-MDR ( página 2 de 4 )

Mes de tratamiento	Microscopía de frotis de esputo	
	Fecha*	Resultados
Previo**		
0		
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
21		
24		

Mes de tratamiento	Cultivo	
	Fecha*	Resultados
Previo**		
0		
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
21		
24		

Notas

Método de anotación para registrar frotis

No realizado	No realizado
No BAAR	Neg (N)
1-9 BAAR en 100 campos	Escaso (R)
10-99 BAAR en 100 campos	+ (1)
1-10 BAAR por campo	++ (2)
>10 BAAR por campo	+++ (3)

Método de anotación para registrar cultivos

No realizado	No realizado
Sin crecimiento	Neg (N)
Contaminado	(C)
<10 colonias	No. de colonias
10-100 colonias	+ (1)
>100 colonias	++ (2)
Crecimiento innumerable o confluyente	+++ (3)

\* Todas las fechas en ambas tablas son las fechas en las que el esputo fue recolectado del paciente  
 \*\* La fecha en la que el esputo fue recolectado que llevó a que el paciente sea registrado con TB-MDR

### Resultado provisional de la prueba rápida para la identificación de especies y resistencia

Fecha de recolección del esputo	Método de la prueba	Resultado:		Resistencia a la isoniazida	Resistencia a la Fluoroquinolona	Inyectable de segunda línea
		M. tubPos/Neg/ Sin resultado/ No hecho	Resistencia a la rifampicina			

### Resultado de la prueba convencional de sensibilidad a medicamentos

Fecha de recolección del esputo	Método	Resultado de la PS (R = resistente; S = sensible; C = contaminado; ND = no realizado)						
		R	H	E	Z	S	Km	Fq*

\* Especifique el medicamento y la concentración



## Tarjeta de Tratamiento de TB-MDR ( página 4 de 4 )

Comentarios:

---



---



---



---

Resultado del tratamiento	Marque	Fecha
Curado		
Tratamiento completo		
Fracaso		
Muerte		
Pérdida en seguimiento		
Transferencia*		
* Añadir a qué Unidad de Gestión Básica (BMU), por sus siglas en inglés) ha sido transferido:		

## Reuniones del panel de revisión - fechas y decisiones

Fecha	Decisión	Siguiente fecha









## Informe Trimestral de Cobertura de la PS en Grupos de Riesgo de TB-MDR

Nombre del área: _____	Coordinador de tuberculosis del área: _____
Paciente registrado en el _____ trimestre de (año) _____	Firma: _____ Fecha: _____

Grupo de sospechosos de TB-MDR*	Total de sospechosos reportados durante el trimestre	Total de sospechosos de MDR a quienes se les realizó la PS	Resistente a rifampicina			Casos de TB-MDR confirmados			
			Sensibilidad a isoniacida		Total de MDR	Fluoroquinolona	Medicamento inyectable de segunda línea	TB-XDR confirmada	
			R	S					NA
Después de fracaso									
Después de abandono									
Recaída									
Otros***									

\* Los tres grupos de retratamiento deben ser cada uno subdivididos de acuerdo con el tratamiento previo: primer tratamiento o retratamiento.

\*\* Esta información proviene principalmente de los informes trimestrales, salvo para los "crónicos", los nuevos y las conversiones tardías para los que se debe encontrar otras fuentes de información.

\*\*\* "Otros" debe ser especificado, incluyendo a los "crónicos" (pacientes que han fracasado en el tratamiento en el pasado y que no están incluidos en los otros grupos mencionados anteriormente).

casos nuevos (usualmente contactos de MDR) y "conversiones tardías" (frotis positivo a los 3-4 meses).

R = resistente; S = sensible; ND= no disponible.



## Informe Trimestral sobre la Detección de Casos de TB-MDR e Inicio del Tratamiento

Nombre del Área: _____	Coordinador de tuberculosis del área: _____
Pacientes registrados en el trimestre ____ de (año) ____	Firma: _____
	Fecha _____

**Bloque I:** Número de pacientes registrados con TB-MDR/TB-XDR en el registro de TB-MDR durante el trimestre (por fecha de registro de TB-MDR)

Categoría de paciente	Resistente a rifampicina (INH desconocido o sensible)	MDR confirmada	XDR confirmada
I. Nuevo (TB por primera vez)			
II. Previamente tratado con DPL	Después de fracaso*		
	Después de abandono*		
	Recaída*		
	Otros*		
III. Registro nuevo de pacientes previamente registrados como tratados con DSL***			
IV. Pacientes con TB-MDR confirmada que están vivos pero no se encuentran en tratamiento (y no se incluyen arriba)			

\* Los tres grupos de retratamiento deben ser cada uno subdivididos de acuerdo con el tratamiento previo: primer tratamiento o retratamiento.

\*\* "Otros" debe ser especificado, incluyendo los "crónicos" (pacientes que han fracasado en el retratamiento en el pasado y que no se incluyen en los otros grupos mencionados líneas arriba) y las "conversiones tardías" (frotis positivo a los 3-4 meses).

\*\*\* Puede subdividirse por el resultado del tratamiento de MDR previo (MDR-R, MDR-D, MDR-F, MDR-T, MDR-O).

**Bloque II:** Número de pacientes con TB-MDR que iniciaron el tratamiento de TB-MDR durante el trimestre (por fecha de inicio del tratamiento de TB-MDR)

	Caso nuevo	Previamente tratados con medicamentos de primera línea	Previamente tratados con medicamentos de segunda línea	Total
Casos confirmados				
Casos sospechosos				
Total				

Si fuese relevante, añada el Bloque III con la misma tabla para pacientes con TB-XDR confirmada que inician el tratamiento de TB-XDR.







### **Acerca de La Unión**

Fundada en 1920, la unión internacional contra la tuberculosis y enfermedades respiratorias (la unión) está dedicada a proporcionar innovación, soluciones y apoyo para lidiar con los desafíos sanitarios en poblaciones de bajos y medianos recursos. con cerca de 15.000 miembros y suscriptores provenientes de 150 países, la unión tiene su sede en París y oficinas en las regiones de África, Asia Pacífico, Europa, América Latina, Medio Oriente, América del Norte y Sudeste Asiático. sus departamentos científicos se centran en la tuberculosis, VIH, salud respiratoria y enfermedades no transmisibles, control del tabaquismo e investigación operativa. cada uno de los departamentos está involucrado en la investigación, proporciona asistencia técnica y ofrece capacitación y otras actividades de desarrollo de habilidades que conducen a soluciones de salud para los más pobres.

para mayor información, sírvase visitar la página web [www.theunion.org](http://www.theunion.org)

ISBN: 979-10-91287-03-6