

GUÍA PRÁCTICA PARA EL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE

2018

GUÍA PRÁCTICA PARA EL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE

2018

Alberto Piubello, autor principal

con contribuciones de

Nadia Aït-Khaled

José A. Caminero

Chen-Yuan Chiang

Riitta A. Dlodlo

Paula I. Fujiwara

Einar Haldal

Kobto G. Koura

Ignacio Monedero

Alberto Roggi

Valérie Schwoebel

Bassirou Souleymane

Arnaud Trébuçq

Armand Van Deun

La presente publicación recibió financiamiento del Instituto de Investigación en Tuberculosis de la Asociación Antituberculosa de Japón (RIT/JATA) y del Acuerdo de Cooperación Número PS004641-04, financiado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC). Su contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente el criterio oficial del RIT/JATA, los CDC ni del Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos.

Editor Unión Internacional contra la Tuberculosis
y Enfermedades Respiratorias (La Unión)
68, bd Saint Michel, 75006 París, Francia

Cita propuesta Piubello A, Aït-Khaled N, Caminero JA, Chiang C-Y, Dlodlo
RA, Fujiwara PI, Heldal E, Koura KG, Monedero I, Roggi A,
Schwoebel V, Souleymane B, Trébucq A, Van Deun A.
Guía Práctica para el Manejo de la Tuberculosis Resistente.
París, Francia: Unión Internacional contra la Tuberculosis
y Enfermedades Respiratorias, 2018.

Créditos

fotográficos

Figura 2.1: Instituto de Medicina Tropical (IMT), Amberes
Figura 2.2: Alberto Piubello
Figuras 2.3 y 2.4: IMT, Amberes
Figura 8.1: Alberto Piubello
Figuras 8.3 y 8.4: Alberto Piubello
Figura en el anexo 5: Alberto Piubello

© Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias
(La Unión)

68 Boulevard Saint Michel, 75006 París, Francia

Versión en inglés: septiembre del 2018 ; versión en español: marzo del 2019

Se reservan todos los derechos.

Ninguna sección de la presente publicación se puede reproducir sin la
autorización de los autores y el editor.

ISBN: 979-10-91287-22-7

Índice

	<u>Prefacio</u>	6
	<u>Agradecimientos</u>	7
	<u>Abreviaturas y siglas</u>	8
1.	<u>Introducción y definiciones</u>	10
1.1	Introducción	10
1.2	Causas de la resistencia	11
1.3	Definiciones	12
2.	<u>Detección</u>	14
2.1	Identificación de pacientes	14
2.2	Diagnóstico de tuberculosis resistente a rifampicina	15
2.3	Procedimiento diagnóstico	20
2.3.1	Procesamiento de las muestras	21
2.3.2	Manejo del paciente	22
3.	<u>Esquema terapéutico de la TB-RR y seguimiento del tratamiento</u>	25
4.	<u>Manejo de los casos de TB pre-XDR y TB-XDR y de los pacientes con contraindicaciones al esquema corto de tratamiento</u>	33
4.1	TB pre-XDR y TB-XDR	33
4.2	Embarazadas y mujeres en edad fértil	38
4.3	Pacientes con insuficiencia renal	39
4.4	Pacientes con pérdida auditiva inicial	39
4.5	Pacientes con diabetes	39
5.	<u>Atención del paciente y adhesión al tratamiento</u>	40

6.	<u>Identificación y manejo de las reacciones adversas. Farmacovigilancia</u>	42
6.1	Identificación y gradación de las reacciones adversas	42
6.2	Manejo de las reacciones adversas	44
6.2.1	Trastornos gastrointestinales	44
6.2.2	Trastornos renales	46
6.2.3	Trastornos neurológicos	49
6.2.4	Trastornos osteoarticulares	50
6.2.5	Trastornos dermatológicos	51
6.2.6	Trastornos tiroideos	51
6.2.7	Trastornos metabólicos	52
6.2.8	Trastornos hematológicos	53
6.2.9	Trastornos psiquiátricos	53
6.2.10	Trastornos cardíacos	54
6.2.11	Ototoxicidad	55
6.3	Farmacovigilancia	56
7.	<u>Inscripción, registro y notificación y gestión de los medicamentos</u>	57
7.1	Definiciones	57
7.1.1	Definiciones de caso en función de los antecedentes de tratamiento	57
7.1.2	Definiciones del resultado terapéutico de la TB-RR	58
7.2	Formularios de registro y notificación	61
7.3	Gestión de los medicamentos	62
8.	<u>Control de la infección</u>	63
8.1	Medidas de control administrativas	64
8.2	Medidas de control ambientales	65
8.3	Protección respiratoria personal	67
	<u>Anexos</u>	68
1	¿Qué hacer cuando los resultados de resistencias del laboratorio son anómalos o discordantes?	69
2	Preparación, transporte y procesamiento de las muestras de esputo	71
3	Resultados de los análisis de laboratorio y gestión de la toxicidad de los medicamentos	76
4	Intervalo QT y QTc: definición, medición y pertinencia clínica	79
5	Audiometría: descripción, medición y pertinencia clínica	86
6	Formularios	91

Tablas, figuras y recuadros

Tablas		
3.1	Dosis diaria ajustada por peso en adultos y niños que pesan 30 kg o más	28
3.2	Dosis diaria ajustada por peso en niños menores de 30kg	30
3.3	Seguimiento del tratamiento de la TB-RR	32
4.1	Dosis diaria ajustada por peso en adultos	35
4.2	Dosis diaria ajustada por peso en niños menores de 30kg	36
6.1	Gradación de la gravedad de las reacciones adversas	42
6.2	Medicamentos complementarios de uso frecuente	43
6.3	Etapas de la nefropatía según aclaramiento de creatinina	47
8.1	Medidas de control de las infecciones según la prioridad	63
Figuras		
2.1	Baciloscopia con tinción de Ziehl-Neelsen y tinción de auramina	16
2.2	Xpert, incubadora de LPA y cultivo en medio sólido con colonias de bacilos	18
2.3	Cultivo en medio líquido (Sistema MGIT™) y tubo de ensayo con crecimiento de micobacterias	19
2.4	Tubo Falcon® + un volumen de esputo + dos volúmenes de etanol al 95 %	20
8.1	Ejemplos de ventilación natural en dos unidades de TB-MDR en el Níger	65
8.2	Ejemplos de ventilación mecánica	66
8.3	Lámpara ultravioleta	66
8.4	Respirador N95 (izquierda) y su protección diaria contra el polvo (derecha)	67
Recuadro		
2.1	Clasificación de los casos según los tipos de resistencia	13

Prefacio

Esta Guía Práctica para el Manejo de la Tuberculosis Resistente es una herramienta cuya finalidad es ayudar a los profesionales de salud en el manejo clínico y operativo de la enfermedad, con un interés especial en la presentación, puesta en marcha y uso del esquema terapéutico acortado de 9 meses contra la tuberculosis multirresistente.

La Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión) ha estado a la vanguardia científica de la lucha contra la tuberculosis durante cerca de 100 años. En la actualidad, seguimos comprometidos con la innovación en el diagnóstico, tratamiento y manejo de la tuberculosis. En el año 2005, se creó una unidad dedicada a la tuberculosis multirresistente.

El Programa contra la Tuberculosis Multirresistente de La Unión ofrece respaldo técnico y práctico, adaptado a la realidad de los países de alta carga por medio de asistencia técnica y cursos de capacitación.

Nuestra experiencia sobre el esquema terapéutico de 9 meses se basa en los estudios realizados en Bangladesh, Níger, Benín y Camerún en coordinación con la Fundación Damián de Bruselas y el Instituto de Medicina Tropical, Amberes, Bélgica. También se han extraído múltiples enseñanzas de importancia sobre este esquema en el estudio observacional realizado en nueve países francófonos de África entre 2013 y 2016, coordinado por La Unión.

Es gratificante para nosotros constatar que los Programas Nacionales de la Tuberculosis en países con alta carga de tuberculosis están generando nuevas evidencias en el uso del esquema acortado con muy buenos resultados terapéuticos en condiciones programáticas.

La Unión confía en que la presente Guía Práctica, que complementa su publicación anterior “Lineamientos para el Manejo Clínico y Operativo de la Tuberculosis Drogorresistente” (2013), será útil a quienes prestan atención médica y cuidados a las personas afectadas por esta forma de tuberculosis, potencialmente mortal.

Agradecimientos

El autor principal ha extraído múltiples enseñanzas sobre el manejo de la tuberculosis multirresistente de su larga y mantenida colaboración con los Programas Nacionales de Tuberculosis de Níger, Camerún, África Occidental y Central.

Agradecemos sinceramente a Nathalie Guillerm por su meticulosa revisión del presente documento.

La Unión reconoce y agradece las aportaciones de las siguientes organizaciones a la elaboración de esta guía:

Fundación Damián, Bruselas, Bélgica.

Instituto de Medicina Tropical, Amberes, Bélgica.

Abreviaturas y siglas

AINEs	antiinflamatorios no esteroideos	PNT	Programa Nacional de Tuberculosis
ALT	alanina transaminasa	PSF	prueba de sensibilidad a fármacos
AST	aspartato transaminasa	R1	recaída del primer tratamiento
BAAR	bacilo ácido alcohol resistente	R2	recaída del retratamiento
CCP	cloruro de cetil piridinio	RAMs	reacciones adversas medicamentosas
ECG	electrocardiograma	R-FQ	resistente a fluoroquinolonas
F1	fracaso del primer tratamiento	R-ISL	resistente a inyectables de segunda línea
F2	fracaso del retratamiento	RR	resistente a rifampicina
FQ	fluoroquinolona	RT	regreso al tratamiento (después de pérdida en el seguimiento)
ISL	inyectables de segunda línea	S-FQ	sensible a fluoroquinolonas
La Unión	Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias	S-ISL	sensible a inyectables de segunda línea
LED	diodo emisor de luz (por sus siglas en inglés, light-emitting diode)	SR	sensible a rifampicina
LPA	prueba con sondas en línea (por sus siglas en inglés, Line Probe Assay)	TB	tuberculosis
MGIT™	tubo con indicador de crecimiento para micobacterias (sus siglas en inglés, Mycobacteria Growth Indicator Tube)	TB-MDR	tuberculosis multirresistente
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	TB-RR	tuberculosis resistente a rifampicina
N	caso nuevo	TB-XDR	tuberculosis extensamente resistente
OMS	Organización Mundial de la Salud	TDO	tratamiento directamente observado
		UMB	Unidad de Manejo Básico de tuberculosis
		VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

Abreviaturas de los medicamentos antituberculosos

Am	Amikacina
Amx/Clv	Amoxicilina clavulánico
Bdq	Bedaquilina
Cfz	Clofazimina
Cm	Capreomicina
Cs	Cicloserina
Dlm	Delamanid
E	Etambutol
Eto	Etionamida
Gfx	Gatifloxacina
H	Isoniacida
Hh	Isoniacida (altas dosis)
Imp	Imipenem
Km	Kanamicina
Lfx	Levofloxacina
Lzd	Linezolid
Mfx	Moxifloxacina
Mpm	Meropenem
PAS	Ácido p-aminosalicílico
Pto	Protionamida
R	Rifampicina
S	Estreptomina
Trd	Terizidona
Z	Pirazinamida

1 Introducción y definiciones

1.1 Introducción

Dado que el *Mycobacterium tuberculosis* es un patógeno aerobio preferencial, las concentraciones de oxígeno modifican su tasa de crecimiento. En las lesiones cavernosas del parénquima pulmonar, donde la concentración de oxígeno es alta, *M. tuberculosis* se multiplica más rápidamente.

La resistencia de *M. tuberculosis* a los medicamentos antituberculosos es causada principalmente por mutaciones cromosómicas espontáneas. La proporción de mutantes naturales resistentes en una población de *M. tuberculosis* no tratada suele ser muy baja. El tratamiento con medicamentos antituberculosos impone una presión selectiva a las poblaciones de *M. tuberculosis*, que tiene como consecuencia una disminución de los bacilos fármacosensibles y una ventaja reproductiva a las poblaciones con mutaciones que confieren resistencia a los fármacos, creando así la aparición de farmacorresistencia; esta se denomina resistencia adquirida, ya que la resistencia surge durante el tratamiento antituberculoso. La resistencia primaria se refiere a los pacientes infectados por bacillos de *M. tuberculosis* que ya eran resistentes a ciertos fármacos antes haber recibido un tratamiento contra la TB.

Con unas pocas excepciones, una mutación provoca resistencia solo a un fármaco o una clase de fármacos. La resistencia a dos o más medicamentos se debe a mutaciones secuenciales en diferentes genes. Las pautas terapéuticas inapropiadas, la utilización de dosis inferiores a las recomendadas, la mala calidad de los medicamentos y el incumplimiento terapéutico se asocian con frecuencia a la aparición de farmacorresistencia.

1.2 Causas de la resistencia a fármacos

<i>Proveedores de atención de salud: tratamiento inadecuado</i>	<i>Medicamentos: suministro insuficiente o calidad deficiente</i>	<i>Pacientes: toma inadecuada de los medicamentos o respuesta deficiente al tratamiento</i>
Directrices inadecuadas	Mala calidad	Falta de información
Incumplimiento de las directrices	Falta de disponibilidad de algunos medicamentos (desabastecimientos)	Carencia de medios para cumplir con el tratamiento (transporte, alimentación, etc.)
Falta de directrices	Condiciones inapropiadas de almacenamiento	Barreras sociales
Capacitación inapropiada	Dosis o combinaciones inadecuadas	Reacciones adversas
Falta de supervisión del tratamiento	Reglamentación farmacéutica deficiente	Deficiencias en el tratamiento directamente observado
Manejo inadecuado de las reacciones adversas		Mala absorción de los medicamentos
Organización deficiente o déficit de financiamiento de los programas de control de la tuberculosis		Abuso o dependencia de sustancias

Adaptado de Companion Handbook to the WHO Guidelines for the programmatic management of Fármaco-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud, 2014.

1.3 Definiciones

- **Resistencia en pacientes nuevos:** Es la resistencia en pacientes que nunca han recibido tratamiento antituberculoso o que han recibido medicamentos antituberculosos durante menos de un mes.

Estos pacientes han contraído la infección por cepas resistentes de otras personas.

- **Resistencia en pacientes previamente tratados:** Es la resistencia en pacientes que han recibido tratamiento antituberculoso durante un mes o más.

En general esta situación incluye los fracasos terapéuticos, las recaídas o los pacientes que regresan al tratamiento después de una pérdida en el seguimiento. Estos pacientes pueden albergar bacilos resistentes que surgieron durante el tratamiento de TB o pueden haber contraído de otras personas nuevos bacilos resistentes (reinfección o infección primaria).

La incidencia de tuberculosis con resistencia a fármacos ha aumentado progresivamente desde la introducción de la estreptomina, que fue el primer medicamento antituberculoso. Los casos de tuberculosis multirresistente (MDR) aparecieron después de que se generalizó la utilización de la rifampicina a partir de 1970. La tuberculosis extensamente resistente (XDR) apareció a raíz de la utilización inadecuada de los medicamentos de segunda línea. Esta evolución indica que la administración generalizada de un nuevo medicamento puede dar lugar a la aparición de resistencia a este medicamento. La resistencia a los medicamentos utilizados previamente puede desaparecer de una población, pero muy lentamente.

Recuadro 2.1 Clasificación de los casos según los tipos de resistencia

Los casos se clasifican en las siguientes categorías en función de los resultados de las pruebas.

- **Tuberculosis monorresistente:** resistencia a un solo medicamento antituberculoso de primera línea.
- **Tuberculosis polirresistente:** resistencia a más de un medicamento antituberculoso de primera línea, que no sean isoniacida y rifampicina a la vez.
- **Tuberculosis multirresistente (TB-MDR):** resistencia como mínimo a isoniacida y rifampicina.
- **Tuberculosis resistente a rifampicina (TB-RR):** resistencia a rifampicina detectada mediante métodos fenotípicos o genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos antituberculosos. Esta categoría incluye cualquier resistencia a rifampicina, ya sea de tipo monorresistencia, multirresistencia o resistencia extensa.

La mayoría de casos de TB-RR detectados en los casos de retratamiento presentan también resistencia a isoniacida. En la actualidad, las pruebas diagnósticas disponibles (Xpert® MTB/RIF) hacen posible una detección relativamente sencilla de la resistencia a rifampicina, pero no de la resistencia a isoniacida. Por esta razón, los casos de TB-RR se tratan como casos de TB-MDR.

- **Tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR):** resistencia a cualquier fluoroquinolona (FQ) y por lo menos a uno de los tres inyectables de segunda línea (ISL: amikacina, capreomicina y kanamicina), además de la multirresistencia.

Tuberculosis pre-extensamente resistente (TB pre-XDR): resistencia a cualquier FQ o a uno, como mínimo, de los tres ISL (amikacina, capreomicina y kanamicina), además de la multirresistencia.

NB: Aunque esta definición de TB pre-XDR se emplea ampliamente, su utilización no cuenta con un reconocimiento oficial.

2 Detección

2.1 Identificación de pacientes

Los casos presuntivos de TB-RR son los pacientes con el mayor riesgo de presentar TB-RR. Los siguientes tipos de pacientes se consideran una prioridad en los países de bajos ingresos con baja prevalencia de TB-RR.

- Los pacientes con tuberculosis pulmonar y baciloscopia positiva que reciben tratamiento después de un fracaso terapéutico (F1) o cuyo tratamiento fue exitoso y presentan una recaída (R1) y los pacientes que regresan al tratamiento después de una pérdida en el seguimiento (RT) cuando recibían un tratamiento antituberculoso de primera línea por primera vez. La proporción de resistencia a rifampicina es muy alta en las personas con fracaso del tratamiento, y alta aunque en menor proporción en las personas con recaídas y en los pacientes que reanudan el tratamiento tras una pérdida en el seguimiento.
- Los pacientes con tuberculosis pulmonar y baciloscopia positiva con resultados desfavorables de retratamiento: los fracasos (F2) y las recaídas (R2) del retratamiento y los pacientes que regresan al retratamiento tras una pérdida en el seguimiento (RT).
- Las personas con síntomas sugerentes de tuberculosis que son contactos de pacientes con diagnóstico de TB-RR.
- Los pacientes del sector privado que no se han integrado al Programa Nacional de Tuberculosis (PNT) y cuya información sobre el tratamiento antituberculoso anterior se desconoce.

En entornos con alta prevalencia de TB-RR, se debe investigar la TB-RR en todas las personas con tuberculosis.

Definiciones para la investigación de contactos

Un contacto es una persona expuesta a un caso de TB contagioso (caso inicial o índice) y por tanto tiene un riesgo aumentado de contraer la infección y posteriormente la enfermedad.

- *Contacto domiciliario: Las personas que comparten un espacio habitable durante una o varias noches o que pasan varias horas al día con el caso inicial, durante los tres meses que preceden el inicio del tratamiento de este.*
- *Contacto directo: Las personas que comparten un espacio habitable por períodos prolongados durante los tres meses que preceden el inicio del tratamiento del caso inicial (lugares de reunión social, de trabajo o instituciones).*

Es necesario practicar de inmediato pruebas diagnósticas de la TB-RR a los contactos sintomáticos de pacientes con diagnóstico de TB-RR.

2.2 Diagnóstico de tuberculosis resistente a rifampicina

No existen manifestaciones clínicas ni radiográficas que sean específicas de la TB-RR. El diagnóstico se basa en la detección bacteriológica de cepas resistentes.

Es fundamental explicar con claridad al paciente la forma de obtener una muestra de esputo de buena calidad (inhalación profunda, seguida de tos). Una muestra de esputo que solo contiene saliva no es útil.

La **baciloscopia** es la prueba más asequible para diagnosticar tuberculosis. Este examen detecta los casos más contagiosos, pero no se puede utilizar en la detección de la farmacorresistencia. Sin embargo, se recomienda realizar la baciloscopia además de la prueba Xpert con el fin de evaluar la carga bacilar. La baciloscopia consiste en examinar el frotis de esputo del paciente mediante el método de tinción de Ziehl-Neelsen o la microscopia de fluorescencia con LED (diodo emisor de luz) y tinción de auramina. Dado que el paciente excreta bacilos de *M. tuberculosis* de manera intermitente, se recomienda realizar dos baciloscopias.

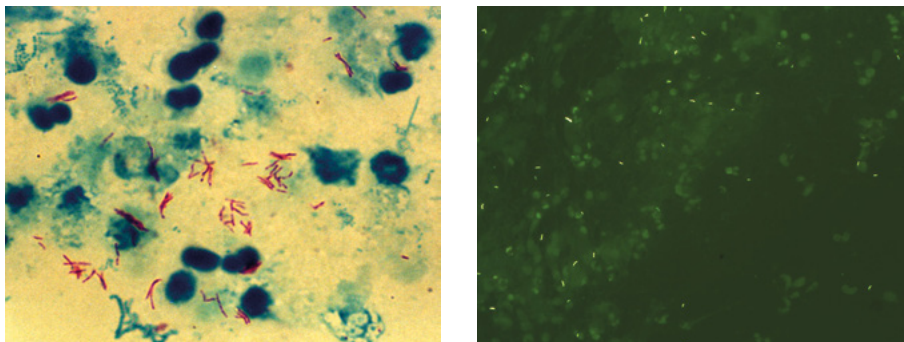


Figura 2.1 Baciloscopia con tinción de Ziehl-Neelsen (izquierda) y tinción de auramina (derecha)

Métodos genotípicos o moleculares utilizados con el fin de detectar resistencias en tuberculosis (métodos que detectan mutaciones genéticas selectivas que confieren resistencia a los fármacos antituberculosos):

- La prueba **Xpert[®] MTB/RIF** es un test diagnóstico automatizado que mediante la amplificación de ácidos nucleicos detecta *M. tuberculosis* y resistencia a rifampicina. Los resultados se obtienen directamente de las muestras de esputo en menos de 2 horas. La prueba Xpert está diseñada para el diagnóstico de tuberculosis resistente. Sin embargo, no ofrece utilidad durante el seguimiento del paciente, pues detecta la presencia de material genético, que puede corresponder a bacilos no viables, que están presentes incluso después de la curación del paciente. El hecho de obtener un resultado Xpert “*M. tuberculosis* detectado y resistente a R, sensible a R o indeterminado (cualquiera que sea)” en un paciente que ha sido tratado con éxito previamente no confirma una recaída de tuberculosis si no existen signos o síntomas clínicos, un cultivo positivo o ambos.

La prueba Xpert también se recomienda en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar, aunque tal vez no sea adecuada en todos los tipos de muestras. Las muestras de líquido cefalorraquídeo, ganglios linfáticos y otros tejidos, son adecuadas. Sin embargo, la prueba ofrece una baja sensibilidad en líquido pleural y se cuenta con pocos datos sobre su sensibilidad en muestras de heces y orina.

El informe de la prueba Xpert notifica uno de los siguientes seis resultados: 1) “*M. tuberculosis* no detectado”; 2) “*M. tuberculosis* detectado” (alto, medio, bajo o muy bajo) con 2a) “resistencia a rifampicina detectada” (es decir, resistente a rifampicina) y 2b) “resistencia a rifampicina no detectada”

(es decir, sensible a rifampicina); 3) “indeterminado”; 4) “sin resultado”; 5) “error”; o 6) “resultado inválido”.

El dispositivo se debe recalibrar cada año. También es necesario contar con un suministro eléctrico muy estable. En caso de cortes del suministro eléctrico, un inversor de corriente de 2.000 W y baterías de 12 V/100-400 Ah pueden ofrecer corriente durante más de 8 horas a un equipo Xpert de cuatro módulos y un ordenador portátil (necesita 200 W). Estos dispositivos se pueden adquirir localmente.

Los nuevos cartuchos Xpert® MTB/RIF Ultra (Cepheid) ofrecen una sensibilidad notoriamente más alta con una especificidad un poco menor que el Xpert. Su utilidad principal es para la detección de *M. tuberculosis* en las muestras con baja carga bacilar, sobre todo muestras con baciloscopia negativa y cultivo positivo, como suele ocurrir en las personas con coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en las muestras pediátricas y de origen extrapulmonar.

El sistema GeneXpert Omni (Cepheid) es un dispositivo completamente portátil, que se acerca más a lo que sería una prueba en el lugar de la atención.

- **Las pruebas con sondas en línea o LPA**, (del inglés Line Probe Assay) principalmente empleadas son **GenoType MTBDRplus** y **GenoType MTBDRsl** (Hain Lifesciences, Nehren, Alemania). Se utilizan con el fin de detectar mutaciones genéticas que confieren a las cepas de *M. tuberculosis* resistencia a H, R (LPA de primera línea), ISL y FQ (LPA de segunda línea). La prueba LPA de segunda línea se recomienda en la detección de la TB pre-XDR y la TB-XDR. Este procedimiento dura de 24 a 48 horas; pero en la práctica, el tiempo de obtención de los resultados puede ser mucho más prolongado. Además, es muy difícil descentralizar la ejecución de la prueba LPA en los países con escasos recursos.

Métodos fenotípicos (métodos basados en la detección del crecimiento bacilar en medios de cultivo que contienen antibióticos):

- **El cultivo en medio sólido** es más sensible para detectar la resistencia a R que el cultivo automatizado en medio líquido; es también menos costoso y conlleva un menor riesgo de infección del personal de laboratorio que el cultivo en medio líquido. Los sistemas de cultivo en medio sólido detectan el crecimiento bacilar incluso cuando la cantidad de bacilos es pequeña y se pueden utilizar para las **pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF)**, que

detectan la resistencia a los medicamentos antituberculosos, incluidos los medicamentos de primera línea como la rifampicina y la isoniacida y los de segunda línea como los ISL y las FQ. Este medio se puede utilizar con el fin de diferenciar los grados de resistencia baja y alta a las FQ. Las pruebas de sensibilidad a etambutol, pirazinamida, protionamida, cicloserina y PAS no son fiables. Las metodologías para investigar resistencia a bedaquilina, delamanid y linezolid han sido recientemente validadas.

El crecimiento de los bacilos es lento y conlleva períodos de espera prolongados (hasta 2 meses antes de poder informar un cultivo como negativo).



Figura 2.2 Xpert, incubadora de LPA y cultivo en medio sólido con colonias de bacilos

- **El cultivo en medio líquido** en sistemas automatizados se basa en la detección del consumo de oxígeno por los bacilos. El sistema MGIT™ (tubo con indicador de crecimiento para micobacterias; BD, Sparks, MD, EE.UU.) está compuesto por tubos de ensayo con soluciones que contienen concentraciones críticas de fármacos antituberculosos y tubos control sin fármacos, en los cuales se siembran las cepas de las muestras; en estos tubos se lee diariamente la emisión de fluorescencia de un indicador sensible a las concentraciones de oxígeno en el fondo del tubo. Una cepa se considera resistente, cuando la lectura de fluorescencia es positiva en un plazo de 2 días después de que el tubo control se hace positivo. Los resultados suelen obtenerse de 3 a 14 días (pero en ocasiones pueden tardar hasta 6 semanas) y se calibran con respecto a los resultados obtenidos con el método de las proporciones (1%). Las metodologías para investigar resistencia a bedaquilina, delamanid y clofazimina han sido recientemente validadas.

Este método exige un laboratorio de bioseguridad de nivel 3.

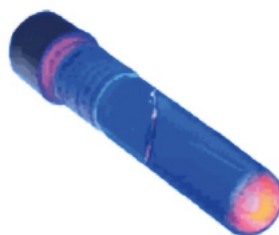


Figura 2.3
Sistema
MGIT™
(izquierda) y
tubo de ensayo
con crecimiento
de micobacterias
(derecha)

La interpretación de los resultados anómalos o discordantes en las pruebas de sensibilidad se describen en el anexo 1.

La radiografía de tórax no confirma la presencia de TB-RR; sin embargo, la radiografía es un método sensible y de gran utilidad en el diagnóstico de la tuberculosis en niños y personas infectadas por el VIH, en quienes la tuberculosis suele cursar con baciloscopias negativas. En estas poblaciones se debe utilizar siempre que sea posible, en asociación con la prueba Xpert.

2.3 Procedimiento diagnóstico

- Utilice la prueba Xpert en los pacientes con presunción clínica de TB-RR.

La confirmación de la resistencia a R mediante la repetición de la prueba Xpert no es necesaria en las personas con presunción o grupos de riesgo de TB-RR, dado que el valor predictivo positivo de esta prueba es muy alto en este grupo de personas con alta prevalencia de resistencia a R.

Cuando el cribado se lleva a cabo en poblaciones con bajo riesgo como pacientes nuevos en entornos con baja prevalencia de TB-RR, los resultados se deben confirmar mediante una segunda prueba Xpert procedente de otra muestra, dado que el valor predictivo positivo es muy bajo en poblaciones de bajo riesgo. Aunque el sistema ofrece resultados de TB-RR con alta especificidad, pueden ocurrir resultados falsos de resistencia, debido por ejemplo a errores de laboratorio. Esta situación se presenta con mayor frecuencia en las muestras paucibacilares (escasos bacilos).

Repita la prueba Xpert con una nueva muestra de esputo de buena calidad; el segundo resultado se debe considerar definitivo.

Preparación de la muestra: Se prepara un tubo de tipo Falcon® (Fisher Scientific, Hampton, NH, EE. UU.) con alcohol, al cual se añade la muestra de esputo. La solución preparada se envía luego a un laboratorio equipado con el sistema Xpert.

Con el fin de lograr la inactivación de los bacilos, la concentración final de etanol debe ser cercana al 70 %. Para conseguirlo, se añaden dos volúmenes de etanol por cada volumen de muestra de esputo.



Figura 2.4 Tubo Falcon® + un volumen de esputo + dos volúmenes de etanol al 95 %

Véase la preparación, el transporte y el procesamiento de las muestras de esputo en el anexo 2.

2.3.1 Procesamiento de las muestras

- Los trabajadores de salud en la Unidad Manejo Básico de tuberculosis (UMB) identifican a los pacientes con presunción clínica de TB-RR.
- Los trabajadores de salud envían las muestras preparadas en alcohol al auxiliar de laboratorio, quien es la persona de enlace con el centro más cercano dotado del sistema Xpert, usando un formulario de solicitud de esta prueba.
- La persona de enlace en el centro Xpert envía el formulario con el resultado a la UMB y lo comunica por teléfono o por otro medio a la persona pertinente.
- Cuando el dispositivo Xpert está dotado de soportes de conectividad, la máquina envía de forma automática el resultado a la persona que lo solicitó y al PNT por internet o vía SMS.
- Cuando se detecta resistencia a R se recomiendan las siguientes medidas:
 - Siempre que sea posible, la unidad de TB-MDR envía una muestra al Laboratorio Nacional de Referencia con el fin de practicar una prueba LPA de segunda línea.
 - Se envía otro tubo Falcon® que contenga esputo tratado con cloruro de cetilpiridinio (CCP) al Laboratorio Nacional de Referencia a fin de practicar un cultivo en medio sólido y las PSF, según el procedimiento descrito en el anexo 2. Para el cultivo en medio líquido se deben enviar las muestras de esputo frescas refrigeradas.

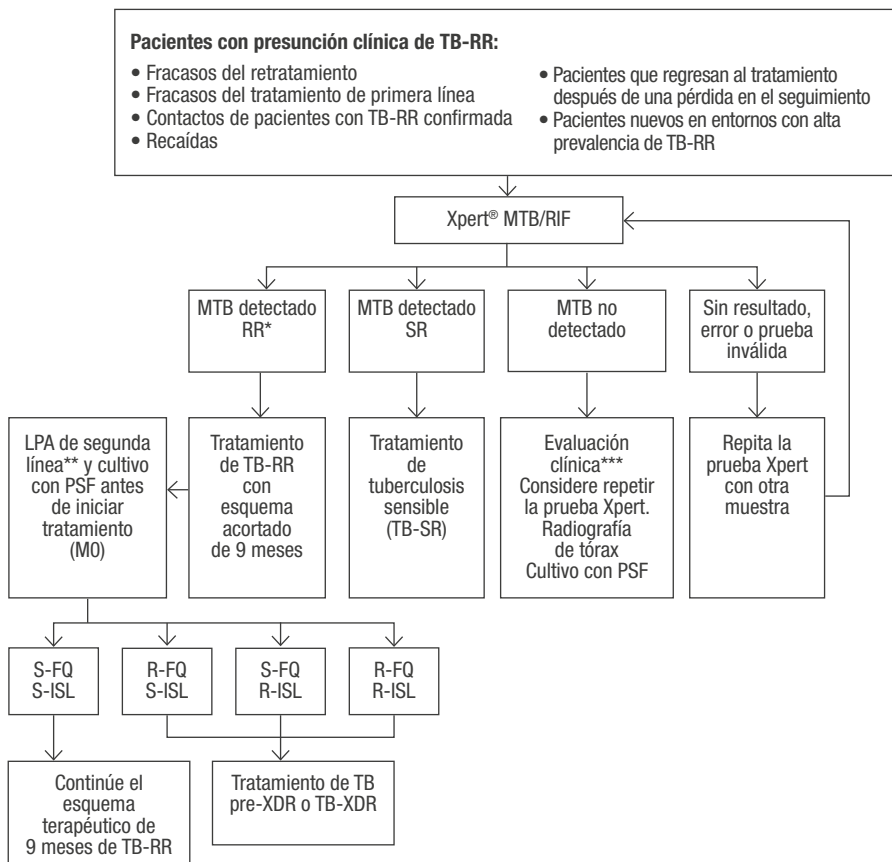
2.3.2 Manejo del paciente

- Cuando no se detecta resistencia a R, el paciente se trata en la UMB con un esquema estándar de tratamiento de la tuberculosis sensible a rifampicina, en consonancia con las directrices nacionales; se debe adoptar tratamiento directamente observado (TDO).
- Cuando se detecta resistencia a R, se deriva el paciente a una unidad de TB-MDR. El trabajador de la UMB completa un formulario de remisión y notifica de inmediato a la unidad de TB-MDR por teléfono. El funcionario indica el momento previsto de la llegada del paciente.
- La unidad de TB-MDR cubre los costos de transporte del paciente por adelantado o lo reembolsa a su llegada.
- Cuando el paciente llega a la unidad de TB-MDR, esta unidad confirma por teléfono su llegada a la UMB de origen.
- Cuando el paciente no llega a la unidad de TB-MDR, esta unidad informa a la UMB de origen, la cual se encargará de localizar al paciente.
- Si el paciente nunca ha recibido un tratamiento de segunda línea en el pasado, la unidad de TB-MDR registra la información en la historia clínica del paciente e inicia un esquema de tratamiento estándar acertado.
- Si el paciente ya ha recibido en el pasado un tratamiento de segunda línea o si la persona es contacto de un paciente con TB pre-XDR o TB-XDR o en los entornos con alta prevalencia de resistencia a FQ, a ISL o a ambos, será necesario esperar los resultados de la LPA de segunda línea, a fin de decidir el esquema terapéutico más adecuado. Cuando no es posible realizar la prueba LPA de segunda línea o cuando sus resultados pueden tardar, se debe iniciar un tratamiento individualizado, en función de la utilización anterior de medicamentos de segunda línea o del tipo de resistencia del caso índice.
- El esquema terapéutico se modifica en caso de que se detecte resistencia a FQ, ISL o a ambos con la prueba LPA o con una PSF fenotípica.

Resumen:

- *Realice una prueba Xpert a todas las personas con tuberculosis y baciloscopia positiva que ya han recibido un tratamiento antituberculoso y a todos los contactos de pacientes con TB-RR confirmada, con carácter prioritario.*
- *Cuando se detecta resistencia a R en un caso nuevo, en entornos con baja prevalencia de RR, repita la prueba Xpert en otra muestra. Si se confirma la resistencia, trate al paciente como un caso de TB-RR.*
- *Cuando no se detecta resistencia a R, inicie un tratamiento para tuberculosis sensible a rifampicina, con un seguimiento estricto de la evolución clínica y en especial de los cambios en la positividad de la baciloscopia.*
- *Inicie de inmediato el tratamiento estándar acortado en todos los pacientes en quienes se diagnostica la TB-RR y que no han recibido tratamiento con medicamentos de segunda línea en el pasado.*
- *Realice la investigación de contactos, en especial niños, personas infectadas por el VIH y otras personas con inmunodepresión.*
- *Envíe una muestra al laboratorio para realizar la LPA de segunda línea o para cultivo con PSF, con el fin de detectar los casos de TB pre-XDR y TB-XDR.*
- *Cambie hacia un esquema terapéutico adecuado (TB pre-XDR y TB-XDR) cuando se detecta o se presume una resistencia a FQ, a ISL o ambos.*

Algoritmo diagnóstico de la tuberculosis resistente



*Cuando el paciente tiene un riesgo bajo de presentar una TB-RR, considere la posibilidad de un error humano de escritura. En estos casos, se recomienda repetir la prueba Xpert antes de iniciar el tratamiento. En caso de resultados discordantes, inicie el tratamiento según el resultado de la segunda prueba.

**Se debe realizar un LPA de segunda línea, siempre que sea posible, cuando el paciente tiene antecedente de un tratamiento con medicamentos de segunda línea o en los entornos con alta prevalencia de resistencia a FQ, ISL o ambos. Cuando la LPA de segunda línea no esté disponible, el esquema terapéutico se definirá en función de la utilización anterior de medicamentos de segunda línea.

***Complete la evaluación clínica (estado general, presencia de linfadenopatías) y la radiografía de tórax. Prescriba una pauta de 10 días de tratamiento antibiótico inespecífico (con exclusión de las quinolonas) y evalúe de nuevo después de 10 días, prestando atención especial a los niños y pacientes infectados por el VIH.

Nota: El esquema terapéutico de 9 meses se tiene que cambiar por una pauta individualizada cuando el paciente cumple con los criterios de fracaso y en caso de un resultado de R-ISL, R-FQ o ambas, con la prueba LPA, las PSF en cultivo, o ambas.

3 Esquema terapéutico de la TB-RR y seguimiento del tratamiento

Este esquema se aplica a los pacientes con diagnóstico de TB-RR sin antecedente de tratamiento con medicamentos de segunda línea y con cepas sensibles a FQ y a ISL.

El régimen de tratamiento corto fue desarrollado para ser utilizado en entornos con un bajo nivel de resistencia a los medicamentos de segunda línea. Tiene la clara ventaja de ser corto, solo de 9 a 11 meses y barato. El hecho de que esté estandarizado es también una ventaja significativa.

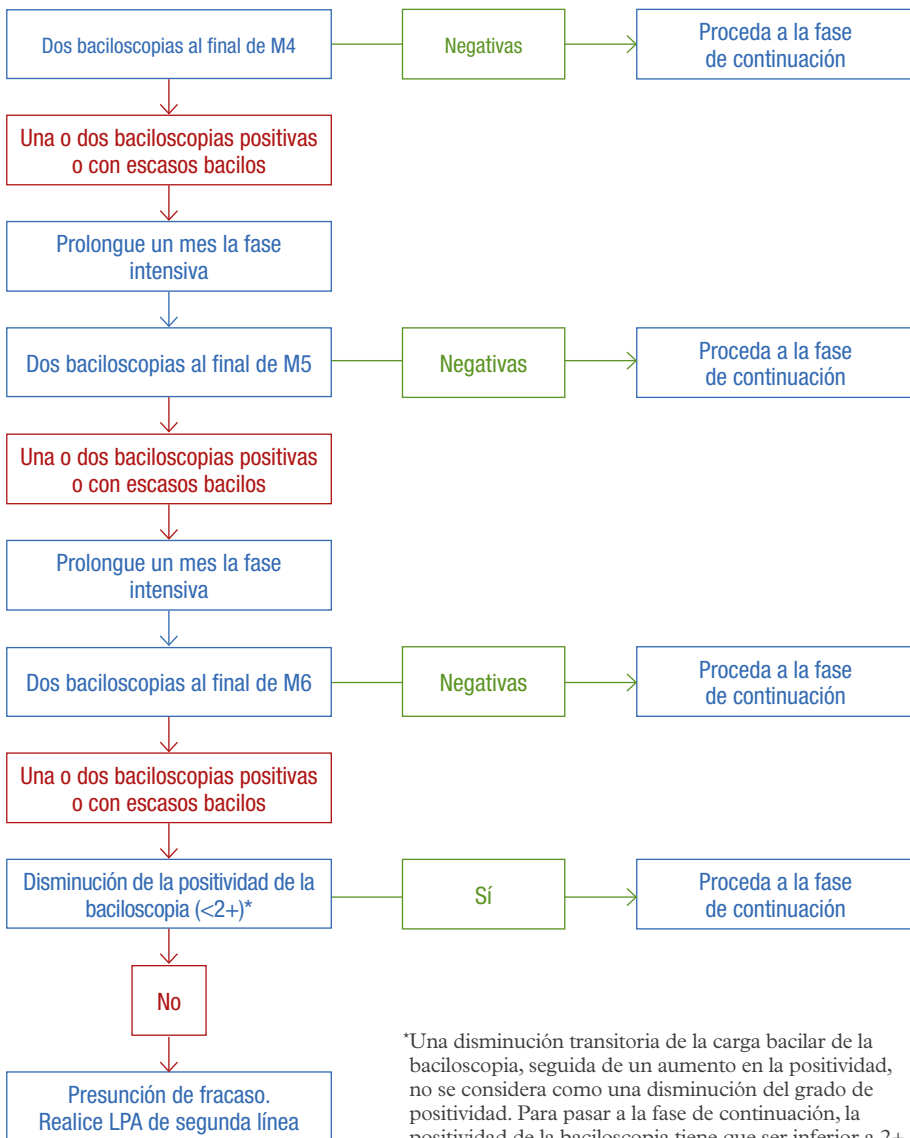
Aunque actualmente la gatifloxacina no está disponible a nivel internacional, ciertas autoridades nacionales e instituciones están haciendo esfuerzos para llevar este medicamento nuevamente al alcance de los programas nacionales. Los datos de Bangladesh, Camerún y Níger sugieren que el uso de gatifloxacina en dosis altas conduce a tasas muy bajas de fracaso y recaída en entornos con baja o intermedia resistencia a FQ.

La duración del esquema es de 9 a 11 meses, con una fase intensiva de 4 a 6 meses, seguida de una fase de continuación cuya duración de 5 meses es fija.

Esquema:

4-6 Am – Mfx (o Gfx) – Pto – Hh – Cfz – E – Z/5 Mfx (o Gfx) – Cfz – E – Z

La fase de continuación comienza al principio de quinto mes (M5) cuando dos baciloscopias de esputo al final del cuarto mes (M4) son negativas. Cuando una baciloscopia de esputo es positiva al final de M4, adopte la siguiente conducta:



La duración de la fase de continuación permanece fija en 5 meses, sea cual fuere la duración de la fase intensiva.

Cuando no se observa respuesta bacteriológica y el estado clínico del paciente no ha mejorado en M6, existe una alta presunción de fracaso. Se debe solicitar una prueba LPA.

En M6 o más tarde, cuando el cultivo sigue siendo positivo o vuelve a ser positivo después de una conversión o cuando no se cuenta con resultados de cultivo, si el resultado de dos baciloscopias consecutivas es positivo, 2+ o mayor, y las condiciones clínicas del paciente no mejoran, se debe categorizar el resultado terapéutico como “fracaso”, solicitar una prueba LPA, interrumpir el esquema terapéutico estándar e iniciar un pauta individualizada.

Criterios de inclusión

Este esquema terapéutico se puede administrar a los adultos y a los niños con:

- tuberculosis pulmonar
- tuberculosis extrapulmonar (excepto TB meníngea o afectando sistema nervioso central).

Nota: Abajo se describe un esquema específico destinado a niños cuyo peso sea inferior a 30 kg.

Criterios de exclusión

Este esquema estándar acortado no se aplica a:

- Pacientes con fracaso, recaída tras un tratamiento de segunda línea ni para pacientes en tratamiento después de una pérdida en el seguimiento con un esquema de segunda línea, incluso cuando la prueba LPA indica sensibilidad a FQ y a ISL o sigue siendo no concluyente.
- Los pacientes con resistencia a FQ, ISL o ambos.

Coinfección por TB-RR y VIH

Los pacientes con TB-RR coinfectados por el VIH deben recibir tratamiento antirretroviral, de conformidad con las directrices nacionales sin modificación de su esquema contra la TB-RR.

Dosis de los medicamentos

La moxifloxacina o gatifloxacina se utiliza en altas dosis. Se debe dar preferencia a la gatifloxacina, cuando esté al alcance, pues es más eficaz para prevenir los fracasos y las recaídas.

La protionamida se puede reemplazar por la etionamida.

La dosis en función del peso del paciente se presenta en las tablas 3.1 (adultos) y 3.2 (niños).

Tabla 3.1 Dosis diaria ajustada por peso en adultos y niños que pesan 30 kg o más

<i>Fármaco</i>	<i>Peso (kg)</i>			
	<i>30-39</i>	<i>40-54</i>	<i>55-70</i>	<i>>70</i>
Amikacina [§] (1 g) IM	0,5 g	0,75 g	1 g	1 g
Clofazimina (50 mg) cáps.	1			
Clofazimina (100 mg) cáps.		1	1	1
Etambutol (400 mg) comp.	1,5	2	3	3,5
Gatifloxacina (400 mg) comp.	1	1,5	2	2
Isoniacida (300 mg) comp.	1	1,5	2	2
Moxifloxacina (400 mg) comp.	1	1,5	2	2
Protionamida (250 mg) comp.	2	2	3	4
Pirazinamida (400 mg) comp.	2	3	4	5

[§]Los pacientes con 60 años de edad o mayores deberían recibir una dosis máxima de 750 mg por día. La Am se debe administrar de manera intermitente (tres veces por semana) cuando se prolonga la fase intensiva.

NB: En cada visita de control, pesar al paciente y ajustar la dosis si es necesario

Nota sobre la administración intermitente de amikacina: Puesto que existe una exposición considerable a los aminoglucósidos debido a su prolongada vida media tisular y plasmática, las estrategias posológicas que garantizan menor acumulación de un fármaco inyectable en el cuerpo serían menos tóxicas y puede no ser necesaria una dosis diaria.

Se puede considerar la opción de administrar amikacina tres veces por semana en dosis más altas (25 a 30 mg/kg) con el fin de disminuir la toxicidad.

Las dosis más altas limitarían la toxicidad cuando la administración del fármaco no es muy prolongada, como ocurre en el caso del esquema corto de tratamiento; los bacilos son destruidos durante días tras la exposición, lo que justifica las dosis intermitentes desde el comienzo.

Dado que no se cuenta con evidencia científica en este sentido, esta estrategia se puede considerar con una supervisión estrecha.

Niños con un peso inferior a 30 kg

Considere reemplazar moxifloxacina o gatifloxacina por levofloxacina en los niños pequeños. La toma de los comprimidos de moxifloxacina puede ser problemática debido a su gusto amargo. Además, los comprimidos no son ranurados y en muchos entornos no se consigue fórmula pediátrica o jarabe.

Debido a la que la pérdida auditiva en niños pequeños puede tener también un gran impacto en el desarrollo del lenguaje y otras habilidades cognitivas, si se usan inyectables, se recomienda monitorizar con audiometrías seriadas.

Aunque las evidencias son incompletas, el uso de tratamientos sin inyectables puede tener ventajas en el manejo de la TB con resistencias en niños. Considere reemplazar el inyectable por delamanid asegurando una buena monitorización del caso. Linezolid puede ser también efectivo pero hay que tener en cuenta su toxicidad.

Tabla 3.2 Dosis diaria ajustada por peso en niños menores de 30kg

<i>Fármaco</i>	<i>Peso (kg)</i>						
	3-4,9	5-7,9	8-9,9	10-12,9	13-17,9	18-23,9	24-29,9
Amikacina (1 g) IM ^o	15-30 mg/kg						
Clofazimina (50 mg) cáps.	1#	1*	1*	1	1	1	
Clofazimina (100 mg) cáps.							1
Etambutol (400 mg) comp.	0,25	0,25	0,5	0,5	0,75	1	1,5
Gatifloxacina (400 mg) comp.				0,25	0,25	0,5	0,5
Isoniacida (100 mg) comp.	0,5	1	1	1,5	2	3	3
Levofloxacina (250 mg) comp. ^{oo}	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5	2
Moxifloxacina (400 mg) comp.				0,25	0,25	0,5	0,5
Protionamida (250 mg) comp.	0,25	0,5	0,5	1	1	1,5	2
Pirazinamida (400 mg) comp.	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5

#Dos veces por semana.*Tres veces por semana.

^oNota sobre la amikacina: Calcule la dosis más baja y la más alta en función de la categoría ponderal del niño. Escoja la dosis más cercana a la dosis más alta, por ejemplo, para un niño que pesa 7,9 kg: si $15 \text{ mg/kg} \times 7,9 \text{ kg} = 118,5 \text{ mg}$; y $30 \text{ mg/kg} \times 7,9 \text{ kg} = 237 \text{ mg}$. Entonces se administrará una dosis de 200 mg.

^{oo}Nota sobre la levofloxacina: Dosis 15-20 mg/kg. Considere la posibilidad de dividir la levofloxacina en dos tomas (mañana y tarde) en los niños de 5 años y menores.

NB: En cada visita de control, pesar al paciente y ajustar la dosis si es necesario.

Los niños y los adultos que reciben tratamiento pueden continuar la ingesta de productos lácteos líquidos y sólidos, pues no existe ninguna interacción entre los derivados de la leche y la absorción de las FQ.

Evaluación inicial y seguimiento del tratamiento

La evaluación inicial comprende un reconocimiento médico, examen microscópico del esputo, prueba Xpert, prueba LPA de segunda línea (cuando esté disponible), cultivo y PSF de primera línea (H y R) y de segunda línea (FQ e ISL), radiografía de tórax, audiograma, análisis de sangre (creatinina, potasio, glucosa, transaminasas, hemograma), test de embarazo en las mujeres en edad fértil y test de VIH. Se debe practicar un electrocardiograma (ECG) y repetirlo una semana después de haber iniciado el tratamiento.

Como en cualquier situación potencial donde hay riesgo vital, el tratamiento de la TB farmacorresistente no se debe retrasar debido a la falta de capacidad de realizar PSF.

El seguimiento bacteriológico consiste en una baciloscopia mensual. Al final de la fase intensiva (generalmente en M4, M5 o M6 cuando se prolonga la fase intensiva), se debe practicar baciloscopia en dos muestras de esputo. El cultivo se debe realizar en M2, M4, M6 y M9 (en M10 o M11 cuando se ha prolongado la fase intensiva). Después de la curación, el seguimiento mediante baciloscopia y cultivo se lleva a cabo en M15 y M21.

La frecuencia del reconocimiento clínico y de los análisis de laboratorio se describen en la tabla 3.3. La frecuencia de nuevas pruebas o test se modificará en caso de reacciones adversas y en función de las condiciones clínicas del paciente.

Regímenes cortos modificados.

Actualmente no hay evidencia sobre el efecto de reemplazar cualquiera de los agentes en el régimen corto con otros alternativos.

Cualquier cambio de un agente en el régimen estandarizado debe realizarse en condiciones de investigación operativa.

Los posibles agentes de reemplazo incluyen:

- bedaquilina en lugar de quinolona;
- delamanid, linezolid o bedaquilina (en este orden) en lugar del inyectable.

Tabla 3.3 Seguimiento del tratamiento de la TB-RR

	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	(M10)	(M11)	M15	M21
Reconocimiento clínico (con peso)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	(X)	(X)	x	x
Baciloscopia del esputo	x	x	x	x	xx	x(x)	x(x)	x	x	xx	(xx)	(xx)	x	x
Xpert	x													
LPA de segunda línea	x													
Cultivo de esputo	x		x		x		x			x	(X)	(X)	x	x
PSF	x													
Radiografía de tórax	x									(X)	(X)	(X)		
Hemograma	x													
Audiograma	x	(X)	x	(X)	x	(X)	(X)							
Glucemia	x		x		x		x		x		(X)	(X)		
ECG	xx*		x		x									
Creatinina sérica	x		x		(X)	(X)	(X)							
K ⁺	x		x		(X)	(X)	(X)							
AST, ALT	x		x		(X)	(X)	(X)							
Prueba de embarazo	x													
Test de VIH	x													

*Día 0 (D0) y día séptimo (D7)

Cerciórese de que se practique el seguimiento y la supervisión en M5, M6 o ambos, cuando se prolonga la fase intensiva más allá de 4 meses.

(X): Prueba que debe realizarse si es necesario o cuando se prolonga la fase intensiva más allá de 4 meses.

4 Manejo de pacientes con TB pre-XDR y TB-XDR y con contraindicaciones al esquema corto de tratamiento

4.1 TB pre-XDR y TB-XDR

Un esquema de tratamiento de TB pre-XDR y TB-XDR comporta como mínimo cuatro medicamentos nuevos que puedan ser eficaces.

- Un fármaco con gran actividad bactericida y alta capacidad esterilizante como la bedaquilina (Bdq), durante todo el curso del tratamiento. Como se dispone de un número limitado de medicamentos con alta actividad bactericida y esterilizadora, se debería conservar bedaquilina para el tratamiento de pacientes con contraindicaciones para el régimen corto, para mantener un enfoque en cascada.
- Un fármaco con gran actividad bactericida temprana como el linezolid, a fin de proteger la acción de la Bdq y evitar que se amplifique la resistencia. Dada su toxicidad, el Lzd solo se debe utilizar durante la fase intensiva y si es necesaria su administración durante todo el tratamiento su toxicidad se debe evaluar con sumo cuidado. Otras posibilidades son meropenem o imipenem/cilastatina, más amoxicilina/clavulánico. Estos medicamentos exigen un dispositivo implantable de acceso venoso, que puede ser problemático en la mayoría de los entornos de alta carga. Otra opción posible es usar amikacina si todavía es susceptible.
- Un fármaco complementario con actividad bactericida como el delamanid, a fin de proteger la acción de los demás medicamentos y evitar que se amplifique la resistencia. Otras opciones posibles son meropenem o imipenem/cilastatina más amoxicilina/clavulanato.
- Un fármaco esterilizante como la clofazimina, con el fin de prevenir la recaída después del cese del tratamiento. En caso de resistencia a clofazimina, la cicloserina es otra posibilidad. Sin embargo, se debe tener presente su baja actividad esterilizante. Se puede agregar la pirazinamida dada su actividad esterilizante.

- También debe agregarse la isoniacida en dosis altas en la fase intensiva dadas sus propiedades bactericidas, excepto en el caso de alta resistencia a H confirmada (sobre todo en caso de dobles mutaciones en los genes *katG* e *inhA* o delección en *katG*).

Se puede considerar la utilización de fluoroquinolonas en caso de sensibilidad confirmada; sin embargo, la FQ escogida no se debe considerar como uno de los medicamentos eficaces en estos casos. Dado que este esquema comporta varios fármacos como la bedaquilina, la clofazimina y el delamanid que pueden prolongar el intervalo QT corregido (QTc), es problemático administrar moxifloxacina. Se puede considerar la posibilidad de utilizar la gatifloxacina.

La administración prolongada de bedaquilina de manera concomitante con delamanid se considera un uso extraoficial, pues ambos medicamentos se han registrado para una utilización máxima de 24 semanas. Los datos disponibles sobre la administración simultánea de estos medicamentos son aún escasos, pero hasta la fecha, su uso ha demostrado ser eficaz y seguro. El riesgo de crear nuevas farmacorresistencias con un esquema débil es real, por lo cual el enfoque propuesto parece justificado.

Se debería preferir un régimen individualizado completamente oral.

Como ejemplo, un esquema puede estar compuesto como sigue: Bdq-Lzd-Hh-Dlm-Cfz-Z durante un total de 18 a 20 meses. La duración y la composición de la fase intensiva dependen de la conversión de la baciloscopia o el cultivo y de la toxicidad de los medicamentos.

Tabla 4.1 Dosis diaria ajustada por peso en adultos

<i>Fármaco</i>	<i>Peso (kg)</i>			
	<i>30-39</i>	<i>40-54</i>	<i>55-70</i>	<i>>70</i>
Amikacina [§] (1 g) IM	0,5 g	0,75 g	1 g	1 g
Amoxicilina/clavulanato comp.1g	1 g/8 h a 12 h			
Bedaquilina (100 mg) comp.	4 comprimidos por día durante 2 semanas, seguidos de 2 comprimidos tres veces por semana			
Clofazimina (50 mg) cáps.	1			
Clofazimina (100 mg) cáps.		1	1	1
Cicloserina (250 mg) comp.	2	2	3	3
Delamanid (50 mg) comp.	2 comprimidos dos veces al día			
Imipenem/cilastatina (1 g/1 g) IV	1 g/12 h (dosificado según el componente imipenem)			
Isoniacida (300 mg) comp.	1	1,5	2	2
Linezolid (600 mg) comp.	1	1	1	1
Meropenem (1 g) IV	1 g/8 h			
PAS (PASER 4 g) sobre	1/12 h	1/12 h	1/12 h	1/8 h
Pirazinamida (400 mg) comp.	2	3	4	5

[§] Los pacientes de 60 años de edad y mayores deben recibir un máximo de 750 mg por día.

Tabla 4.2 Dosis diaria ajustada por peso en niños menores de 30kg

Fármaco	Peso (kg)						
	3-4,9	5-7,9	8-9,9	10-12,9	13-17,9	18-23,9	24-29,9
Amikacina (1 g) IM ^o	15-30 mg/kg						
Amoxicilina/clavulanato (100 mg/ml +12,5 mg/ml) jarabe	40 mg/kg/12 h						
Amoxicilina/clavulanato (825 mg/125 mg) comp.						1/12 h	1/12 h
Bedaquilina (100 mg) comp.	Véase nota abajo						
Clofazimina (50 mg) cáps.	1#	1*	1*	1	1	1	
Clofazimina (100 mg) cáps.							1
Cicloserina (250 mg) comp.	0,25	0,5	0,5	0,75	1	1,5	2
Delamanid (50 mg) comp.	Véase nota abajo						1/12 h
Isoniacida (100 mg) comp.	0,5	1	1	1,5	2	3	3
Linezolid (100 mg/5 ml) jarabe	See note below						
Linezolid (600 mg) comp.							0,5
Meropenem (1 g) IV**	20-40 mg/kg/8 h						
PAS (PASER 4 g) sobre***	0,25	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5
Pirazinamida (400 mg) comp.	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5

^oNota sobre los ISL: Calcule la dosis mínima y la dosis máxima en función de la categoría ponderal del niño, Escoja la dosis más cercana a la dosis más alta, por ejemplo, para un niño que pesa 7,9 kg: si $15 \text{ mg/kg} \times 7,9 \text{ kg} = 118,5 \text{ mg}$; si $30 \text{ mg/kg} \times 7,9 \text{ kg} = 237 \text{ mg}$. Entonces se escogerá una dosis de 200 mg.

#Dos veces por semana. *Tres veces por semana.

**Dar preferencia al meropenem pues la acumulación de cilastatina conlleva un riesgo de convulsiones.

***La dosis se puede administrar en dos a cuatro tomas diarias.

Nota sobre la utilización de linezolid, bedaquilina y delamanid en los niños

Linezolid: Debido a su corta vida media, los niños cuyo peso es inferior a 24 kg deben recibir el Lzd diariamente, en jarabe o suspensión. En el momento de tomar la decisión, consulte la opinión de un experto para cada caso. La deglución de los comprimidos triturados puede ser difícil y existe el riesgo de una sobredosis o una infradosis. Con el fin de evitar las sobredosis en los niños que pesan entre 30 y 39 kg, piense en utilizar la mitad de un comprimido (300 mg) diariamente.

Bedaquilina: En el momento de la impresión del presente documento se estaba estudiando su utilización en niños pequeños. Las dosis recomendadas en la actualidad en niños son las siguientes:

- Niños con un peso inferior a 33 kg: Existe muy poca experiencia (uso extraoficial); consulte la opinión de un experto para cada caso.
- Niños con un peso superior a 33 kg: Utilice la dosis del adulto, es decir, 400 mg diarios durante 14 días, seguidos de 200 mg tres veces por semana.
- De forma individualizada y caso por caso, se podría considerar su utilización durante más de 24 semanas cuando no existe otra opción mejor.

Delamanid: En el momento de la impresión del presente documento se estaba estudiando su utilización en los niños pequeños. En la actualidad, las dosis recomendadas en los niños son las siguientes:

- Niños con un peso inferior a 20 kg: Existe muy poca experiencia (uso extraoficial); consulte la opinión de un experto para cada caso.
- Niños con un peso entre 20 y 34 kg: Un comprimido de 50 mg dos veces al día.
- Niños con un peso superior a 35 kg: Utilice la dosis del adulto, es decir, dos comprimidos de 50 mg dos veces al día.
- De forma individual y caso por caso se podría considerar su utilización durante más de 24 semanas, cuando no existe otra opción mejor.

4.2 Embarazadas y mujeres en edad fértil

- El embarazo no constituye una contraindicación al tratamiento.
- La decisión de tratar o no tratar se debe fundamentar en una evaluación de los riesgos y los beneficios para la madre y el feto.
- Cuando el tratamiento se posterga existe un alto riesgo de agravación notable del estado general de la madre durante el embarazo, mayor riesgo de aborto, bajo peso al nacer y de tuberculosis diseminada en el recién nacido.
- Informe a la paciente sobre el riesgo de ototoxicidad secundaria asociado con Am y del posible riesgo teratogénico. Piense en la posibilidad de reemplazar Am por Dlm o Bdq cuando el Dlm no esté disponible. El Lzd es eficaz pero más tóxico.

TB-RR en las embarazadas

- Riesgos:
 - Para la madre:
 - Muerte, en caso de no recibir tratamiento.
 - Vómito intenso durante el primer trimestre del embarazo (Pto/Eto).
 - Para el feto: Posible riesgo teratogénico, ototoxicidad (Am).
- Medidas que se deben adoptar:
 - Iniciación inmediata del tratamiento.
- Comience un esquema corto. Considere la posibilidad de reemplazar la Am por el Dlm o la Bdq cuando el Dlm no esté disponible. El Lzd es eficaz pero más tóxico.

TB-RR en las mujeres en edad fértil

- Haga un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento.
- Recomiende evitar el embarazo durante el tratamiento de la TB-RR:
 - Recomiende el uso de anticonceptivos.
- Durante las citas de seguimiento del tratamiento:
 - Interrogue siempre sobre posibilidad de amenorrea.
 - De ser necesario, haga un test de embarazo.

4.3 Pacientes con insuficiencia renal

Es preciso tener cuidado con la administración de ISL a los pacientes con insuficiencia renal. Cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 90 ml/min, la Am se debe administrar dos a tres veces por semana en dosis de 12 a 15 mg/kg; el E y la Z se deben administrar tres veces por semana. En caso de un aclaramiento de la creatinina inferior a 60 ml/min, pese a la disminución de la dosis a dos a tres veces por semana, interrumpa el inyectable y reemplácelo por Dlm o Lzd y continúe E y Z tres veces por semana.

Considere la posibilidad de utilizar Bdq cuando Dlm no esté disponible o cuando esté contraindicado Lzd (anemia grave, neuropatías, etc.).

4.4 Pacientes con pérdida auditiva inicial

En los pacientes que presentan hipoacusia al comienzo del tratamiento, piense en reemplazar Am por Dlm o Lzd cuando Dlm no esté disponible, con el fin de evitar un empeoramiento de la pérdida auditiva. La duración de la fase intensiva permanece invariable. Considere la administración de Bdq cuando Dlm no esté disponible o cuando esté contraindicado Lzd.

4.5 Pacientes con diabetes

Los pacientes diabéticos con tuberculosis resistente pueden presentar resultados terapéuticos menos favorables. Además, la presencia de diabetes puede acentuar las reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos, sobre todo disfunción renal y neuropatía periférica. Es necesario supervisar de cerca la diabetes y tratarla correctamente durante todo el tratamiento antituberculoso.

No obstante, ninguno de los medicamentos antituberculosos está contraindicado. Se deben supervisar de manera periódica las concentraciones de creatinina y potasio, cada semana durante M1 (de ser posible) y luego como mínimo una vez al mes, debido a los efectos adversos renales de los ISL.

5 Atención del paciente y adhesión al tratamiento

- Es fundamental garantizar la eficiencia del **sistema de comunicación** entre el laboratorio dotado del sistema Xpert y los médicos, a fin de obtener rápidamente los nombres de todos los pacientes con resistencia a rifampicina.
- El tratamiento solo se debe iniciar después de haber confirmado que **existe un suministro suficiente de medicamentos** para tratar al paciente hasta el final del esquema terapéutico. Separe siempre todos los medicamentos para cada paciente.
- **Es obligatorio adoptar el TDO durante todo el curso del tratamiento** pues es necesario evitar a toda costa la aparición de TB-XDR y porque las reacciones adversas, especialmente de tipo gastrointestinal, son frecuentes dado el gran número de comprimidos que se deben tomar. El TDO se debe planificar e implementar de acuerdo con el paciente y su familia, a fin de reconocer a la persona más apta para apoyar el tratamiento y capacitarla.
- Es necesario explicar a los pacientes todas las **reacciones adversas** y dejar constancia de ellas con precisión en la tarjeta de tratamiento del paciente. Es preciso remitir los pacientes a un médico, cuando no se cuenta con personal de enfermería que preste la atención adecuada.
- Se debe ingerir una **comida ligera** antes de la toma de todo medicamento de segunda línea.
- **El tratamiento ambulatorio** desde un comienzo (o tan pronto como sea posible) es más eficiente que el tratamiento hospitalario y probablemente es más aceptable o adecuado para la mayoría de los pacientes. De esta manera se evitarán también las infecciones intrahospitalarias.
- Algunos pacientes que pertenecen a grupos de riesgo (niños, embarazadas, pacientes con enfermedades concomitantes, etc.) o que consideran que es imposible seguir un tratamiento ambulatorio diario en consulta externa, se deben **hospitalizar**.
- **Es importante evaluar las preferencias del paciente y los obstáculos al tratamiento** como opciones terapéuticas, distancia al centro de salud, costos de transporte, horarios de atención del centro, incompatibilidades con las horas de trabajo, etc. con el fin de adaptar la prestación del servicio al paciente y reforzar su adhesión.

- Es necesario prestar a todos los pacientes **apoyo social** para el seguimiento y la supervisión de las reacciones adversas, compensar los costos incurridos por cuenta del transporte diario en caso de atención ambulatoria y suministrar apoyo nutricional.
- **La dirección, el lugar de residencia y el número de teléfono de cada paciente** además de la información y los datos personales de la persona de apoyo al tratamiento se deben consignar en la tarjeta de tratamiento del paciente. Siempre que sea posible, se debe visitar el lugar de residencia del paciente al comienzo del tratamiento, con el objeto de confirmar la exactitud de la información obtenida, localizar la casa e investigar a las personas que permanecen en contacto directo con el paciente.
- Los pacientes que no acuden a una cita se deben contactar el mismo día o al día siguiente, de ser posible, en primer lugar por teléfono. Cuando esto no es posible, se debe realizar **una visita domiciliaria**, a fin de explorar la razón de su ausencia a la sesión de TDO, prevenir futuras irregularidades y mejorar la adhesión al tratamiento.

6 Identificación y manejo de las reacciones adversas – farmacovigilancia

6.1 Identificación y gradación de las reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes en los pacientes que reciben un tratamiento antituberculoso de segunda línea, que en quienes reciben fármacos de primera línea y son la principal causa de interrupción del tratamiento.

Las condiciones iniciales para una correcta adhesión del paciente al tratamiento son un asesoramiento adecuado al comienzo, una supervisión estrecha durante todo el tratamiento y una atención adecuada si existieran problemas de cualquier tipo.

Durante la primera consulta se deben reconocer y registrar las enfermedades concomitantes que se asocian con un alto riesgo de aparición de reacciones adversas como son la diabetes, la insuficiencia renal y hepática, malnutrición, infección por el VIH, consumo excesivo de alcohol y de drogas, etc.

Es necesario reconocer las causas subyacentes de las reacciones adversas y tratarlas. Estas reacciones se clasifican en función de su gravedad (tabla 6.1).

Tabla 6.1 Gradación de la gravedad de las reacciones adversas

<i>Grado</i>	<i>Descripción</i>
<i>Grado 1: Leve</i>	Incomodidad leve o transitoria que no limita las actividades cotidianas normales; no precisa intervención médica ni tratamiento correctivo.
<i>Grado 2: Moderada</i>	Limitación leve o moderada de las actividades cotidianas normales; precisa intervención médica o tratamiento correctivo mínimos.
<i>Grado 3: Grave</i>	Limitación notable de las actividades cotidianas normales; exige intervención médica y tratamiento correctivo; puede ser necesaria la hospitalización.
<i>Grado 4: Potencialmente mortal o lesión permanente</i>	Limitación extrema de las actividades cotidianas normales; exige intervención médica y tratamiento correctivo, casi siempre en medio hospitalario.

Referencia: La escala ANRS* de 2008 de gradación de la gravedad de las reacciones adversas en los adultos.

*Agence Nationale pour la Recherche sur le SIDA et les hépatites (Agencia Nacional por la Investigación sobre el sida y las hepatitis), París, Francia.

En el anexo 3 se presenta una descripción detallada de los valores de referencia para investigar las reacciones adversas más frecuentes y la clasificación de los resultados de los análisis de laboratorio, según la gravedad de la reacción adversa con el esquema corto de tratamiento y los nuevos medicamentos.

Con las reacciones adversas de grado 1 solo es necesario dejarlas escritas en la tarjeta del paciente. Las reacciones adversas de grado 2, además de su registro, necesitan intervención médica con medicamentos complementarios. En la tabla 6.2 se muestran los medicamentos de apoyo, de uso más habitual.

Tabla 6.2 Medicamentos complementarios de uso frecuente

<i>Clase terapéutica</i>	<i>Fármacos</i>
<i>Antidepresivos</i>	Amitriptilina
<i>Antidiarreicos</i>	Loperamida
<i>Antieméticos</i>	Metoclopramida (o metopimazina) y ondansetrón
<i>Antihistamínicos</i>	Cetirizina (o difenhidramina)
<i>Protectores gástricos</i>	Cimetidina (o ranitidina) y omeprazol
<i>Corticoesteroides</i>	Prednisolona, hidrocortisona
<i>Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)</i>	Ácido acetilsalicílico e ibuprofeno
<i>Complementos vitamínicos y minerales</i>	Piridoxina (vitamina B6). Potasio y magnesio

Estos medicamentos se deben almacenar y tener al alcance en todo momento en las unidades de tratamiento de la tuberculosis, donde se tratan pacientes con tuberculosis resistente.

Las reacciones adversas graves, que pueden poner en peligro la vida o causar una lesión permanente (grados 3 y 4), deben ser tratadas por personal médico con experiencia para reconocer el medicamento causante del efecto adverso y lo tratará, disminuyendo dosis del medicamento en cuestión o interrumpirá su administración y lo reemplazará por un fármaco equivalente cuando sea necesario.

La modificación de un esquema terapéutico solo se debe considerar como último recurso, cuando ha fracasado el tratamiento de las reacciones adversas con medicamentos complementarios.

6.2 Manejo de las reacciones adversas

6.2.1 Trastornos gastrointestinales

Náusea y vómito

Medicamentos presuntamente responsables: **Pto/Eto, PAS, H, E, Z, Cfz, Bdq.**

- Toxicidad de Pto/Eto sobre la mucosa gástrica.
- Posible riesgo de hipopotasemia.

Tratamiento:

- 1 Rehidratación con soluciones de rehidratación oral.
- 2 Recomiende una comida ligera antes de tomar los medicamentos.
- 3 Prescriba 10-20 mg de metoclopramida 30 min antes de la toma del medicamento.
- 4 Cuando el vómito persiste, prescriba 2-8 mg de ondansetrón 30 min antes de la toma del medicamento.
- 5 Divida la dosis de Pto/Eto en dos tomas, mañana y tarde, siempre y cuando se garantice el TDO (efecto dependiente de la dosis; la mayoría de los pacientes tolera mejor las dosis más altas en la tarde).
- 6 En los pacientes preocupados por posibles náuseas y vómito, administre 5 mg de diazepam 30 min antes de la toma del medicamento.

Gastritis

Medicamentos presuntamente responsables: **Pto/Eto, PAS.**

Tratamiento:

- 1 Recomiende tomar una comida ligera antes de los medicamentos.
- 2 La absorción de las FQ se disminuye con fármacos que contienen cationes como el magnesio y el aluminio (y el sucralfato) (disminución importante); el hierro (disminución moderada); el calcio, el zinc (y las multivitaminas) (disminución leve).
- 3 Prescriba 20-40 mg de omeprazol en la noche (2 horas antes o 3 horas después de los medicamentos).

Diarrea

Medicamentos presuntamente responsables: **PAS**, Pto/Eto.

Tratamiento:

- 1 Animar al paciente a que tolere una diarrea leve.
- 2 Recomiende la ingesta de líquidos.
- 3 Trate la diarrea sin complicaciones (sin sangre en las heces ni fiebre) con 4 mg de loperamida, seguida de 2 mg después de cada deposición hasta un máximo de 10 mg en 24 horas.
- 4 Controlar los niveles sanguíneos de potasio y el estado de hidratación en caso de diarrea grave.

Hepatotoxicidad

Medicamentos presuntamente responsables: **Z, H, Pto/Eto**, Bdq, PAS, Lzd, FQ (muy rara vez).

- Síntomas: náusea, vomito, dolor abdominal, ictericia.

Manejo:

- 1 Preste atención a los antecedentes médicos (hepatitis viral, infección por el VIH, consumo de alcohol, etc.).
- 2 Cuando la ALT y la AST se encuentran hasta cinco veces por encima del límite superior normal y no existe ictericia, continúe el tratamiento y trate las náuseas y el vómito.
- 3 Cuando la ALT y la AST se encuentran más de cinco veces por encima del límite superior normal, existe ictericia o ambos (bilirrubina >3 mg/dl), interrumpa todos los medicamentos y evalúe las transaminasas cada semana; cuando regresen a un valor dos veces por encima del límite superior normal, reintroduzca los fármacos menos hepatotóxicos (Am, E, Mfx, Cfz) y determine la concentración de transaminasas. Reintroduzca luego los fármacos hepatotóxicos en el siguiente orden: Pto/Eto, H y Z y supervise la concentración de transaminasas cada 3 días. Verifique las transaminasas después de introducir cada fármaco.
- 4 Cuando la reintroducción de un fármaco provoca de nuevo hepatotoxicidad, retire del tratamiento el fármaco responsable y reemplácelo por otro si se trata de un fármaco esencial. No reemplace la H ni la Z.
- 5 Supervise la concentración de transaminasas cada mes.

6.2.2 Trastornos renales

Nefrotoxicidad

Medicamentos presuntamente responsables: **Km, Am, Cm, E, Z, Cs.**

- Riesgo más alto cuando se prolonga la fase intensiva.

Tratamiento:

- 1 Supervisión estrecha de la creatinina (y el potasio) cada semana o cada 2 semanas.
- 2 Hidratación adecuada.
- 3 Si el aclaramiento de creatinina es inferior a 90 ml/min, prescriba Am dos a tres veces por semana en dosis de 12-15 mg/kg; administre E y Z tres veces por semana. Si el aclaramiento de creatinina permanece inferior a 60 ml/min pese a la disminución de las dosis a dos o tres veces por semana, interrumpa el fármaco inyectable y reemplácelo por Dlm o Lzd. Administre E y Z tres veces por semana.
- 4 Cuando el Dlm no esté disponible o si el Lzd está contraindicado, considere la administración de Bdq.

NB: En el caso de un aumento de la concentración de creatinina, desnutrición grave o edad avanzada, la función renal se determina mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina con fórmula de Cockcroft-Gault:

$$ACr = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso} \times k}{Cr}$$

- ACr: estimación del aclaramiento de creatinina en ml/min;
- Cr: concentración de creatinina en $\mu\text{mol/l}$;
- edad: edad en años;
- peso: en kg;
- k: coeficiente (1,23 para hombres y 1,04 para mujeres).

Nota: Conversión de la creatinina de $\mu\text{mol/l}$ a mg/dl : $\text{mg/dl} = (\mu\text{mol/l})/88,4$.

Tabla 6.3 Etapas de la nefropatía según el aclaramiento de creatinina

<i>Etapas de la nefropatía crónica</i>	<i>Aclaramiento de la creatinina (ml/min)</i>	<i>Actitud con respecto a los fármacos antituberculosos</i>
<i>Etapa 1 Normal</i>	≥90	
<i>Etapa 2 Leve</i>	60–89	Dos a tres veces por semana
<i>Etapa 3 Moderada</i>	30–59	Interrumpir los inyectables y cambiar a Dlm o Lzd o Bdq
<i>Etapa 4 Grave</i>	15–29	
<i>Etapa 5 Terminal</i>	<15	

Desequilibrio hidroelectrolítico

Medicamentos presuntamente responsables: **Cm, Km, Am.**

- Hipopotasemia: $K^+ < 3,5$ mEq/l.
- Hipomagnesemia: $Mg^{2+} < 1,5$ mEq/l.
- La hipopotasemia puede ser resistente al tratamiento cuando no se corrige la hipomagnesemia concomitante.
- Riesgo más alto cuando se prolonga la fase intensiva.
- El vómito, la diarrea y los diuréticos pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico.
- Riesgo de prolongación del intervalo QT corregido o QTc (verifique el ECG).
- Los desequilibrios hidroelectrolíticos son reversibles tras la retirada del fármaco inyectable (sin embargo, ¡esto puede tardar semanas o meses!).
- La hipopotasemia y la hipomagnesemia suelen ser asintomáticas.
- Síntomas de intensidad moderada: fatiga, mialgias, calambres, debilidad de los miembros inferiores, somnolencia, confusión.
- Síntomas asociados con una pérdida grave de electrolitos: tetania, parálisis y arritmias graves.

Tratamiento:

- 1 Recomiende una ingesta diaria de potasio (plátanos, naranjas, tomates, chocolate, etc.).
- 2 Examine la presencia de signos de deshidratación en los pacientes con vómito y diarrea. Inicie la rehidratación oral o por vía IV.
- 3 Considere la administración de potasio: comprimidos orales de liberación lenta de cloruro de potasio de 1.200–3.600 mg diarios en dos a tres dosis divididas (600 mg = 8 mEq),
- 4 En caso de hipopotasemia grave: KCl IV: 10 mEq/h (10 mEq KCl aumentarán el potasio sérico de 0,1 mEq/l).
- 5 Cuando la concentración sanguínea de potasio es baja, examine la concentración de magnesio (de no ser posible, considere la posibilidad de un tratamiento empírico con magnesio en todos los casos de hipopotasemia, con gluconato de magnesio en dosis de 1.000 mg dos veces al día).
- 6 Prescriba 25 mg/día de espironolactona en los casos resistentes.
- 7 Verifique el ECG en busca de una prolongación del intervalo QTc.

6.2.3 Trastornos neurológicos

Neuropatía periférica

Medicamentos presuntamente responsables: **Lzd, Cs, H, FQ, ISL, Pto/Eto, E.**

- Explore la presencia de una eventual comorbilidad: diabetes, infección por el VIH, alcoholismo, hipotiroidismo, malnutrición.
- No existe contraindicación formal al tratamiento antituberculoso en caso de existir las anteriores comorbilidades.

Tratamiento:

- 1 Piridoxina 100-200 mg por día (dosis máxima 100 mg/día en las embarazadas).
- 2 Amitriptilina 25-50 mg en la noche (dosis máxima 150 mg/día en tres tomas).
- 3 Carbamazepina 100-400 mg dos veces por día (seguimiento y supervisión de las transaminasas).

Neuritis óptica

Medicamentos presuntamente responsables: **Lzd, E.**

- Grave e irreversible si no se interrumpe de inmediato el medicamento.
- Pérdida de la visión de colores (primero el color verde). Realice el test de láminas de Ishihara (cartas de discriminación de colores); estas láminas se pueden obtener en internet.

Tratamiento:

- 1 Retire de inmediato Lzd, E o ambos.

Convulsiones

Medicamentos presuntamente responsables: **Cs, H, FQ.**

Tratamiento:

- 1 Retire Cs, que es el fármaco causante más probable.
- 2 Verifique siempre la concentración de creatinina en los pacientes con un comienzo súbito de convulsiones. Una función renal alterada puede aumentar las concentraciones de Cs.
- 3 Inicie tratamiento anticonvulsivo (carbamazepina, fenitoína o ácido valproico).
- 4 Reemplace la Cs por Pto/Eto (o PAS) si no se han utilizado en un esquema anterior que fracasó.

6.2.4 Trastornos osteoarticulares

Artralgia

Medicamentos presuntamente responsables: **Z**, **FQ**, **Bdq**.

Tratamiento:

- Prescriba AINEs: 600 mg de ibuprofeno tres veces por día.
- Reposo de la articulación.
- Los síntomas suelen disminuir con el tiempo y sin ninguna intervención.

Tendinitis (tendón de Aquiles)

Medicamentos presuntamente responsables: **FQ (todas)**.

Tratamiento:

- 1 Prescriba AINEs: 600 mg de ibuprofeno tres veces por día.
- 2 Reposo de la articulación.
- 3 La ruptura del tendón es más probable en los pacientes con diabetes y en los ancianos, pero es rara en los pacientes con TB-MDR.
- 4 Cuando persiste una inflamación notable, interrumpa la utilización de **FQ** y remplace por **Bdq**.

6.2.5 Trastornos dermatológicos

Prurito, erupciones cutáneas y reacciones alérgicas

Medicamentos presuntamente responsables: **todos**.

Medidas que deben adoptarse:

- 1 Los síntomas suelen regresar espontáneamente en las primeras semanas.
- 2 En caso de sequedad de la piel utilice cremas hidratantes o humectantes.
- 3 Prescriba antihistamínicos (difenhidramina 25–50 mg o cetirizina 5–10 mg antes de los medicamentos).
- 4 Prescriba pomadas con corticoesteroides.
- 5 Prescriba prednisona oral en dosis bajas (10–20 mg/día) cuando no se observa mejoría.
- 6 Identifique y retire el medicamento responsable solo en caso de reacción adversa grave (por ejemplo, el síndrome de Stevens Johnson y el síndrome de Lyell).

6.2.6 Trastornos tiroideos

Hipotiroidismo

Medicamentos presuntamente responsables: **Pto/Eto+PAS**, Pto/Eto, PAS.

- Reversible tras retirada de medicamentos o fin del tratamiento.
- Si aumenta la concentración de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), evalúe los síntomas de hipotiroidismo.
- Cuando la TSH se encuentra 1,5 a 2 veces por encima del límite superior normal, inicie tratamiento.

Tratamiento:

- 1 Levotiroxina 100–150 µg/día en adultos; 75–100 µg/día en adultos jóvenes; 50 µg/día en ancianos (mayores de 65 años); 25 µg en caso de enfermedad cardiovascular grave.
- 2 Evalúe de nuevo la concentración de TSH después de 1–2 meses y ajuste en consecuencia la dosis de la levotiroxina.

6.2.7 Trastornos metabólicos

Hipoglucemia e hiperglucemia

Medicamentos presuntamente responsables: **Gfx**, **Mfx**.

- Reversible tras retirada de medicamentos o fin del tratamiento.
- Es importante una regulación adecuada de la glucosa durante el tratamiento antituberculoso.
- Mayor riesgo con la Gfx que con la Mfx.

Tratamiento:

- 1 Trate la hipoglucemia y la hiperglucemia según sea necesario.
- 2 Retire la Gfx, reemplace por Mfx y supervise la glucemia.

Acidosis láctica

Medicamento presuntamente responsable: **Lzd**.

- Acumulación de lactato en el organismo, que tiene como consecuencia un pH sanguíneo excesivamente bajo.
- Consecuencia de toxicidad mitocondrial.
- Supervise con análisis de sangre (arterial o venosa).
- Síntomas: dolor abdominal, náuseas, vómito, respiración rápida y profunda, debilidad general.

Tratamiento:

- 1 Retire el Lzd y reemplácelo por otro fármaco con características equivalentes (por ejemplo, el imipenem o el meropenem + ácido clavulánico).

6.2.8 Trastornos hematológicos

Aplasia medular

Medicamento presuntamente responsable: Lzd.

Tratamiento:

- 1 Retire de inmediato el Lzd en caso de aplasia medular grave (grado 3): leucocitos, eritrocitos o plaquetas.
- 2 Considere practicar una transfusión sanguínea en caso de anemia grave.
- 3 Examine las posibles causas de trastornos hematológicos ajenos o añadidos al Lzd.
- 4 Disminuya la dosis del Lzd (300 mg/día o 600 mg tres veces por semana en lugar de 600 mg/día) si la aplasia mejora y verifique el hemograma completo.

6.2.9 Trastornos psiquiátricos

Depresión

Medicamentos y situaciones presuntamente responsables: estado psicológico del paciente, situación socioeconómica, Cs, H, FQ.

Tratamiento:

- 1 Evalúe la situaciones psicológica y socioeconómica del paciente.
- 2 Retire la Cs, que es el fármaco con mayor probabilidad de causar depresión.
- 3 Verifique siempre la concentración de creatinina en los pacientes con un comienzo súbito de depresión. El trastorno de la función renal puede aumentar las concentraciones séricas de Cs.
- 4 Cuando persisten síntomas moderados o graves, inicie un tratamiento antidepresivo con fluoxetina, amitriptilina o medicamentos semejantes. No administre estos al mismo tiempo que el Lzd (riesgo de síndrome serotoninérgico).
- 5 Reemplace la Cs por Pto/Eto (o PAS) si no se ha utilizado en un esquema anterior que fracasó.

Psicosis

Medicamentos presuntamente responsables: Cs, H, FQ.

Tratamiento:

- 1 Retire la Cs, que es el fármaco causante más probable.
- 2 Verifique siempre la concentración de creatinina en los pacientes con un comienzo súbito de psicosis. Un trastorno de la función renal puede aumentar las concentraciones séricas de Cs.
- 3 Cuando persisten síntomas moderados o graves, inicie un tratamiento antipsicótico con haloperidol.
- 4 Reemplace la Cs por Pto/Eto (o PAS) si no se ha utilizado en un esquema anterior que fracasó.

6.2.10 Trastornos cardíacos

Prolongación del intervalo QTc

Medicamentos presuntamente responsables: FQ, Bdq, Dlm, Cfz.

- Mfx prolonga el intervalo QTc más que Lfx y Gfx.

Tratamiento:

- 1 Repita el ECG y verifique la prolongación del intervalo QTc.
- 2 Preste atención a la presencia de diarrea, vómito, uso de diuréticos, consumo de alcohol y a la administración de medicamentos complementarios (ondansetrón en altas dosis).
- 3 Verifique las concentraciones de potasio, magnesio y calcio y mantenga los electrolitos en valores normales (refiérase a la pérdida de electrolitos en el apartado sobre los trastornos renales).
- 4 Cuando el intervalo QTc es inferior a 500 ms, continúe la Mfx, la Bdq o el Dlm y repita el ECG una vez por semana.
- 5 Cuando el intervalo QTc mide 500 ms o más, suspenda transitoriamente todos los medicamentos que prolongan el QT y reemplace luego la Mfx por Gfx o altas dosis de Lfx (cuando la Gfx no esté disponible).
- 6 Cuando el intervalo QTc sigue midiendo 500 ms o más, considere la posibilidad de retirar la Cfz y remita el paciente a un cardiólogo siempre que sea posible.
- 7 Cuando el intervalo QTc mide aún 500 ms o más, considere la posibilidad de retirar Bdq, Dlm o ambos.

NB: Refiérase al anexo 4: Definición, medición y pertinencia clínica del intervalo QT.

6.2.11 Ototoxicidad

Pérdida auditiva

Medicamentos presuntamente responsables: **Km, Am, Cm.**

- Se considera que las frecuencias entre 500 Hz y 4.000 Hz corresponden a las frecuencias de una conversación normal.
- Las frecuencias más altas (4.000–8.000 Hz) son las primeras que se afectan, antes de las frecuencias de la voz humana.
- Los pacientes perciben la pérdida auditiva a una frecuencia inferior a 4.000 Hz, cuando alcanza 25–30 dB.
- Cuando los pacientes refieren una pérdida auditiva, existe ya un grado avanzado de hipoacusia.
- Los audiogramas seriados pueden contribuir a detectar y a supervisar de manera temprana a los pacientes expuestos.
- La pérdida auditiva es irreversible.
- Advertencia: continuar los ISL pese a la pérdida auditiva casi siempre da origen a una sordera irreversible.

Tratamiento:

- 1 Cuando se agrava la pérdida auditiva durante la fase intensiva (grado 1 o superior), reemplace la Am por Dlm o Lzd, cuando Dlm no esté disponible.
- 2 Cuando existe una pérdida auditiva de grado 1 o mayor en M0, considere la posibilidad de utilizar Dlm o Lzd en lugar de Am.
- 3 Cuando Dlm no esté disponible o existe contraindicación Lzd, considere usar Bdq.
- 4 Evite furosemida y las tiacidas, ya que pueden aumentar la ototoxicidad.
- 5 Se deben utilizar prótesis auditivas cuando existe una ototoxicidad de grado 2 o 3 al completar el tratamiento.

NB: Refiérase al anexo 5: Definición, medición y pertinencia clínica de la audiometría.

6.3 Farmacovigilancia

Todas las reacciones adversas se deben registrar en la tarjeta de tratamiento del paciente y en una base de datos por tipo, grado y mes de aparición.

Las reacciones adversas graves (grados 3 y 4) se tienen que notificar al PNT y al Departamento de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (véase el anexo 6: Formulario de notificación de reacciones adversas).

7 Declaración de caso, registro y notificación, y gestión de medicamentos

7.1 Definiciones

7.1.1 Definiciones de caso en función de los antecedentes de tratamiento

Caso nuevo (N): Un paciente que nunca ha recibido tratamiento de tuberculosis o que ha recibido medicamentos antituberculosos durante menos de 1 mes.

Fracaso (F1): Un paciente cuya baciloscopia permanece positiva al quinto mes o más tarde durante un tratamiento de primera línea.

Fracaso del retratamiento (F2): Un paciente cuya baciloscopia permanece positiva al quinto mes o más tarde durante el retratamiento.

Recaída (R1 y R2): Un paciente que ha recibido tratamiento de tuberculosis y su primer esquema de tratamiento (R1) o retratamiento (R2) se declaró como “curado” o “tratamiento completado”, en quien se diagnostica de nuevo tuberculosis con baciloscopia o cultivo positivo.

Regreso al tratamiento (RT): Un paciente con baciloscopia positiva que regresa para tratamiento después de una interrupción superior a 2 meses consecutivos (se había declarado como “pérdida en el seguimiento”).

Otro (O): Paciente que no pertenece a ninguna de las categorías anteriores.

7.1.2 Definiciones de resultado terapéutico de la TB-RR

Las definiciones de resultado terapéutico descritas en la presente guía corresponden a las que propone La Unión para el esquema acortado de tratamiento de la TB-RR y por lo tanto se adaptan a su duración más corta.

En comparación con los esquemas prolongados individualizados propuestos anteriormente, el esquema acortado introduce varias características nuevas: la fase intensiva es más breve; los criterios para pasar de la fase intensiva a la fase de continuación se fundamentan en los resultados de la baciloscopia y no del cultivo; el esquema tiene una duración total corta, por lo cual es más difícil basarse en los resultados del cultivo para tomar las decisiones; el esquema es estandarizado, todos los fármacos son esenciales y rara vez se reemplazan.

Curado: Tratamiento completado sin evidencia de fracaso y dos cultivos consecutivos de muestras obtenidas con un intervalo mínimo de 30 días son negativos en la fase de continuación.

Tratamiento completado: Tratamiento completo sin evidencia de fracaso, pero sin registro de que dos cultivos consecutivos de muestras obtenidas con un intervalo mínimo de 30 días hayan sido negativos en la fase de continuación.

Fallecido: Un paciente que fallece por cualquier motivo durante el curso del tratamiento.

Fracaso:

- un paciente con un cultivo positivo después de 6 meses o más de tratamiento (con la excepción de un cultivo positivo aislado, es decir un cultivo precedido por uno o más cultivos negativos y seguido de dos o más cultivos negativos); o
- un paciente, quien después de una conversión inicial, presenta una reversión después de 6 meses o más de tratamiento, con dos cultivos consecutivos positivos de muestras obtenidas con un intervalo mínimo de 30 días; o
- un paciente que presenta dos baciloscopias consecutivas con un grado 2+ o mayor después de 6 meses o más y sin mejoría de su estado clínico (en entornos con un acceso limitado al cultivo); o
- pruebas de una resistencia adquirida adicional a las fluoroquinolonas o los medicamentos inyectables de segunda línea; o
- tratamiento suspendido o necesidad de un cambio permanente de esquema o por lo menos de dos fármacos antituberculosos debido a las reacciones adversas.*

*El hecho de agregar dos fármacos se clasifica como fracaso, pero no así retirar del esquema o suspender dos fármacos.

Pérdida de seguimiento: Un paciente cuyo tratamiento se interrumpió durante 2 meses consecutivos o más.

No evaluado: Un paciente a quien no se asignó un resultado terapéutico (esto incluye los pacientes “transferidos” a otra unidad de tratamiento y los pacientes de quienes se desconoce su resultado terapéutico).

Éxito de tratamiento: La suma de los curados y los tratamientos completados.

Asesoramiento de la tasa de recaídas

Recaída: Paciente que ha recibido tratamiento por TB-RR y se ha declarado “curado” o “tratamiento completado”, en quien se diagnostica otro episodio confirmado de TB-RR generalmente al cabo de un periodo de un año de seguimiento.

Para los esquemas estándar convencionales (más largos) se aplican las siguientes definiciones vigentes de la OMS (2013):

Curado: Tratamiento completado según lo recomienden las políticas nacionales sin evidencia de fracaso y tres o más cultivos negativos consecutivos, con un intervalo de por lo menos 30 días entre ellos después de la fase intensiva^a.

Tratamiento completado: Tratamiento completo según lo recomienden las políticas nacionales sin evidencia de fracaso, pero sin tres o más cultivos negativos consecutivos, con un intervalo de por lo menos 30 días entre ellos después de la fase intensiva^a.

Fallecido: Un paciente que muere por cualquier motivo durante el curso del tratamiento.

Fracaso: Tratamiento suspendido o necesidad de un cambio permanente de esquema de por lo menos de dos fármacos antituberculosos debido a:

- falta de conversión^b al final de la fase intensiva^a; o
- reversión bacteriológica^b en la fase de continuación después de la conversión a negativo^b; o
- evidencia de una resistencia adquirida adicional a las fluoroquinolonas o los medicamentos inyectables de segunda línea; o

- reacciones adversas a los medicamentos.

Pérdida en el seguimiento: Un paciente cuyo tratamiento fue interrumpido durante 2 meses consecutivos o más.

No evaluado: Un paciente al que no se le ha asignado ningún resultado del tratamiento (esto incluye los casos “transferidos a” otra unidad de tratamiento y cuyos resultados del tratamiento se desconocen).

Éxito de tratamiento: La suma de los curados y los tratamientos completados.

^aPara el fracaso, la falta de conversión al final de la fase intensiva significa que el paciente no convierte dentro de la duración máxima de la fase intensiva aplicada por el programa. Cuando no se define ninguna duración máxima, se propone 8 meses como límite. Para los esquemas sin una clara distinción entre la fase intensiva y de continuación, se ha sugerido un límite de 8 meses después del inicio del tratamiento para determinar cuándo comienza la aplicación de los criterios de curación, tratamiento completado y fracaso.

^bLos términos “conversión” y “reversión” del cultivo tal como se utilizan aquí se definen como sigue:

Conversión (a negativo): La conversión negativa del cultivo se define mediante dos cultivos consecutivos que son negativos, tomados con un intervalo mínimo de 30 días. En este caso, la fecha de recogida de la muestra del primer cultivo negativo se utiliza como fecha de la conversión.

Reversión (a positivo): La reversión del cultivo a positivo significa que después de una conversión inicial, se encuentran dos cultivos consecutivos positivos, tomados con un intervalo mínimo de 30 días. Con fines de definición de fracaso, la reversión se considera solo cuando se produce en la fase de continuación.

7.2 Formularios de registro y notificación

En el anexo 6 se presentan los **formularios de solicitud de baciloscopia (formulario 6.1), prueba Xpert (formulario 6.2), prueba LPA, cultivo y de PSF (formulario 6.3)** además de todos los demás herramientas y formularios de notificación.

Es necesario mantener un registro **de laboratorio de los pacientes examinados con la prueba Xpert (formulario 6.4a)** en cada laboratorio en una hoja de cálculo de tipo Excel. El registro se utilizará para identificar todos los casos de TB-RR y darles seguimiento. Este archivo se debe actualizar periódicamente (por lo menos una vez por semana) y completar a partir de la información recibida sobre el manejo del paciente.

Los coordinadores de tuberculosis deben velar por que los resultados de la prueba Xpert se introduzcan en el momento preciso y en un tiempo razonable en los registros de la UMB y en los informes trimestrales de esta unidad, a fin de supervisar la cobertura de la prueba Xpert en los pacientes nuevos y los pacientes previamente tratados.

El **registro de laboratorio de pacientes con TB-RR confirmada con información sobre el tratamiento (formulario 6.4b)** se debe utilizar con el fin de evaluar la proporción de pacientes con TB-RR que inician tratamiento y las unidades de TB-MDR deben actualizarlos de manera periódica. Se deben conservar ambas versiones del registro de laboratorio, en papel y electrónico.

La versión en papel de las **tarjetas individuales de tratamiento de los pacientes con TB-RR (formulario 6.5)** se debe utilizar para facilitar el seguimiento.

El **registro de tratamiento de la TB-RR (formulario 6.6)** debe incluir a todos los pacientes con diagnóstico de TB-RR que iniciaron tratamiento.

Es preciso presentar **un informe sobre la detección y el inicio del tratamiento de la TB-RR (formulario 6.7)** cada trimestre, a partir del registro de laboratorio de los pacientes con TB-RR confirmada con información sobre el tratamiento, del registro de la UMB o ambos. Partiendo del registro de TB-RR se debe crear un **informe sobre los resultados del tratamiento de segunda línea (formulario 6.8)** y actualizarlo cada trimestre.

Cuando se presentan reacciones adversas graves (grados 3 y 4), se debe completar el **Formulario de notificación de reacciones adversas (formulario 6.9)** y enviarlo al Departamento de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud. Toda reacción adversa se inscribirá en una base de datos electrónica individual, la cual deberá actualizarse con el análisis anual de cada cohorte de pacientes.

7.3 Gestión de los medicamentos

El equipo central del PNT debe cuantificar las necesidades de medicamentos de segunda línea cada semestre, a partir del número de casos notificados de TB-RR, la cobertura de Xpert notificada, el potencial incremento de detección de casos y las proyecciones del número de pacientes con TB-RR, TB pre-XDR y TB-XDR para los siguientes 12 meses. Se deben calcular las necesidades de medicamentos para estos pacientes y restar las reservas, a fin de definir el pedido de medicamentos. También es importante vigilar las fechas de caducidad de los medicamentos de reserva.

En general, entre la fecha de pedido y la fecha de entrega transcurren de 6 a 8 meses y es preciso tenerlo en cuenta en los cálculos. Es necesario conservar una reserva de seguridad mínima (en inglés *buffer stock*) para 6 meses.

Los medicamentos se suelen distribuir del nivel central hacia las unidades de TB-MDR donde se inicia el tratamiento.

En general, los medicamentos de segunda línea se envasan en paquetes o cajas para pacientes individuales, en cantidad suficiente para la duración total del esquema acortado, pero con los esquemas individualizados más largos, los medicamentos se envían periódicamente con el fin de evitar la caducidad.

La unidad central debe supervisar de cerca los niveles de las reservas y las fechas de caducidad en las unidades de TB-MDR y practicar redistribuciones según sea necesario.

8 Control de infección

La transmisión de la tuberculosis ocurre de persona a persona, principalmente por el aire mediante los núcleos de gotitas infectantes que excreta al medio ambiente un paciente contagioso, que no se ha diagnosticado ni ha iniciado un tratamiento adecuado.

Los factores de riesgo de transmisión de la tuberculosis están vinculados con las siguientes situaciones:

- La contagiosidad del paciente (positividad de la baciloscopia, presencia de cavernas, intensidad y frecuencia de la tos).
- La ausencia de tratamiento o un tratamiento no supervisado.
- La predisposición constitucional y adquirida: infección por el VIH, malnutrición, diabetes, niños, etc.

La transmisión depende de las siguientes variables:

- El número de bacilos excretados por el paciente.
- El número de personas en la zona de exposición.
- El grado de ventilación en la zona de exposición (circulación deficiente del aire).
- La duración de la exposición.

Las medidas de control de la infección se clasifican en función de su prioridad.

Tabla 8.1 Medidas de control de las infecciones según la prioridad

<i>Prioridad</i>	<i>Tipo de medida</i>	<i>Objetivo</i>
<i>Primera</i>	Medidas de control administrativas	Disminuir el riesgo de exposición para todas las personas en una zona donde puede existir exposición a la tuberculosis.
<i>Segunda</i>	Medidas de control ambientales	Disminuir la concentración de las partículas infectantes.
<i>Tercera</i>	Protección respiratoria personal	Proteger al personal de salud en las zonas donde no se puede disminuir la concentración de partículas infectantes.

Las medidas de control administrativas son las más eficaces y esenciales; las medidas de control ambiental son más difíciles de aplicar y más costosas; y la protección respiratoria personal puede no ser eficaz sin la aplicación de los otros dos tipos de medidas.

8.1 Medidas de control administrativas

En el entorno de la atención de salud:

- Diagnóstico rápido de cada persona con tuberculosis.
- Separación y cribado de los pacientes con tos.
- Recogida de las muestras de esputo en el exterior, en un lugar aislado de otras personas, en todas las ocasiones.
- Iniciación rápida de un tratamiento eficaz.
- Evaluación del riesgo de transmisión en los establecimientos de atención de salud.
- Sensibilización del personal, los pacientes y sus familias y los visitantes.
- Vigilancia de la tuberculosis en los profesionales de salud involucrados en la atención de pacientes con tuberculosis.

En el hogar:

- Medidas sencillas:
 - El paciente debe usar un pañuelo cuando tose.
 - Abrir las ventanas y procurar una ventilación adecuada de las habitaciones y dormitorios.
- Cuando el paciente que recibe tratamiento ya no tose, no se precisan precauciones especiales.
- No aporte consejos inútiles como separar los cubiertos y los utensilios para comer, el aislamiento, etc.

8.2 Medidas de control ambientales

Con el objeto de disminuir la concentración de gotitas infectantes en el aire de los establecimientos de salud, es necesario garantizar una ventilación adecuada en las salas de espera, los consultorios y en los pabellones de los hospitales.

Ventilación natural



Figura 8.1 Ejemplos de ventilación natural en dos unidades de TB-MDR en el Níger

- Abrir las puertas y las ventanas a fin de potenciar al máximo la ventilación natural.
- El riesgo de infección con la ventilación natural puede ser más bajo que con un sistema mecánico de ventilación cuyo mantenimiento es deficiente.
- Las estructuras con techos altos y grandes ventanas ofrecen una mejor ventilación natural que las instalaciones con techos bajos y ventanas pequeñas o que carecen de ventanas.
- Costos más bajos de mantenimiento.
- Apropiaada en las regiones tropicales.

Ventilación mecánica

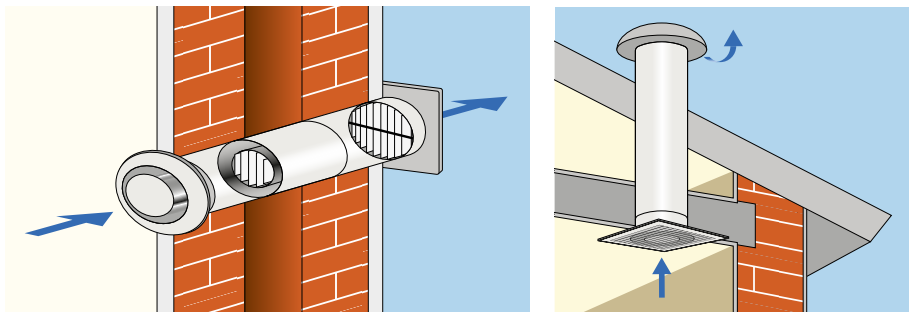


Figura 8.2 Ejemplos de ventilación mecánica

Lámparas ultravioleta

Vida útil del producto: 7 meses a 14 meses; se debe limpiar con un paño y alcohol de 70° cada mes.



Figura 8.3 Lámpara ultravioleta

8.3 Protección respiratoria personal

- Las mascarillas quirúrgicas evitan la propagación de los microorganismos de la persona que las lleva puestas a otras personas, pero no protegen a quien las usa de los gérmenes de los demás.
- Los respiradores N95 constituyen la última barrera de protección de los profesionales de salud contra la transmisión intrahospitalaria. Sin las medidas de control administrativas y ambientales, las mascarillas no ofrecen una protección adecuada al personal de salud. Estas mascarillas se pueden reutilizar varias veces si se conservan debidamente. Las causas más frecuentes de deterioro son la humedad, el polvo y el descuido en la manipulación.

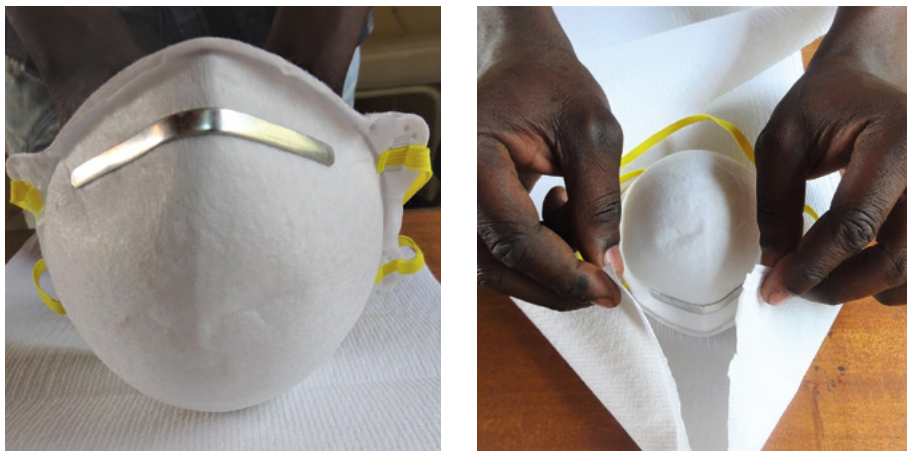


Figura 8.4 Respirador N95 (izquierda) y su protección diaria contra el polvo (derecha)

Anexos

1	¿Qué hacer cuando los resultados de resistencias de laboratorio son anómalos o discordantes?	69
2	Preparación, transporte y procesamiento de las muestras de esputo	71
3	Resultados de los análisis de laboratorio y gestión de la toxicidad de los medicamentos	76
4	Intervalo QT y QTc: definición, medición y pertinencia clínica	79
5	Audiometría: descripción, medición y pertinencia clínica	86
6	Formularios	91

Anexo 1

¿Qué hacer cuando los resultados de resistencias del laboratorio son anómalos o discordantes?

Todo resultado de resistencia (con cualquier tipo de prueba) en una persona con factores de riesgo de albergar microorganismos resistentes se debe considerar inicialmente como resistente.

1) Casos con poca probabilidad de ser resistentes a R, con un resultado RR con la prueba Xpert (por ejemplo, los casos nuevos en entornos con baja prevalencia de RR). Posible error de identificación o de escritura.

a. Interpretación: Repita la prueba Xpert con otra muestra y adopte el segundo resultado como correcto.

2) Resultado de SR con la prueba Xpert, aunque la resistencia a R es muy probable (por ejemplo, los fracasos del tratamiento, las recaídas después de retratamiento, los contactos de pacientes con TB-RR).

a. Interpretación: La prueba Xpert puede no detectar la resistencia causada por unos pocos tipos de mutaciones. De ser posible, remita para pruebas fenotípicas de resistencia en medio Löwenstein-Jensen.

3) Resultado de *M. tuberculosis* detectado y RR con la prueba Xpert, pero cultivo negativo

a. Causas: Muestra de cantidad insuficiente, demora en el transporte de la muestra, escasa viabilidad de los bacilos, procedimientos de laboratorio incorrectos (descontaminación, calidad del medio de cultivo, incubación, errores de identificación, etc.). Los bacilos muertos dan lugar a un resultado positivo de la prueba Xpert.

b. Interpretación: Acepte el resultado de la prueba Xpert (RR); pero ignórelo cuando se trata de un caso de RR curado.

4) Resultado de *M. tuberculosis* detectado y SR con la prueba Xpert, pero RR con la prueba LPA

a. Causas: Errores de laboratorio, heterorresistencia (coexistencia de poblaciones micobacterianas sensibles y resistentes). Según la viabilidad

de las micobacterias, las PSF pueden dar diferentes perfiles de resistencia con diferentes muestras. La heterorresistencia se detecta mucho mejor con la prueba LPA que con la prueba Xpert y tiene pertinencia clínica. Tenga cuidado con los posibles errores técnicos en el caso de la prueba LPA, por coloración muy tenue de las bandas de la cepa natural o salvaje que se interpretan de manera inexacta como indicativas de resistencia.

b. Interpretación: Acepte el resultado de la prueba LPA (RR).

5) Resultado de *M. tuberculosis* detectado y RR con la prueba Xpert, pero SR con la prueba LPA

a. Causas: La probabilidad de no detectar las mutaciones es mayor con la prueba LPA en cualquier extremo del segmento amplificado; heterorresistencia detectada por accidente con alguna de las dos pruebas.

Posible error de lectura de la prueba LPA por coloración muy tenue de las bandas de la cepa natural o salvaje, que no se interpreta como indicativa de resistencia.

b. Interpretación: Acepte el resultado de la prueba Xpert (RR).

6) Resultado de *M. tuberculosis* detectado y RR con la prueba Xpert, pero SR con las PSF en cultivo

a. Causas: Mutaciones mudas o imperceptibles que modifican el triplete o codón pero no modifican el aminoácido y por tanto la proteína que codifican. Son frecuentes solo en países con muy baja prevalencia de RR, pero muy raras en países con alta prevalencia de RR. Las PSF en cultivo para R pueden dar resultados falsos de sensibilidad debido a una baja resistencia o a un crecimiento deficiente de los bacilos resistentes (bastante frecuente, sobre todo con los cultivos en medio líquido), se asocian en parte con una técnica deficiente.

b. Interpretación: Acepte el resultado de la prueba Xpert (RR).

7) Resultado de *M. tuberculosis* detectado y SR con la prueba Xpert, pero RR con las PSF en cultivo

a. Causas: Mutaciones raras por fuera de la región hiper-recombinante del gen *rpoB*, que no detecta generalmente en las pruebas comerciales. Heterorresistencia no detectada por la prueba Xpert.

b. Interpretación: Acepte el resultado del cultivo con PSF (RR).

Anexo 2

Preparación, transporte y procesamiento de las muestras de esputo

(Según datos inéditos del Instituto de Medicina Tropical en Amberes, Bélgica)

a) Para pruebas con bacilos muertos (pruebas moleculares)

Principio

Quando se prepara una muestra de un paciente con presunción clínica de TB-RR, el profesional de salud debe conservar la muestra con baciloscopia positiva en etanol para enviarla a un laboratorio dotado de equipos Xpert o LPA (GenoType® MTBDRPlus o MTBDRsl).

Con el objeto de garantizar la inactivación de los bacilos de *M. tuberculosis*, la concentración final de etanol tiene que ser alrededor del 70%. Esta concentración se consigue al añadir por cada volumen de esputo, dos volúmenes del etanol de calidad industrial, normalmente disponible, que corresponde al etanol al 95 %.

Equipo

Opción 1:

Un tubo cónico de 50 ml con tapón de rosca y cierre hermético (tipo Falcon®) que contiene 10 ml de etanol al 95 %.

O

Opción 2:

- Un tubo de 50 ml (tipo Falcon®)
- Etanol al 95 % (alcohol desnaturalizado)

Preparación

- Deje la muestra de esputo en el frasco sobre la mesa de laboratorio durante la noche a fin de favorecer la fluidificación;
- Al día siguiente, agite lentamente la muestra con movimientos circulares suaves durante varios segundos con el tapón cerrado;
- Deje reposar durante 15–30 min antes de abrirlo;
- Evalúe el volumen de la muestra.

Opción 1:

Cuando el volumen de la muestra de esputo es inferior a 5 ml, disminuya el volumen de etanol en el tubo Falcon® de 50 ml hasta que la cantidad de etanol corresponda más o menos al doble del volumen de esputo. Cuando el volumen de la muestra es superior a 5 ml, agregue etanol de otro tubo de 50 ml de manera que el volumen de etanol sea alrededor el doble del volumen de esputo.

Opción 2:

- Agregue dos volúmenes de etanol al 95 % por cada volumen de esputo en un tubo de 50 ml, vierta la muestra en el tubo de 50 ml que contiene el etanol al 95 %, de manera que descienda por las paredes del tubo;
- Cierre herméticamente el tubo de 50 ml y agítelo invirtiéndolo unas 20 veces;
- Escriba en el tubo el nombre del paciente y de la UMB con un marcador indeleble;
- Mantenga el tubo de ensayo a temperatura ambiente hasta el día siguiente, para garantizar que los bacilos ya no son viables;
- Rellene el formulario de solicitud de la prueba Xpert.

Transporte

No se precisa un empaquetado de seguridad para transportar los tubos de ensayo, pues los bacilos no son viables. Verifique que los tubos se han cerrado de manera adecuada y dispóngalos en una bolsa plástica gruesa termo sellada para el transporte.

Cuando se utiliza el transporte aéreo, el volumen total de etanol no debe exceder 30 ml por tubo o 300 ml por paquete con un número x de tubos de ensayo (Clase A de las Mercancías Peligrosas Inflamables según la Reglamentación Internacional de Transporte Aéreo).

Procedimientos de laboratorio para realizar la prueba Xpert:

- Transfiera al cartucho un mínimo de 2 ml de la mezcla de esputo y etanol sin utilizar el reactivo Cepheid.

Procedimientos de laboratorio para la prueba LPA:

- Centrifugue el tubo de ensayo a 3.000 g durante 15 minutos;
- Retire el sobrenadante;
- Ponga de nuevo en suspensión el sedimento en 50 ml de agua destilada estéril;
- Centrifugue una segunda vez a 3.000 g durante 15 minutos;
- Retire el sobrenadante y utilice el sedimento.

b) Para cultivo en medio sólido con base de huevo

Principio

Con esta forma de transporte se utiliza el CCP antiséptico, que favorece la conservación de los bacilos tuberculosos viables a temperatura ambiente durante un mes.

Materiales necesarios

- Tubos de 50 ml (Falcon®) estériles, cónicos, plásticos y graduados (no reutilizar los tubos).
- Solución de CCP al 1 %: disuelva 20 g de sal (NaCl) y 10 g polvo de CCP en 1.000 ml de agua destilada y coloque la mezcla en la autoclave; conserve la muestra a temperatura ambiente a fin de evitar la precipitación y la inactivación (la vida útil de la solución es de uno a dos años); vierta 5 ml de solución en cada tubo de 50 ml de manera aséptica.
- Papel higiénico, algodón, etiquetas, cinta adhesiva o de embalar, bolsas plásticas, sobres plastificados, cajas de cartón.

Preparación

- Interrumpa todos los medicamentos antituberculosos durante uno a dos días.
- Suministre al paciente dos tubos Falcon® de 50 ml con 5 ml de solución de CCP (véanse los detalles abajo) y pídale que recoja una muestra de esputo en la mañana.
- Procure que los tubos se cierren herméticamente sin aplicar una fuerza excesiva que rompa el tapón.
- Agite lenta y suavemente para mezclar el esputo con la solución de CCP.
- Rotule el tubo y asigne un número único a cada etiqueta (etiqueta adhesiva de tipo leukoplast o etiqueta en papel cubierta por cintas adhesivas transparentes); no escriba sobre el tubo con un marcador indeleble, pues la marca puede borrarse con los químicos utilizados en el laboratorio.

- Inscriba los datos en un registro con el número de identificación de la muestra y la información sobre el paciente; al crear un número de identificación para cada muestra se puede utilizar el código de la ciudad (por ejemplo, RAB), el año (por ejemplo, 17) y el número consecutivo del registro de laboratorio (por ejemplo, 001), con la extensión “A” o “B” que indica las muestras del mismo paciente recogidas en dos días consecutivos. Estos números solo se deben utilizar una vez; si en adelante se recogen otras muestras del mismo paciente, estas deben comportar números de identificación diferentes.
- Conserve siempre los tubos con la solución de CCP, ya sea que contengan o no esputo, a temperatura ambiente (el CCP se cristaliza a baja temperatura).

Empaquetado

- Envuelva cada tubo separadamente en papel absorbente (pañuelo de papel).
- Envuelva completamente los tubos en algodón.
- Coloque los tubos en un sobre plástico resistente y ciérrelo herméticamente por calor; también se pueden utilizar las bolsas Ziploc.
- Coloque el sobre en una caja de cartón resistente y agregue material absorbente.
- Adjunte al paquete una lista de las muestras (cada una con un número de identificación único y el nombre completo del paciente), después de haber colocado, en primer lugar, las muestras en una bolsa plástica.
- Cierre herméticamente la caja con cinta adhesiva y pegue la etiqueta con la dirección a la caja.

Transporte

- En condiciones ideales, las muestras se deben enviar en un plazo máximo de 10 días después de su recogida; evite sobrepasar 4 semanas, pues quedarán muy pocos o ningún bacilo ácido-alcohol resistente viable.
- Se deben utilizar los medios de transporte más rápidos al enviar los tubos.

c) Para el cultivo en medio líquido o en agar

Cuando se ha de realizar un cultivo en medio líquido (medio 7H9, como en el caso del sistema MGIT™ automatizado) o en medio sólido con agar (medio Middlebrook) ni el CCP ni otras sustancias de tipo detergente antiséptico son adecuadas para el transporte del esputo. El producto permanece activo e inhibe el crecimiento de los bacilos. Cabe anotar que con frecuencia la tinción de Ziehl-Neelsen y la auramina dan resultados negativos falsos cuando se utilizó el CCP para el transporte de la muestra de esputo. Realizar la baciloscopia en estas muestras a su llegada al laboratorio de referencia tiene poca o ninguna utilidad y nunca se deben utilizar para el diagnóstico, cuando se cuenta con un resultado del laboratorio local obtenido directamente del esputo en fresco.

Las muestras con las que se prevé practicar un cultivo en medio líquido o en agar se deben transportar y procesar rápidamente y conservarlas refrigeradas (cadena de frío). Solo es posible obtener resultados óptimos cuando las muestras se procesan de inmediato después de su recogida en el laboratorio. Cuanto más prolongado sea el período de transporte necesario, más bajo será el número de bacilos viables y mayor la probabilidad de lograr resultados insatisfactorios. También se pueden obtener resultados negativos por un grado excesivamente alto de descontaminación suave (por ejemplo, cuando se utiliza el método corriente con NaCl NaOH al 1 %) o crear un gran número de negativos falsos por una descontaminación fuerte (por ejemplo, cuando se utiliza el método de Petroff durante un tiempo prolongado). Se puede agregar al medio una dosis doble de la mezcla de antibióticos PANTA™ (polimixina B, anfotericina B, ácido nalidíxico, trimetoprim, azlocilina; BD, Sparks, MD, EE. UU) o de Selectatabs™ (método de Mitchison) con el fin de disminuir la contaminación, sin afectar de manera excesiva la técnica de descontaminación.

Anexo 3

Resultados de los análisis de laboratorio y manejo de la toxicidad de los medicamentos

	<i>AST</i> (UI/l)	<i>ALT</i> (UI/l)	<i>Creatinina</i> (μ mol/l)	<i>K⁺</i> (mEq/l)	<i>Lactato</i> (mmol/l) sangre venosa
<i>Valores normales</i>	X-N	X-N	X-N	$\geq 3,5$	0,5-2
<i>Grado 1</i>	1,25-2,5 x N	1,25-2,5 x N	>1-1,5 x N	3,2-3,4	1,9-2,9
<i>Grado 2</i>	>2,5-5 x N	>2,5-5 x N	>1,5-3 x N	2,8-3,1	3-3,9
<i>Grado 3</i>	>5-10 x N	>5-10 x N	>3-6 x N	2,5-2,7	4-4,9
<i>Grado 4</i>	>10 x N	>10 x N	>6 x N	<2,5	≥ 5

Nota: X = valor normal inferior según las directrices nacionales; N = valor normal superior según las directrices nacionales.

	<i>Lipasa</i> ^o (UI/l)	<i>Hb</i> (g/dl)	<i>Plaquetas</i> (/mm ³)	<i>Neutrófilos</i> (/mm ³)
<i>Valores normales</i>	X-N	>10,5	>100.000	>1.500
<i>Grado 1</i>	>1-1,5 x N	9,5-10,5	75.000-99.999	1.000-1.500
<i>Grado 2</i>	>1,5-2 x N	8-9,4	50.000-74.999	750-999
<i>Grado 3</i>	>2-5 x N	6,5-7,9	20.000-49.999	500-749
<i>Grado 4</i>	>5 x N	<6,5	<20.000	<500

Nota: X = valor normal inferior según las directrices nacionales; N = valor normal superior según las directrices nacionales.

^o Referencia: Compassionate use program of bedaquiline, Janssen 2012.

	<i>QTc</i>	<i>Pérdida auditiva</i>	<i>Vómito</i>	<i>Diarrea</i>	<i>Neuropatía periférica</i>
<i>Valores normales</i>	Hombres ≤ 450 ms Mujeres ≤ 470 ms	0–20 dB			
<i>Grado 1</i>		Leve: 21–40 dB	Transitorio: dos a tres episodios por día o duración máxima de una semana	Transitorio: tres a cuatro deposiciones al día o duración máxima de una semana	Dolor discontinuo; ningún tratamiento
<i>Grado 2</i>	Hombres 450–500 ms Mujeres 470–500 ms	Moderada: 41–70 dB	Repetido: cuatro o cinco episodios por día o duración superior a una semana	Persistente: cinco a siete deposiciones al día o duración superior a una semana	Dolor moderado permanente; vitamina B6
<i>Grado 3</i>	>500 ms	Grave: 71–90 dB	Vómito durante 24 horas; ortostático hipotensión	Más de siete deposiciones al día o necesidad de hidratación intravenosa; sangre en las heces	Dolor grave permanente; AINEs, antidepresivos
<i>Grado 4</i>	>500 ms con síntomas	Profunda: >90 dB	Choque hipovolémico	Choque hipovolémico	Dolor insoportable a pesar del tratamiento

	<i>Artralgia</i>	<i>Mialgia</i>	<i>Hipotiroidismo</i>	<i>Erupción cutánea</i>	<i>Trastornos mentales</i>	<i>Neuritis óptica</i>
<i>Grado 1</i>	Artralgia	Leve, sin limitación de la actividad	Hipotiroidismo asintomático TSH <12 mU/l; concentración normal de T4 libre	Eritema; prurito moderado	Ansiedad menor	
<i>Grado 2</i>	Artralgia con limitación funcional moderada	Debilidad muscular; limitación de la actividad	Hipotiroidismo sin complicaciones; necesita tratamiento	Extensa erupción maculopapular con o sin prurito	Ansiedad que precisa tratamiento o depresión menor	
<i>Grado 3</i>	Artralgia con notable limitación funcional	Debilidad grave con notable limitación de las actividades cotidianas	Hipotiroidismo grave con signos clínicos; tratamiento urgente, hospitalización	Erupción papulovesicular o exudativa, púrpura, úlceras cutáneas o mucosas	Depresión mayor que precisa tratamiento	Pérdida súbita de la visión, dolor retroocular, disminución del reflejo fotomotor
<i>Grado 4</i>		Mionecrosis	Mixedema, coma	Lesiones ampollas (síndrome de Lyell o de Stevens Johnson), eritrodermia febril, necrosis cutánea	Psicosis aguda (ideas suicidas, estado maniaco, delirio alucinatorio)	Ceguera

Referencia: Adaptado de la escala ANRS* de gradación de la gravedad de las reacciones adversas en los adultos.

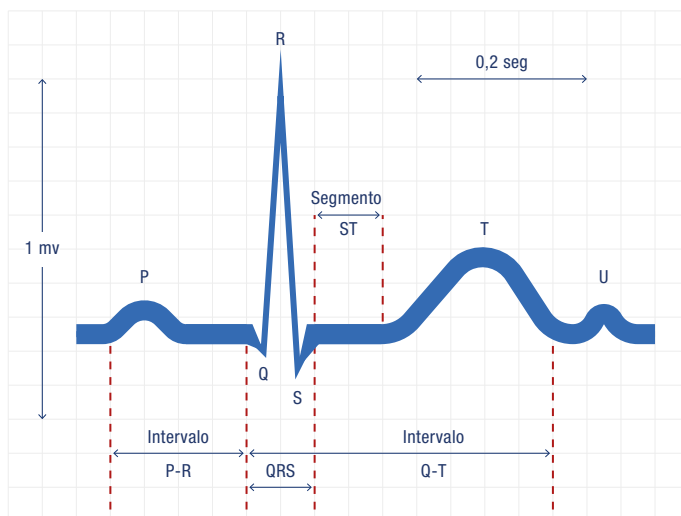
*Agence Nationale pour la Recherche sur le SIDA et les hépatites (Agencia Nacional por la Investigación sobre el sida y las hepatitis), París, Francia.

Anexo 4

Intervalo QT y QTc: definición, medición y relevancia clínica

Intervalo QT

- El intervalo QT es el trazado del ECG que comienza al inicio de la onda Q y termina al final de la onda T.
- El intervalo QT mide el tiempo necesario para la despolarización y la repolarización del ventrículo.
- Se mide en segundos (s).



Características y propiedades del intervalo QT

- La duración del intervalo QT varía de una derivación a otra y puede alcanzar hasta 50 ms en las personas sanas. El QT es más largo en las derivaciones precordiales V2 y V3.

- El intervalo QT puede variar en una misma persona hasta 75 ms en el mismo día.
- Varias situaciones fisiológicas pueden afectar la duración del intervalo QT, a saber: el sueño, el decúbito prono, la sedestación o la bipedestación, etc.

Factores de riesgo de prolongación del QT

- El sexo femenino.
- La ancianidad.
- Las cardiopatías (hipertrofia, insuficiencia cardíaca, isquemia, etc.).
- El hipotiroidismo.
- **La hipopotasemia**, la hipomagnesemia y la hipocalcemia.
- **Los fármacos que prolongan y amplían el intervalo QT (fármacos antituberculosos y fármacos utilizados para tratar las reacciones adversas: Mfx, Bdq, Dlm, Cfz y ondansetrón en altas dosis).**
- La bradicardia.
- La utilización de diuréticos por pérdida de potasio (furosemida y tiazidas).
- El antecedente de síndrome congénito de QT prolongado.
- VIH.

El intervalo QT es inversamente proporcional a la frecuencia cardíaca.

- El intervalo QT se acorta en caso de taquicardia.
- El intervalo QT se prolonga en caso de bradicardia.

¿Por qué es necesaria la corrección del intervalo QT?

- El intervalo QT corregido (QTc) estima el valor del QT a una frecuencia cardíaca de 60 latidos por minuto.
- Este valor permite la comparación de los valores del QT con diferentes frecuencias cardíacas y mejora la detección de los pacientes con un riesgo aumentado de arritmias.

¿Cuál es la importancia del QTc?

Una prolongación del QTc significa que la repolarización del miocardio entre dos contracciones necesita más tiempo de lo normal.

- Mayor riesgo de aparición de arritmias (torsade de pointes o taquicardia ventricular helicoidal) = síncope y muerte súbita.

¿Qué significa la prolongación del QTc?

- En los hombres el QTc normal es inferior a 450 ms y en las mujeres es inferior a 470 ms.
- Existe prolongación del QTc cuando mide más de 500 ms en hombres o mujeres.

Un QTc prolongado no siempre indica insuficiencia cardíaca o cardiopatía, pero constituye un factor de riesgo de aparición de arritmias (torsade de pointes) y puede provocar síncope y muerte súbita. Por esta razón, en caso de QTc prolongado están contraindicados algunos medicamentos antituberculosos (Mfx, Cfz, Bdq, Dlm).

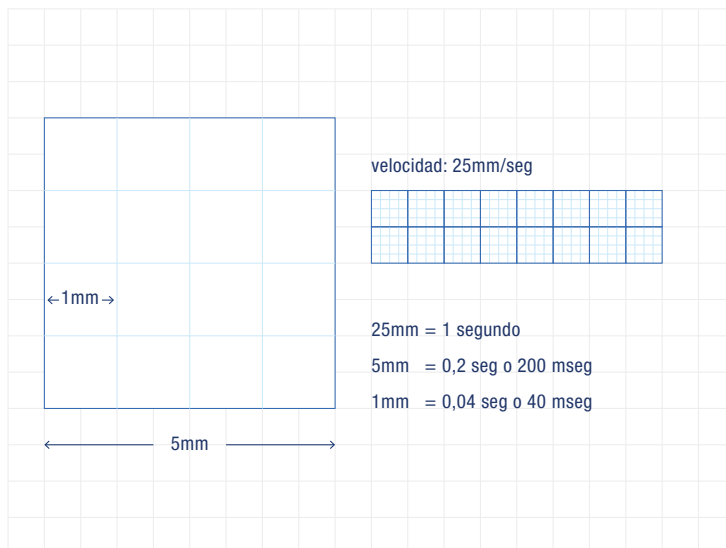
Medición del QTc

La mayoría de los electrocardiógrafos mide el intervalo QT y el QT corregido (QTc) de manera automática. Sin embargo, estas mediciones no siempre son fiables por diversas razones: los algoritmos utilizados en el cálculo difieren según los fabricantes; es difícil interpretar la onda T y la onda U; y no siempre se especifica la fórmula utilizada (la fórmula de Bazett se utiliza ampliamente. Esta fórmula puede dar valores inexactos por exceso o por defecto de corrección del QT, según la frecuencia cardíaca).

Por esta razón es importante saber medir y calcular manualmente el QTc.

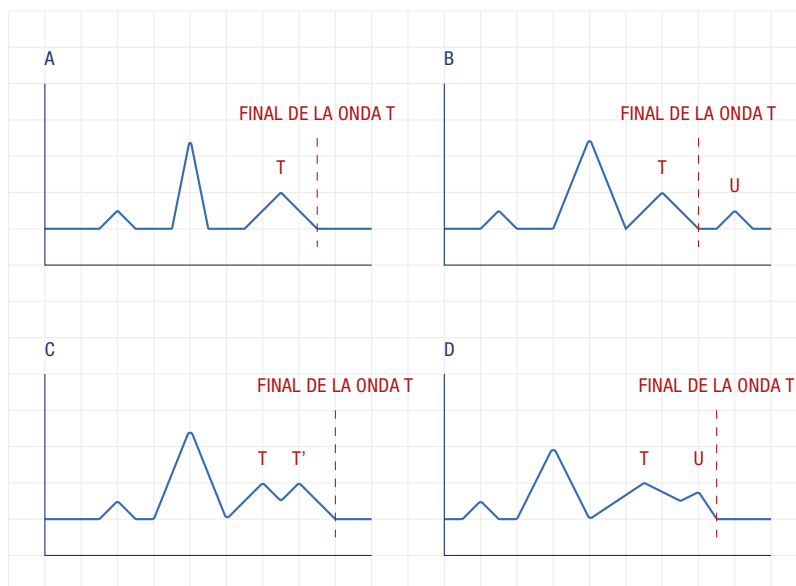
Etapa 1: Medida del intervalo QT

- Mida el intervalo QT en las derivaciones II, V5 o V6, pues estas muestran más claramente el fin de la onda T.
- Se deben medir varios intervalos (de tres a cinco) y se tiene en cuenta el espacio más largo.
- Medición del intervalo QT (en segundos): cuente el número de cuadrados pequeños desde el comienzo del complejo QRS hasta el final de la onda T. Cada cuadrado representa 0,04 s, suponiendo una velocidad del papel de 25 mm/s, como es lo usual.
 - 1 cuadrado pequeño = 1 mm = 0,04 s (o 40 ms)
 - QT (s) = número de cuadrados \times 0,04



Ondas U

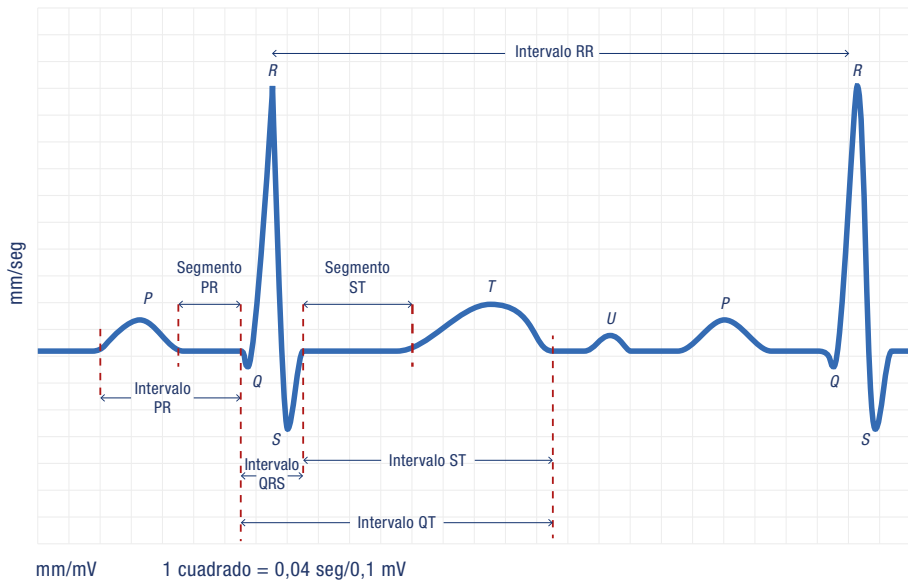
- No se deben medir las ondas U pequeñas que aparecen separadas de la onda T; las ondas U amplias (>1 mm) que se fusionan con la onda T se deben incluir al medir el intervalo QT.
- La hipopotasemia causa una prolongación aparente del intervalo QT debida a una fusión de las ondas T y U; la onda U es más nítida en las derivaciones precordiales.



- A) Onda T: Mida el intervalo QT al final de la onda T.
- B) Pequeña onda U, separada de la onda T: Mida el intervalo QT al final de la onda T.
- C) Onda T bifásica (igual morfología): Mida el intervalo QT al final de la onda T'.
- D) Superposición de la onda U y la onda T: Mida el intervalo QT al final de la onda U.

Etapa 2: ¿Cómo medir el intervalo RR?

- El intervalo RR corresponde al tiempo transcurrido entre una onda R y la siguiente (duración del ciclo RR).
- El intervalo RR mide el tiempo transcurrido entre una despolarización y la siguiente.
- Se mide en segundos (s).
- Se deben medir varios ciclos sucesivos (tres a cinco) y se tiene en cuenta el intervalo más corto.



- Medición del intervalo RR (en segundos): Cuente el número de cuadrados pequeños entre la primera onda R y la siguiente. Cada cuadrado representa 0,04 segundos, suponiendo una velocidad del papel de 25 mm/s, como es lo usual.
 - Un cuadrado pequeño = 1 mm = 0,04 s (o 40 ms)
 - RR (s) = número de cuadrados pequeños \times 0,04

Etapa 3: ¿Cómo calcular el intervalo QTc?

La fórmula de Framingham es fiable y se utiliza para calcular la corrección del intervalo QT.

$$QT_{cFra}(s) = QT + 0,154 [1-RR(s)]$$

- El intervalo QT: distancia entre el inicio del complejo QRS y el fin de la onda T en segundos (número de cuadrados pequeños $\times 0,04$).
- RR: distancia entre dos ondas R: R y R' en segundos (número de cuadrados pequeños $\times 0,04$).
- $QT_{cFra}(s) \times 1.000 = QT_{cFra}(ms)$.

La fórmula Fridericia también es fiable y se utiliza para calcular la corrección del intervalo QT.

$$QT_{cF}(s) = QT/\sqrt[3]{RR}$$

Anexo 5

Audiometría: descripción, medición y relevancia clínica

Supervisar la pérdida de audición es importante por dos razones:

- Con una detección temprana es posible disminuir la dosis o interrumpir la administración del medicamento responsable y se evita así una mayor pérdida auditiva.
- Cuando la pérdida es importante, se pueden proveer prótesis auditivas a los pacientes.

Existen los siguientes tres tipos de pérdida auditiva:

- Pérdida auditiva conductiva: Por lesión del oído externo (suele corresponder a una obstrucción del conducto auditivo externo, por ejemplo por un tapón de cera) o por lesión del oído medio (otitis, lesión de los huesecillos, etc.).
- Pérdida auditiva neurosensorial: Disfunción del oído interno (cóclea), que suele provocar lesión de las células ciliadas o del nervio auditivo. En el **tratamiento de la TB-MDR, la administración de fármacos inyectables de segunda línea puede causar este tipo de pérdida auditiva.**
- Pérdida auditiva mixta: Una combinación de pérdida conductiva y neurosensorial.

La primera etapa en la detección de los trastornos auditivos consiste en eliminar la posibilidad de una pérdida auditiva conductiva mediante el examen del conducto auditivo externo con un otoscopio.

La segunda etapa consiste en practicar una audiometría.

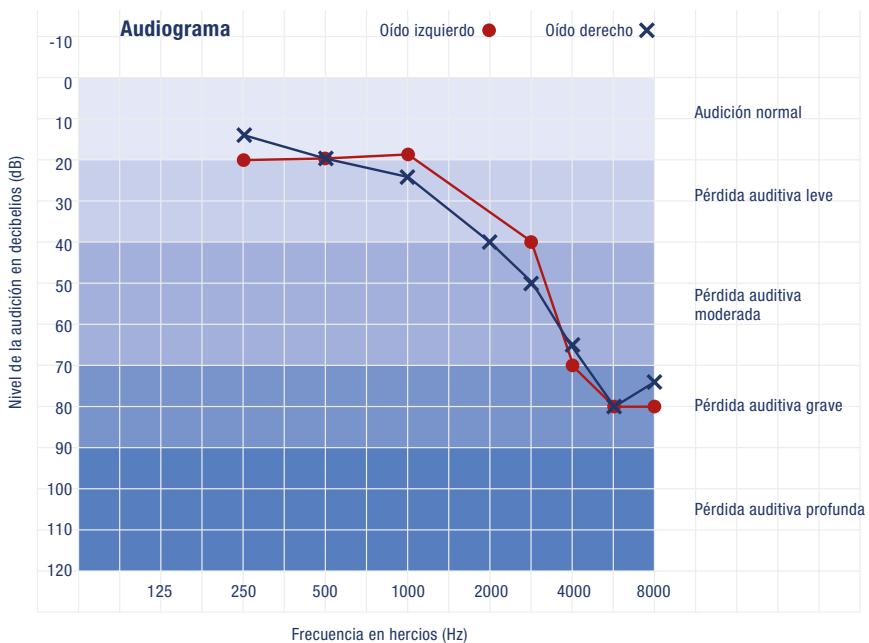
Audiometría:



- Este examen comporta la emisión de un sonido de frecuencia pura (medida en hercios, Hz), con una intensidad (medida en decibelios, dB) de volumen cada vez mayor, a fin de determinar el umbral de intensidad que el paciente puede oír.
- Una audiometría se lleva a cabo con un dispositivo electrónico denominado audiómetro.

Características y propiedades deseables del audiómetro:

- Frecuencias entre 125 Hz y 8.000 Hz.
- Alimentación por electricidad doméstica (CA) y por baterías.
- Tono claro de los sonidos, con el fin de evitar la necesidad de una cabina insonorizada. Una sala corriente silenciosa debería ser suficiente.
- Facilidad de utilización para el paciente y para el profesional de salud, a fin de reducir a un mínimo la capacitación necesaria.



- Un audiograma es un gráfico donde se marca en un diagrama los resultados de la audiometría.
- El gráfico muestra el sonido más leve que puede percibir una persona, con frecuencias específicas, desde la más baja hasta la más alta.

Medición de la pérdida auditiva

- La pérdida auditiva media (PAM) se calcula para cada oído con frecuencias de 500, 1.000, 2.000 y 4.000 Hz.

$$PAM = \frac{PA500Hz + PA1.000Hz + PA2.000Hz + PA4.000Hz}{4}$$

- Redondee la PAM al límite superior.
- Al calificar la pérdida de la audición, tenga en cuenta el oído con mayor deterioro.
- Determine el grado de PAM según la escala de gradación de las reacciones adversas.

<i>Grado 1: Leve</i>	<i>Grado 2: Moderada</i>	<i>Grado 3: Grave</i>	<i>Grado 4: Profunda</i>
Déficit leve: 21–40 dB	Déficit moderado: 41–70 dB 1 ^{er} grado: 41–55 dB 2 ^{do} grado: 56–70 dB	Déficit grave: 71–90 dB 1 ^{er} grado: 71–80 dB 2 ^{do} grado: 81–90 dB	Déficit profundo: >90 dB 1 ^{er} grado: 91–100 dB 2 ^{do} grado: 101–110 dB 3 ^{er} grado: 111–120 dB
Se percibe la conversación cuando la voz es normal. Dificultad para percibir sonidos de baja intensidad y voces suaves.	Dificultad para percibir incluso sonidos fuertes y voces fuertes. Provea prótesis auditivas.	Se escuchan las palabras solo cuando se gritan al oído. Provea prótesis auditivas.	Incomprensión total de las palabras. Solo se escuchan los sonidos muy fuertes.

Ejemplo práctico:

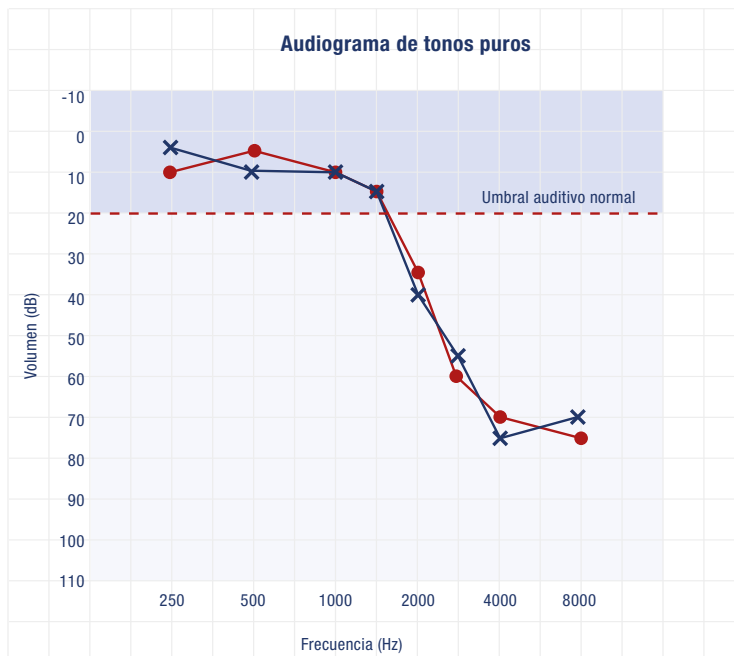
Pérdida auditiva

Frecuencia (Hz)	Oído derecho (dB)	Oído izquierdo (dB)
500	30	55
1.000	50	65
2.000	65	70
4.000	65	75
Pérdida auditiva media	53*	67°

*52,5 dB redondeado a 53

°66,25 dB redondeado a 67

- PAM en el oído con audición más deficiente: 67 dB (oído izquierdo).
- Grado de pérdida: D2 (segunda banda).



Ejemplo de audiograma

Anexo 6

Formularios

6.1 FORMULARIO DE SOLICITUD DE BACILOSCOPIA DEL ESPUTO

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Unidad que remite al paciente: _____

Fecha de recogida de la muestra: _____

Nombre completo del paciente: _____

Edad: _____ Sexo: M F

Dirección (ciudad y distrito): _____

Razón de la solicitud: Diagnóstico Seguimiento En caso de seguimiento, ¿cuál mes?: _____

En caso de seguimiento:

Número de registro de tuberculosis del paciente en la UMB: _____

Número del paciente en la Unidad de TB-MDR: _____

Nombre completo del profesional que solicita la prueba (en mayúsculas): _____

Firma del profesional que solicita la prueba: _____

RESULTADOS (a completar en el laboratorio)

Número de serie de laboratorio: _____ Fecha de recepción: _____

Ziehl-Neelsen

Auramina

Fecha de recogida	Muestra	Apariencia visual*	Resultado				
			Negativo	Escasos N. BAAR	+	++	+++
	1						
	2						

*Mucopurulenta, trazas de sangre, saliva

Examen realizado por (nombre completo en mayúsculas): _____

Fecha: ____/____/____

Firma: _____

Este formulario se debe ser rellenar debidamente y enviarlo a la unidad de tratamiento.

6.2 FORMULARIO DE SOLICITUD DE PRUEBA XPert

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

UMB: _____ Región: _____ Distrito: _____

Fecha: ____/____/____

Nombre completo del paciente: _____

Edad: _____ Sexo: M F Teléfono: _____

Dirección: _____

Fecha y resultado de la baciloscopia: ____/____/____ _____

Número de laboratorio: _____ Número de registro de tuberculosis*: _____
(*completar si el paciente está en el registro de tuberculosis)

Tipo de muestra: Espudo Otra Especificar: _____

VIH: Negativo Positivo Se desconoce

Razón de la solicitud (marcar una de las siguientes casillas):

- Presunción de resistencia a rifampicina en un caso de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva y antecedente de tratamiento previo
- Fracaso del retratamiento Fracaso del tratamiento de primera línea
- Recaída después de retratamiento Recaída después de tratamiento de primera línea
- Regreso al tratamiento después de pérdida en el seguimiento
- Contacto de un caso diagnosticado de TB-RR
- Diagnóstico de tuberculosis (baciloscopia negativa, pero presunción clínica)

Información y datos personales de quien solicita la prueba (necesario para un envío rápido del resultado)

Nombre completo en mayúsculas: _____ Teléfono: _____

Firma: _____

Resultados de prueba Xpert

Fecha	Número Xpert	Resultados	
		MTB*	RIF**

En caso de error: suministre el código de error: _____

* D (Detectado), ND (No detectado), E (Error), Inv (Inválido) ** S (Sensible), R (Resistente), Ind (Indeterminado)

Prueba realizada por (nombre completo en mayúsculas): Nombre: _____ Función: _____

Firma: _____

6.3 FORMULARIO DE SOLICITUD DE CULTIVO, PSF Y LPA

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Solicitud de cultivo PSF LPA de primera línea LPA de segunda línea

Nombre completo del paciente: _____ UMB del paciente: _____

Edad: _____ Sexo: M F Teléfono: _____

Dirección: _____

Razón de la solicitud

Prueba inicial antes de iniciar el tratamiento de TB-RR

Seguimiento del tratamiento de TB-RR; en caso afirmativo, ¿cuál mes?: _____ Otro, especificar: _____

Número de registro de TB-MDR: _____

Nombre del laboratorio que realizó la prueba Xpert que reveló la resistencia a rifampicina: _____

Tipo de muestra: Espudo Otro, especificar: _____

Método de transporte de la muestra: esputo fresco en CCP en alcohol

Nombre completo en mayúsculas del funcionario que solicita la prueba: _____

Firma: _____ Teléfono: _____

Resultados de cultivo Fecha: ____/____/____

N°	Contaminado	Negativo	Micobacteria atípica (tipo)	Complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>			
				1-9 colonias (#)	10-100 (1+)	> 100-200 (2+)	>200 (3+)

Resultados de PSF Fecha: ____/____/____

ID#	S = Sensible; R = Resistente; C = Contaminada; NR = No realizada								
	H			R	E	S	Mfx o Gfx		Am
µg/ml	<input type="checkbox"/> 0,2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0,5	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 30
Resultado									

Note: Concentraciones mostradas aplicables a cultivo en medio LJ. Adapte según el método usado.

Resultados de LPA Fecha: ____/____/____

ID#	R	H	FQ	Km	Am	Cm
Resultado:						
Mutación:						

S: sensible; R: resistente; BR: baja resistencia; AR: alta resistencia; Mutación: especificar la mutación

Prueba realizada por: _____ Firma: _____

(nombre completo en mayúsculas)

VARIABLES PARA LOS REGISTROS DE LABORATORIO 6.4A Y 6.4B (VÉASE ABAJO)

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Registro TB-RR: Códigos	
Código del laboratorio	Nombre del laboratorio, ciudad
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

Sexo	
F	Femenino
M	Masculino

Origen	
Introducir el nombre de la UMB que remitió al paciente y la región de origen	

Tipo	
F1	Fracaso del primer tratamiento
F2	Fracaso del retratamiento
R1	Recaída del primer tratamiento
R2	Recaída del retratamiento
RT	Retratamiento después de pérdida en el seguimiento
CRR	Contacto de TB-RR
PTB B-	Diagnóstico de tuberculosis (presunción clínica, pero baciloscopia negativa)
0	Otro

Situación frente al VIH	
Neg	Negativo
Pos	Positivo

MTB	
D	Detectado
ND	No detectado
E	Error
Inv	Inválido

Resistencia a rifampicina	
S	Sensible
R	Resistente
Ind	Indeterminada

Situación del paciente	
T	Tratado
NT	No tratado

Unidad de tratamiento	
1	
2	
3	
4	

Razones para no tratar	
M	Menor de edad
XR	Caso de TB XDR
AT	Antes tratado con medicamentos de segunda línea
Em	Embarazada
CI	Otras contraindicaciones médicas
RC	Rehúsa dar consentimiento o recibir tratamiento
BU	Paciente buscado
ND	No hay drogas
NR	No es residente
PS	Problemas sociales
F	Fallecido
0	Otro

6.5 TARJETA DE TRATAMIENTO TB-RR Y TB-MDR (1/7)

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Nombre de la Unidad TB-RR o TB-MDR: _____

Nombre completo: _____

Número del último archivo de registro de TB/año: _____

Coordinador TB Distrito: _____

Dirección y núm. teléfono: _____

Número de registro TB-RR o TB-MDR: _____

Fecha de inicio del tratamiento TB-RR o TB-MDR: _____

Forma pulmonar o tuberculosis extrapulmonar*: TBP y/o TBEP

En caso de TBEP, localización: _____

Nombre, dirección y núm. teléfono persona de apoyo al tratamiento: _____

Estatura: _____

Edad: _____ Sexo: M F

TB-MDR al comienzo del tratamiento, confirmada o presunta*: C P

Ya ha recibido fármacos de segunda línea durante más de un mes*: Sí No

En caso afirmativo, ¿cuáles? : _____

Episodios anteriores de tratamiento

Fecha de inicio (año, si se conoce)	Esquema	Resultado

Zonas afectadas

	Pulmón izquierdo	Pulmón derecho
0		
1		
2		
3		

Serología

Prueba** (P,N,I, R,A)	Fecha	Resultado
CD4		
TPC		
Info. ARV pág. 3/7		

**P = Positivo; N = Negativo; I = Indeterminado; R = Rechazo;
A = Ausente, no realizada
TPC = tratamiento preventivo con cotrimoxazol

Tipo de paciente

- Nuevo (N)
- Recaida Cat.1 (R1)
- Recaida retratamiento (R2)
- Fracaso Cat.1 (F1)
- Fracaso retratamiento (F2)
- Regreso al tratamiento (RT)
- Otro (O)

6.5 TARJETA DE TRATAMIENTO TB-RR Y TB-MDR (2/7)

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Supervisión del tratamiento

	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M15	M21
Fecha														
Baciloscopia [§]														
Cultivo [§]														
VIH [§]														
Audiograma [§]														
Peso (kg) [§]														
Hemograma completo [®]														
Creatinina [§]														
K ⁺ [§]														
ALT [§]														
AST [§]														
Glucosa														
ECG (M0: Día 1 y Día 7) [§]														
Prueba de embarazo [§]														
Radiografía de tórax [®]														

[§] Introdúzcalo el resultado; @marcar una cruz si se realizó

Dosis del fármaco modificada

En caso afirmativo, ¿cuál?: _____ Fecha: ____/____/____ Razón: _____

En caso afirmativo, ¿cuál?: _____ Fecha: ____/____/____ Razón: _____

6.5 TARJETA DE TRATAMIENTO TB-RR Y TB-MDR (3/7)

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Mes de tratamiento	Baciloscopia		Mes de tratamiento	Cultivo		
	Fecha*	Núm.		Resultado	Fecha*	Núm.
Antes**			Antes**			
0			0			
1			1			
2			2			
3			3			
4			4			
5			5			
6			6			
7			7			
8			8			
9			9			
10			10			
11			11			
Después del tratamiento			Después del tratamiento			
15			15			
21			21			
27			27			
33			33			

Resultados de baciloscopia	
No realizada/Ausente	A
Ningún BAAR	Negativo (N)
1-9 BAAR/100 campos	Escasos (E)
10-99 BAAR/100 campos	+
1-10 BAAR/campo	++
>10 BAAR por campo	+++

Resultados de cultivo	
No realizado/Ausente	A
Ninguna colonia	Negativo (N)
Contaminado	Contaminado (C)
<10 colonias	Escasos (E)
10-100 colonias	+
101-200 colonias	++
>200 colonias	+++

Si recibe tratamiento antirretroviral, enumerar los fármacos administrados
--

*Fecha de recogida del esputo. **Fecha de recogida de muestra de esputo que sirvió para identificar caso como TB-MDR.

6.5 TARJETA DE TRATAMIENTO TB-RR Y TB-MDR (4/7)

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Resultado de PSD (R = Resistente; S = Sensible; C = Contaminada; N = No realizada)

Fecha de recogida del esputo	Método de análisis	Fecha del resultado de la prueba	R	H	S	E	Am	FQ	Otras

Esquema terapéutico (número de comprimidos o en mg para amikacina)

Fecha	Am	Mfx o Gfx	Pto	H	Cfz	E	Z	Otra(s)

Drogas interrumpidas definitivamente: Sí No

En caso afirmativo, ¿cuál?: _____ Fecha: ____/____/____ Razón: _____

En caso afirmativo, ¿cuál?: _____ Fecha: ____/____/____ Razón: _____

6.5 TARJETA DE TRATAMIENTO TB-RR Y TB-MDR (5/7)

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Cuadro de reacciones adversas

Describir las reacciones adversas de cada mes. Si no se presentaron reacciones adversas medicamentosas (RAMs), especificar "No hubo RAMs"

Mes de tratamiento	Fecha de aparición	Reacciones adversas y medidas adoptadas
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

6.5 TARJETA DE TRATAMIENTO TB-RR Y TB-MDR (6/7)

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Supervisión clínica y seguimiento. Describir medidas adoptadas cada mes

Mes 0 Fecha: _____	Mes 6 Fecha: _____
_____	_____
_____	_____
Mes 1 Fecha: _____	Mes 7 Fecha: _____
_____	_____
_____	_____
Mes 2 Fecha: _____	Mes 8 Fecha: _____
_____	_____
_____	_____
Mes 3 Fecha: _____	Mes 9 Fecha: _____
_____	_____
_____	_____
Mes 4 Fecha: _____	Otros Meses: _____
_____	_____
_____	_____
Mes 5 Fecha: _____	_____
_____	_____
_____	_____

6.7 INFORME SOBRE LA DETECCIÓN Y EL INICIO DEL TRATAMIENTO DE LA TB-RR

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Formulario de notificación de la detección de TB-RR* y el inicio del tratamiento de segunda línea

*TB-RR: Tuberculosis resistente a rifampicina

Nombre de la UMB: _____ Nombre del empleado de la UMB encargado del informe: _____

Pacientes registrados durante el _____ trimestre del año 20 _____ Fecha: _____ Firma: _____

1. Número de pacientes con pruebas o detección positiva para TB-RR durante el trimestre

(Según la fecha de los resultados de las pruebas en el registro de laboratorio, la UMB o ambos)

Número de pruebas para TB-RR realizadas en casos de retratamiento*	Número de casos de TB-RR detectados			En casos de TB-RR			
	Desde casos de retratamiento*	Desde contactos de casos de TB-RR	Desde casos nuevos	TOTAL	Número de casos de TB pre XDR resistente a FQ	Número de casos de TB pre XDR resistente a ISL	Número de casos de TB XDR

2. Número de pacientes con diagnóstico de TB-RR que iniciaron tratamiento con medicamentos de segunda línea durante el trimestre

(Según la fecha de inicio del tratamiento en el registro de TB-RR)

Casos de TB-RR	Casos de TB XDR o TB pre XDR	TOTAL

* Pacientes con presunción de TB-RR = pacientes que cumplen los criterios de retratamiento (recaída, fracaso, regreso al tratamiento).

1^{er} trimestre: del 1 de enero al 31 de marzo. 2^{do} trimestre: del 1 de abril al 30 de junio. 3^{er} trimestre: del 1 de julio al 30 de septiembre. 4^o trimestre: del 1 de octubre al 31 de diciembre.

6.8 INFORME DE RESULTADOS DE TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Resultados de casos TB-RR tratados con medicamentos de segunda línea (a partir del registro de TB-RR)

TB-RR: Tuberculosis resistente a rifampicina, con o sin resistencia a otros medicamentos antituberculosos

Nombre del centro de tuberculosis: _____ Nombre del empleado encargado del informe: _____

Informe completado al final del _____ trimestre del año _____ Fecha: _____ Firma: _____

Pacientes en esquema corto de tratamiento	Curado ¹	Tratamiento completado ²	Fracaso del tratamiento ³	Pérdida de seguimiento ⁴	Muerte ⁵	No evaluado ⁶	TOTAL
Pacientes que iniciaron tratamiento en el trimestre que terminó 12 meses antes :							
En el _____ trimestre del año _____							

Pacientes en esquema largo de tratamiento	Curado ^{1a}	Tratamiento completado ^{2a}	Fracaso del tratamiento ^{3a}	Pérdida de seguimiento ⁴	Muerte ⁵	No evaluado ⁶	TOTAL
Pacientes que iniciaron tratamiento en el trimestre que terminó 24 meses antes :							
En el _____ trimestre del año _____							

1 Curado: El paciente terminó el tratamiento de segunda línea sin prueba de fracaso y por lo menos dos cultivos negativos con un intervalo mínimo de 30 días después del inicio de la fase intensiva.

1a Curado: El paciente terminó el tratamiento de segunda línea sin prueba de fracaso y por lo menos tres cultivos negativos con un intervalo mínimo de 30 días después del inicio de la fase intensiva.

2 Tratamiento completado: El paciente terminó el tratamiento de segunda línea sin prueba de fracaso, pero no tiene dos cultivos negativos con un intervalo mínimo de 30 días después del final de la fase intensiva.

2a Tratamiento completado: El paciente terminó el tratamiento de segunda línea sin prueba de fracaso, pero no tiene tres cultivos negativos con un intervalo mínimo de 30 días después del final de la fase intensiva.

3 Fracaso del tratamiento: Paciente que tiene un cultivo positivo después de 6 meses o más de tratamiento (con la excepción de un cultivo positivo precedido por uno o más cultivos negativos y seguido de dos o más cultivos negativos) o un paciente que después de una conversión inicial, presenta una reversión con dos cultivos consecutivos positivos, tomados con un intervalo mínimo de 30 días o un paciente que tiene dos baciloscopias consecutivas positivas con un grado 2+ o mayor después de 6 meses o más y sin mejoría clínica o prueba de una resistencia adquirida adicional a fluoroquinolonas o a medicamentos inyectables de segunda línea o una interrupción permanente del tratamiento o de dos o más medicamentos.

3a Fracaso del tratamiento: Tratamiento terminado o necesidad de una modificación permanente de por lo menos dos medicamentos antituberculosos del esquema debido a: falta de conversión al final de la fase intensiva o reversión bacteriológica en la fase de continuación después haber tenido una conversión a negativo o prueba de una resistencia adquirida adicional a fluoroquinolonas o a medicamentos inyectables de segunda línea o reacciones adversas a los medicamentos.

4 Pérdida en el seguimiento: Interrupción del tratamiento de segunda línea durante 2 meses consecutivos.

5 Muerto: Paciente fallecido antes de haber completado el tratamiento de segunda línea, sea cual fuere la causa.

6 No evaluado: Incluye los casos transferidos a otra unidad cuyo resultado terapéutico se desconoce.

6.9 FORMULARIO DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES (1/2)

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Formulario de notificación de reacciones adversas graves debidos al tratamiento de TB-RR, TB pre XDR y TB XDR

CONFIDENCIAL: Debe enviarse al Departamento de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud y al PNT cuando existe presunción de una reacción adversa grave

¿Se trata de una reacción adversa nueva? Sí No

En caso negativo, fecha de presentación del último formulario de reacción adversa grave: ____ / ____ / ____

1. Información sobre el paciente

Apellidos: _____ Nombre: _____

Sexo: masculino femenino Fecha de nacimiento: ____ / ____ / ____

Embarazada: Sí No

Tarjeta de tuberculosis número: _____ Número de teléfono: _____

Dirección: _____

2. Medicamento(s) presuntamente responsable(s) y tratamiento concomitante

Nombre del medicamento (comercial o genérico)	Dosis diaria total	Fecha de la primera utilización del medicamento de interés	Fecha de interrupción	Se continua su utilización

3. Información sobre una reacción adversa medicamentosa (RAM) grave

Fecha de aparición de la RAM: ____ / ____ / ____ Fecha del fin de la RAM: ____ / ____ / ____

Descripción de la RAM: _____

Razones por las cuales el episodio adverso es grave:

Muerte Potencialmente mortal (especificar): _____

Hospitalización o prolongación de la hospitalización

Persistencia de discapacidad o gravedad de la discapacidad (especificar): _____

Malformación congénita

Otro (especificar): _____

6.9 FORMULARIO DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES (2/2)

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

4. Medidas adoptadas

- Interrupción del medicamento
- Aumento de la dosis
- Disminución de la dosis
- Dosis inalterada
- Se desconoce

5. Resultado de la RAM

- Curación o resolución completa
- En proceso de curación o en resolución
- Resolución con secuelas
- Sin curación o resolución
- Muerte
- Se desconoce

6. Autor del informe

Nombre: _____

Función: _____

Nombre de la unidad de TB-MDR: _____

Dirección: _____

Correo electrónico: _____

Firma: _____

ACERCA DE LA UNIÓN INTERNACIONAL CONTRA LA TUBERCULOSIS Y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

La Unión es una organización científica mundial con la misión de mejorar la salud entre las personas que viven en la pobreza. Llevamos a cabo nuestra misión por medio de investigaciones científicas, trabajando con gobiernos y otras agencias para traducir la investigación en una mejor salud para las personas de todo el mundo y para entregar proyectos directamente en el campo. La Unión está compuesta por un grupo de miembros en todo el mundo que nos ayudan a avanzar en nuestra misión y por un instituto científico que implementa proyectos de salud pública en diferentes países. Durante casi 100 años, hemos sido líderes en la lucha contra algunos de los mayores asesinos del mundo, incluyendo la tuberculosis, las enfermedades pulmonares y el consumo de tabaco.