

fármacos

VOLUMEN 11

Nº 2

1998

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Segunda Parte

Dr. Gabriel Casares Casares

CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL



Resumen

Aproximadamente una tercera parte de la población mundial está infectada con el *Mycobacterium tuberculosis*.

Debido a los factores demográficos, tendencias socioeconómicas, control negligente de la tuberculosis en muchos países, y en adición, la epidemia por el VIH, existen muchos casos de tuberculosis pulmonares positivas al frotis, frecuentemente no diagnosticadas y/o no tratados. Cuando casos de tuberculosis son tratados, la inadecuada prescripción de las drogas y el pobre manejo de los casos están creando más pacientes tuberculosos excretando bacilos resistentes.

Desde 1992, el Programa Global de Tuberculosis de la OMS ha desarrollado una nueva estrategia, que reúne las necesidades del control global de la tuberculosis.

En países subdesarrollados se reportan entre un 20-30 % de resistencias a drogas de primera línea como isoniazida y rifampicina. El tratamiento de pacientes con tuberculosis multidrogarresistentes (MDR) (especialmente aquellos con resistencia a la rifampicina e isoniazida) podrían involucrar drogas de reserva de segunda línea.

El contenido de esta revisión se basó en una revisión sobre el Manejo de la tuberculosis resistente a las drogas preparado por el Programa Global de la Tuberculosis de la OMS.

- **Palabra clave: Tuberculosis multidrogarresistente, drogas antituberculosas, tratamiento**

Introducción

Aproximadamente una tercera parte de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*. En 1995, hubo cerca de 9 millones de casos nuevos de tuberculosis (TB) con 3 millones de muertes. El *Mycobacterium tuberculosis* mata más gente que cualquier otro agente infeccioso. Las muertes por TB incluyen el 25 % de todas las muertes evitables en los países en desarrollo. Un 95 % de casos de TB y un 98 % de muertes por TB están en países en desarrollo. El 75 % de los casos de TB en los países en desarrollo están en el grupo de edad productiva económicamente (15-50 años).

Como consecuencia, el mundo está encarando una situación mucho más seria al abordar el siglo 21 que en la mitad de los años 50. Debido a los factores demográficos, tendencias socioeconómicas, control negligente de la tuberculosis en muchos países, y en adición, la epidemia por el VIH, existen muchos más casos de tuberculosis pulmonares positivas al frotis, frecuentemente no diagnosticados y / o no tratados. Cuando casos de tuberculosis son tratados, la pobre prescripción de las drogas y el pobre manejo de los casos están creando más pacientes tuberculosos excretando bacilos resistentes.

En 1991, la Asamblea Mundial de Salud adoptó la Resolución WHO 44.8, reconociendo el "manejo efectivo de casos como la intervención central para el control de la tuberculosis", y recomendando el fortalecimiento de los programas nacionales de tuberculosis introduciendo cursos cortos de quimioterapia y mejorando el sistema del manejo del tratamiento.

Desde 1992, el Programa Global de Tuberculosis de la OMS ha desarrollado una nueva estrategia, que reúne las necesidades del control global de la tuberculosis.

El control de la tuberculosis requiere de una tecnología estandarizada ampliamente, efectiva, no cara y simple, y las destrezas administrativas para implementar éstas como una intervención a gran escala en cada país.

El éxito de la intervención del manejo de casos de la OMS o "la estrategia DOTS" depende de la ejecución de un paquete político con 5 componentes:

- Comité gubernamental;
- Detección de casos por microscopio a través de casos pasivos; predominantemente en los servicios de salud de atención primaria;
- Tratamiento Observado Directamente, Quimioterapia de curso corto: regímenes de quimioterapia estandarizados de corto plazo administrados dentro de un control riguroso, dado libre de cargo, para casos nuevos con frotis positivo y retratamiento; Suministro regular de drogas de todas las drogas antituberculosas esenciales;
- Establecimiento y mantenimiento de mecanismos de control de la detección de casos y resultados del tratamiento, basado sobre los registros individuales con la información del paciente en los registros del distrito y un sistema trimestral de reportes.
- En todos los países que han adoptado la "estrategia DOTS", dentro de las condiciones del programa las tasas de cura (y las tasa de éxito) para el tratamiento de casos de tuberculosis con frotis positivos están casi sobre el 80 %. Cuando esta

estrategia es implementada sobre un período largo para el tratamiento estandarizado de los casos de tuberculosis con frotis positivo, podría haber una reducción enorme en las fuentes de infección y transmisión.

- Para el futuro, la prioridad principal continua en administrar regímenes estandarizados de quimioterapia de plazo corto a todos los casos positivos al frotis (casos nuevos y de retratamiento). Esta prioridad requiere del máximo esfuerzo, tiempo, drogas y dinero en un programa nacional de tuberculosis sin el desvío de los fondos y recursos a casos crónicos y / o frotis negativos.

- La solución del tratamiento de aquellos pacientes con tuberculosis pulmonar que permanecen con un esputo con frotis positivo continuado de un régimen de retratamiento supervisado por la OMS debe ser considerado. Aún cuando estos casos representen una pequeña minoría de pacientes con tuberculosis, ellos constituyen un problema sobre la marcha para los administradores del programa.

Debido a la falta de recursos financieros, muchos países no pueden abastecer el espacio de las drogas caras de segunda línea las cuales podrían dar alguna esperanza de cura a estos pacientes. Sin embargo, los países más prósperos económicamente podrían desear hacer eso, especialmente si ellos han heredado un número significativo de pacientes con tuberculosis multiresistente a las drogas (MDR) de un período cuando el tratamiento fue no organizado y caótico. Muchos países además les falta información acerca del uso de las drogas de segunda línea. El Taller de Control de la tuberculosis de la OMS realizado en octubre de 1995 en Ginebra, discutió este asunto y recomendó que un país preparado para asumir este gasto debe únicamente proveer estas drogas de segunda línea para una **unidad especializada** (o unidades en países grandes), en estrecha conexión con un **laboratorio** capaz de llevar a cabo cultivos y pruebas confiables de susceptibilidad de *M. tuberculosis* a las drogas.

Una encuesta nacional en los Estados Unidos de casos individuales reportada a la CDC durante el primer trimestre de 1991 indicó que aproximadamente el 10 % de los pacientes tuvieron organismos resistentes a la isoniazida y / o rifampicina.

En países subdesarrollados se reportan entre un 20-30 % de resistencia a drogas de primera línea como isoniazida y rifampicina. En Costa Rica, el Departamento de Neumología del Ministerio de Salud reportó en 1995 un 18 % de cepas resistentes, de las cuales un 5.4 % para etambutol, 8.6 % para rifampicina, 14.1 % para isoniazida y un 52.1 % para pirazinamida.

Definiciones

- a- **Tuberculosis resistente a las drogas.** Es un caso de tuberculosis (usualmente pulmonar) excretando bacilos resistentes a una o más drogas antituberculosas.

En pacientes quienes no han tenido un tratamiento previo con drogas antituberculosas, la resistencia bacteriana es llamada resistencia primaria (sí esto es cierto que el paciente no ha tenido un tratamiento previo). Después de la evaluación clínica, sí esto es dudoso de que el paciente realmente no ha recibido un tratamiento previo, esto es llamado resistencia inicial. La resistencia inicial es una mezcla de la resistencia primaria y la resistencia adquirida.

En pacientes con algunos registros de tratamiento previo, la resistencia bacteriana es llamada resistencia adquirida (ocasionalmente, con un tratamiento de droga única o combinaciones inapropiadas de drogas, la resistencia puede ocurrir después de únicamente dos o tres semanas. Podría ser necesario considerar esto cuando se prescriban combinaciones de drogas para un paciente individual).

En pacientes nuevos, los regímenes estándares de primera línea de la OMS (6 meses o 8 meses) superan el riesgo de falla debido a la resistencia primaria.

En la mayoría de pacientes tratados previamente (más de un mes), el régimen estándar de retratamiento de la OMS (8 meses) reduce el riesgo de falla debida a resistencia adquirida.

- b- Falla del retratamiento.** La definición de falla del régimen de retratamiento de la OMS es un paciente tuberculoso excretando bacilos después de 5 meses de quimioterapia dado dentro de la observación directa por un trabajador de la salud o después de la realización del régimen de retratamiento de 8 meses totalmente supervisado.

Este régimen de retratamiento consiste de tres drogas (isoniazida, rifampicina, etambutol) desde el principio hasta el fin, complementado con la pirazinamida durante los primeros 3 meses y la estreptomycinina durante los primeros 2 meses. La abreviación convencional para este régimen es 2 SHRZE / 1 HRZE /

5 HRE. Si esto es apropiadamente administrado al paciente, cualquier bacilo permaneciendo después de 5 meses (o más) de quimioterapia son usualmente resistentes al menos a uno o dos de las drogas bactericidas principales dadas (isoniazida y / o rifampicina).

- c- Caso crónico.** Un caso crónico es ahora definido por la falla de un régimen de Retratamiento de la OMS **totalmente supervisado**. Un caso crónico ha recibido al menos 2 cursos de quimioterapia, y algunas veces más de 2 cursos (completos o incompletos). Los casos crónicos son habitualmente, pero no siempre, excretores de bacilos resistentes (la tasa de resistencia adquirida es muy alta en esta categoría de pacientes) y frecuentemente excretores de bacilos MDR.

- d- El bacilo MDR y la tuberculosis MDR.** Los bacilos MDR son resistentes al menos a la isoniazida y la rifampicina, las principales drogas antituberculosas.

La MDR es la forma más severa de resistencia bacteriana hoy en día. Esto es porque la tuberculosis MDR es un asunto importante para el control de la tuberculosis en muchos países.

Desde la década temprana de los 90, ciertos brotes de tuberculosis MDR han sido reportados en regiones diferentes del mundo, como una consecuencia del uso inapropiado de drogas antituberculosas esenciales. Usualmente la tuberculosis MDR se presenta en casos crónicos, después de falla de regímenes de retratamiento de la OMS u otros y representa una proporción significativa de pacientes con tuberculosis con resistencia adquirida. Excepcionalmente, la tuberculosis MDR es observada en casos nuevos, por ej., en pacientes que nunca han tomado drogas antituberculosas, y quienes han sido infectados por bacilos MDR. En la mayoría de sitios, estos nuevos casos con bacilos MDR representan una proporción muy pequeña de pacientes nuevos con tuberculosis con resistencia primaria.

¿Cómo es la tuberculosis MDR producida?

Como con otras formas de resistencia de drogas, el fenómeno de la tuberculosis MDR es enteramente hecho por el hombre.

Los bacilos resistentes son la consecuencia de un error humano en cualquiera de las siguientes:

- Prescripción de quimioterapia
- Manejo del suministro de drogas
- Manejo de casos
- Proceso de entrega del medicamento al paciente

Los errores médicos más comunes conduciendo a la selección de bacilos resistentes son los siguientes:

- a- la prescripción de quimioterapia inadecuada a los casos de tuberculosis pulmonar multibacilar (por ej. únicamente 2 o 3 drogas durante la fase inicial del tratamiento en un paciente nuevo positivo al frotis con bacilos inicialmente resistentes a la isoniazida);
- b- la adición de una droga extra en el caso de falla, y repitiendo la adición de una droga adicional cuando el paciente recae después de varias veces en monoterapia.
- c-

Los errores más comunes observados en el manejo del suministro de drogas son los siguientes:

- a- El obstáculo experimentado por los pacientes pobres en la obtención de todas las drogas que ellos necesitan (debido a falta de recursos financieros o seguridad social);
- b- Escasez frecuente o prolongada de drogas antituberculosas (debido a un manejo pobre y / o constreñimiento financiero en los países en desarrollo);
- c- El uso de drogas (o combinación de drogas) de biodisponibilidad no probada;

Lo siguiente además tiene el efecto de multiplicar el riesgo de monoterapias exitosas y selección de bacilos resistentes:

- a- La falta de conocimiento del paciente (debido a la falta de información o debido a la explicación inadecuada antes de empezar el tratamiento);
- b- El manejo pobre de casos (cuando el tratamiento no es directamente observado, especialmente durante la fase inicial).

Magnitud del problema

En condiciones del programa, hay dos grupos de pacientes tuberculosos bacteriológicamente positivos (frotis y / o cultivos):

- Casos nuevos, por ej. pacientes quienes nunca han tomado drogas antituberculosas (o por menos de un mes)
- Casos viejos, por ej. pacientes previamente tratados con drogas antituberculosas durante una o más cursos de quimioterapia, sí o no completados.

Durante los estados tempranos de la ejecución de un programa nacional de control de la tuberculosis, los casos viejos (previamente tratados por regímenes de quimioterapia no estandarizados y habitualmente no apropiados) podrían representar hasta la mitad de los casos notificados. En esta situación, la resistencia adquirida emerge como un problema prioritario, tanto como la tasa de resistencia adquirida está entre el 50 a 80 % en los casos previamente tratados. La solución prioritaria es estandarizar a nivel del país y adoptar los regímenes de quimioterapia estándares recomendados por la OMS para los casos nuevos y para los casos de retratamiento, en orden a parar la creación de más casos con resistencia bacteriana.

Aunque la proporción de tuberculosis MDR entre la tuberculosis resistente a las drogas es alta, **la prioridad principal no es el manejo, pero sí la prevención de la tuberculosis MDR.**

La experiencia de un número de programas nacionales exitosos de control asistidos por la OMS o IUATLD sugiere que cuando un programa nacional de control de la tuberculosis ha sido bien implementado por varios años, la proporción de "casos viejos" disminuye y representa el 10 al 20 % de todos los casos de tuberculosis pulmonar. La tasa de resistencia adquirida es alrededor del 2 % entre los "casos viejos" (pacientes previamente tratados), en quienes la tasa de tuberculosis MDR es del 4 al 10 %.

Cualquiera que sea el estado de ejecución de un programa nacional de control de la tuberculosis, la ocurrencia de resistencia bacteriana en pacientes nuevos (nunca tratados previamente), o resistencia primaria, es una consecuencia del nivel de resistencia adquirida en la comunidad.

Entre más grande sea el número de pacientes que son excretores de bacilos resistentes durante o después del tratamiento, es más alto el riesgo de transmisión de bacilos resistentes a individuos sanos y o emergencia de casos nuevos con resistencia primaria. La resistencia primaria y adquirida difiere en los términos de su predominio y severidad.

- a- La tasa de resistencia primaria en pacientes nuevos es más baja que la tasa de resistencia adquirida. La tasa de resistencia primaria es usualmente del 5 % o menos en programas nacionales buenos, y del 15 % o más en programas nuevos implementados después de un período de quimioterapia antituberculosa caótica.
- b- La resistencia primaria es menos severa que la resistencia adquirida:
 - La resistencia primaria es más frecuente en una droga (estreptomomicina o isoniazida) que en dos drogas (usualmente estreptomomicina más isoniazida). La resistencia primaria a tres drogas y la resistencia primaria a multidrogas son excepcionales. Por contraposición, la resistencia adquirida usualmente afecta a dos drogas o más, y la resistencia a multidrogas es relativamente frecuente.
 - El nivel de resistencia (por ej. la concentración mínima inhibitoria de antibióticos) es más baja en la primaria que en la resistencia adquirida.

Esto es porque la resistencia primaria escasamente afecta los resultados del tratamiento con un régimen estándar de la OMS combinando 4 drogas en la fase inicial del tratamiento en pacientes nuevos con frotis positivo.

En pacientes previamente tratados con un curso de quimioterapia, el régimen de retratamiento estándar de la OMS combinando 5 drogas, después de 4 drogas durante la fase inicial de tratamiento, es necesario para superar el riesgo de falla debido a la resistencia a la isoniazida o a isoniazida y estreptomomicina.

La MDR primaria sube en medios donde la quimioterapia antituberculosa ha sido aplicada inapropiadamente por varios años. En estos medios, la tasa de casos de MDR primaria podría ser tan alta como del 7.5 % en casos nuevos. En contraste, en medios donde los programas han entregado la quimioterapia efectivamente por varios años, la tasa de MDR primaria es muy baja, típicamente del 1 % o menos, en pacientes nuevos. Cualquiera que sea la situación, la decisión prioritaria es estandarizar el régimen de tratamiento aplicado a todos los casos nuevos de tuberculosis, y dar cuatro drogas durante los primeros dos meses de tratamiento en todos los casos nuevos de tuberculosis pulmonar positiva al frotis. La prueba de susceptibilidad no es recomendada para todos los casos nuevos ya que no es practicable, es cara y no es útil en aquellos casos de predominio alto de tuberculosis, en países con un ingreso bajo o medio.

Las pruebas de susceptibilidad deben ser usadas en muestras representativas de casos nuevos como un instrumento para el monitoreo de la resistencia bacteriana y como una medida de vigilancia epidemiológica de un programa nacional.

¿Cómo prevenir la tuberculosis MDR?

En casos nuevos

La mejor prevención es dar a cada caso nuevo de tuberculosis pulmonar positiva al esputo un régimen efectivo de quimioterapia de curso corto (6 meses o 8 meses) con 4 drogas (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol) durante al menos los primeros 2 meses, dado dentro de una observación directa.

La OMS recomendó regímenes que son tan efectivos en pacientes con bacilos inicialmente resistentes a la isoniazida y / o estreptomycinina como en pacientes con bacilos susceptibles. La tasa acumulativa de falla y recaídas después de 3 años es del 0 al 4 % en casos nuevos, del 0 al 3 % en pacientes con bacilos inicialmente susceptibles y del 0 al 13 % en pacientes con resistencia primaria.

Teóricamente, la infección con un bacilo MDR podría ser la causa de falla de muy pocos individuos a responder al régimen inicial. La falla a responder a causa de una infección con un bacilo MDR representa una situación excepcional. Igualmente cuando la transmisión de bacilos MDR de un paciente "viejo" a un paciente nuevo está claramente demostrada, esto aún no ha sido documentado que la MDR primaria contribuya significativamente a la tasa de falla del tratamiento de los regímenes estándares de la OMS para casos nuevos en condiciones del programa.

En casos viejos

En un grupo de pacientes tuberculosos previamente tratados con uno o ciertos cursos de quimioterapia y quienes permanecen con esputos positivos (por frotis y / o cultivos), tres subpoblaciones pueden ser observadas:

- Pacientes excretando bacilos aún susceptibles a todas las drogas antituberculosas;
- Pacientes excretando bacilos resistentes al menos a isoniazida, pero aún susceptibles a rifampicina;
- Pacientes excretando bacilos resistentes al menos a isoniazida y rifampicina.

La respectiva proporción de las tres subpoblaciones varía de acuerdo a la quimioterapia aplicada en la comunidad durante los años pasados. Esto varía además con el número de cursos de quimioterapia recibida por los pacientes.

- a- En pacientes en quienes ha fallado después del **primer curso de quimioterapia** (regímenes recomendados por la OMS o cualquier otro), la proporción de pacientes excretando bacilos aún susceptibles a todas las drogas es usualmente más alto que la proporción de las otras dos subpoblaciones. Por esta razón, el régimen de retratamiento estándar de la OMS de 8 meses (usando 5 drogas por

los primeros 2 meses, luego 4 drogas por el tercer mes, y luego 3 drogas por los restantes 5 meses de tratamiento. Por ej. 2 SHRZE / 1 HRZE / 5 HRE) dados dentro de una observación directa, puede curar a la mayoría de pacientes: aquellos teniendo aún bacilos susceptibles, y aquellos teniendo bacilos resistentes a la isoniazida y/o estreptomina, pero aún susceptibles a la rifampicina.

- b- En pacientes en quienes ha fallado después de **dos cursos de quimioterapia** (el segundo siendo el régimen totalmente supervisado de retratamiento estándar de la OMS), la proporción de pacientes excretando bacilos resistentes es la mayoría (hasta un 80 %). La proporción de pacientes con tuberculosis MDR puede ser tanto como el 50 % de este grupo de pacientes con resistencia bacteriana. Por esta razón, una segunda aplicación del régimen de retratamiento estándar de la OMS es probable que falle.

Principios básicos para el manejo de la tuberculosis MDR

Unidad especializada

El tratamiento de pacientes con tuberculosis MDR (especialmente aquellos con resistencia a la rifampicina e isoniazida) podrían involucrar **drogas de reserva de "segunda línea"**. Estas son drogas más que las drogas antituberculosas esenciales "estándar", por ej. rifampicina (R), isoniazida (H), estreptomina (S), etambutol (E), pirazinamida (Z), tioacetazona (T). Estas drogas de reserva son mucho más caras, menos efectivas y tienen mucho más efectos laterales que las drogas estándar. Ellas deben estar únicamente disponibles para una **unidad especializada** y no libres en el mercado. **Esto es una responsabilidad de las autoridades a nivel nacional de salud para establecer regulaciones farmacéuticas fuertes para limitar el uso de las drogas de segunda línea en orden a prevenir la emergencia de una tuberculosis incurable.**

Diseño de un régimen apropiado

El diseño de un régimen apropiado para un paciente individual necesita de experiencia y habilidad. Esto incluye asignar el tiempo y paciencia para definir precisamente lo siguiente:

- a- Cuál (es) régimen (es) el paciente ha previamente recibido;
- b- Sí el paciente tomó todas las drogas en cada régimen prescrito y por cuanto tiempo;
- c- Descifrar que ocurrió bacteriológicamente, en términos de un esputo positivo (al menos por frotis directo, sí es posible además por cultivo y pruebas de susceptibilidad) durante y después de la administración de cada régimen. Los progresos clínicos y radiológicos o deterioro es mucho menos confiable pero podría ser usado como un chequeo de los resultados bacteriológicos.

Pruebas confiables de susceptibilidad

La unidad especializada debe tener los servicios de laboratorio capaces de realizar cultivos y pruebas confiables de resistencia a las drogas (a las drogas esenciales y además a las drogas de segunda línea). La calidad de las pruebas de susceptibilidad realizadas en este laboratorio deben ser regularmente chequeadas por otro laboratorio de referencia a nivel nacional o supranacional.

Suministro confiable de drogas

La unidad debe ser garante del suministro confiable de las drogas caras de reserva de "segunda línea", con el fin de asegurar que cualquier tratamiento emprendido para un paciente individual pueda ser completado exitosamente.

Prioridad es prevención

Un país con recursos limitados podría decidir razonablemente que sus recursos deben ser concentrados en garantizar que todos los pacientes nuevos completen el tratamiento nacional estándar y en consecuencia de esto están curados. Con un tratamiento estándar bueno meticulosamente prescrito y administrado, la resistencia multidroga no debe ocurrir.

La suposición apropiada es que la emergencia de **la tuberculosis MDR es casi siempre debida a error médico**: prescribiendo un régimen no confiable, usando drogas no confiables o fallando en asegurar (tratamiento observado directamente y educación al paciente y su familia) que el paciente toma las drogas como fueron prescritas y por todo el período prescrito. **La tuberculosis MDR debe casi siempre ser vista como un resultado de una falla de una ejecución efectiva del programa nacional.** La prioridad principal debe ser dada para prevenir tal falla.

Usando regímenes estándar de la OMS para casos nuevos y el tratamiento

A los siguientes pacientes debe ser dado el régimen de retratamiento de la OMS: pacientes con falla al tratamiento después del régimen nacional estándar; recaídas; pacientes retornando después de la interrupción prematura del tratamiento. La vasta mayoría podría ser curada con este régimen de retratamiento. La mayoría de fallas son debidas al uso de un régimen incorrecto y / o falla para asegurar que el régimen es totalmente administrado y observado directamente.

Las fallas muy raramente podrían ser debidas a una resistencia inicial a tres o más de las 5 drogas usadas en el régimen de retratamiento (debido a errores craso en la terapia previa para ese paciente).

Tuberculosis MDR como una consecuencia de un tratamiento pobre

En algunos países la tuberculosis MDR ha surgido de un tratamiento pobre antes de la introducción del Programa Nacional o debido a que algunos pacientes recibieron un tratamiento pobre fuera del Programa Nacional (de médicos calificados privados o igual-

mente no calificados). A como una variedad amplia de regímenes pobres diferentes podrían haber sido usados por tales pacientes, los casos de tuberculosis MDR los cuales aparecen podrían requerir una evaluación detallada por la unidad especializada.

Complicación a largo plazo de los recursos humanos y financieros

Con estas consideraciones en mente, **una unidad especializada para tratar con la tuberculosis MDR podría razonablemente ser vista como un lujo caro el cual es únicamente permitido donde los recursos nacionales son moderados o buenos**, y después de una ejecución total a nivel del país de los regímenes de tratamiento estandarizados recomendados por la OMS (para casos nuevos y retratamiento). Si tal unidad es establecida (o quizás más de una en un país muy grande) un malgasto grueso de recursos podría ocurrir al menos que sea dirigida por especialistas con destreza y experiencia a quienes son dadas a poner en marcha responsabilidades a largo plazo para eso, y quienes trabajan estrechamente con un laboratorio referencia capaz de realizar pruebas confiables para la resistencia de drogas. Esto debe ser proporcionado con los recursos esbozados arriba. Una unidad con recursos inadecuados puede hacer más daño que bien. Esto podría perpetuar y esparcir la tuberculosis MDR, con el resultado que los pacientes tuberculosos y los trabajadores de salud pierdan la confianza en el tratamiento.

Evaluando el caso individual de la tuberculosis MDR aparente

La sospecha de tuberculosis MDR ocurre en dos situaciones:

- a- Cuando usted recibe un reporte de un laboratorio indicando al menos "cepas resistentes a isoniazida y rifampicina"
- b- Cuando usted observa en un paciente positivo al frotis ninguna respuesta al régimen estándar de retratamiento de la OMS.

Algunos requisitos

- a- Las cepas MDR aparentes reportadas por un laboratorio local no deben ser tomadas sin criticar el valor nominal. Los **errores** ocurren en los laboratorios como en otra parte. Algunos laboratorios son menos confiables que otros. El espécimen podría haber sido mal etiquetado o haber llegado de otro paciente. Si el resultado es un caso único, y si no concuerda con los datos clínicos (ver abajo), repetir al menos uno, y preferiblemente dos pruebas.
- b- Si no hay respuesta al régimen de retratamiento estándar de la OMS, recordar que muchas fallas de tratamiento aparente son debidas al **paciente habiendo fallado a tomarse su tratamiento** y no debido a los bacilos MDR. Tales pacientes deben responder al régimen de retratamiento estándar totalmente supervisado de la OMS.
- c- **Explicar al paciente** como es de esencial saber detalles exactos de

su tratamiento previo. Si usted será capaz de curar este paciente, usted debe saber exactamente qué y cuánto del tratamiento prescrito al paciente realmente se tomó. El paciente podría no ser capaz de admitir que esa falla es el incumplimiento propio de él mismo, así que además preguntar a la familia en la misma forma y en la ausencia del paciente. Además chequear con los registros previos del paciente y consejos médicos previos.

- d- Si hay un régimen nacional estándar, no asumir que el paciente ha recibido necesariamente éste. Chequear con los registros, al paciente, la familia del paciente, los doctores previos del paciente. Podrían haber habido errores. En algunos casos el paciente podría haber recibido otros tratamientos no confiables de un médico privado, una persona no calificada o igualmente en algunos países de un tendero. Del conocimiento de las condiciones locales usted podría juzgar como probablemente este se da. Pero igualmente si usted piensa esto no probable usted debe investigar. Investigar además si al paciente le ha sido dado el consejo médico o prescripción por escrito. Si eso es así, hacer notas cuidadosas de estos documentos de la dosis de cada droga, su frecuencia de administración, drogas acompañantes, y las fechas cuando cada droga fue empezada y parada.

Colectando cuidadosamente los datos concernientes al paciente

Usar una tabla basada en la Tabla 1 para tabular la información en una serie de columnas verticales.

Columna 1

Fecha de la columna. La fecha del diagnóstico seguido por las fechas de inicio y finalización de los regímenes con las dosis exactas y frecuencia de todas las drogas tomadas. Ingresar datos subsecuentes enfrente la fecha relevante en esta columna.

Columna 2

Tabular enfrente las fechas relevantes de los resultados del frotis directo del esputo.

Columna 3

Idem

Columna 4

Idem para cada prueba de resistencia (si disponible). Hacer esto para cada droga la cual el paciente ha recibido (más, si está disponible, los resultados para drogas las cuales el paciente no ha recibido). Si su laboratorio es confiable, mirar cualquier grado de resistencia a las drogas reportado como probablemente para ser de significado clínico dado y si es consistente con la historia de tratamiento del paciente.

Columna 5

Registrar por fechas los resultados radiológicos. Comparar cada resultado de rayos X con el resultado en pretratamiento y con el previo resultado de rayos X.

Columna 6

Registro clínico de la mejoría o deterioro si los detalles son disponibles.

Tabla 1
Colectando datos para un paciente con sospecha de MDR

1 Fechas y quimioterapia	2 Resultado del frotis	3 Resultado del cultivo	4 Resultado prueba de susceptibilidad	5 Resultado radiológico	6 Estado Clínico
a. Fecha de diagnóstico:..... b. Fecha de inicio del primer curso de quimioterapia:..... Drogas tomadas (Dosis, frecuencia, duración) Por ej. : H300, 7/7, 6 meses R450, 7/7, 6 meses S 1 g, 7/7, 2 meses c. Fecha de completar o suspender el primer curso de quimioterapia:.....					
d. Fecha de inicio del segundo curso de quimioterapia:..... Drogas tomadas (Dosis, frecuencia, duración) e. Fecha de completar el segundo curso de quimioterapia:.....					
f. Fecha de inicio del tercer curso de quimioterapia:..... (continua.....)					

Tomado de 3

Nota: Esta tabla es un modelo que usted puede usar en forma más grande para acomodar la información necesaria.

Tomada de 3

Considerando el criterio de falla del régimen de retratamiento

Los criterios de falla son principalmente bacteriológicos. Pero no todos los resultados bacteriológicos positivos necesariamente significan "falla".

Espujo positivo persistentemente

- a- Si el paciente está aún con un frotis directo positivo después de 2-3 meses del régimen de retratamiento, chequear cuidadosamente si el paciente ha tomado la droga como le fue prescrita. Esta es la causa más común de "falla". Sin embargo, algunos pacientes con enfermedad severa podrían tomar más tiempo para convertir el espujo de positivo a negativo. No precipitarse en cambiar el tratamiento. Si el número de bacilos en el frotis directo es menor y el paciente está mejorando clínica y radiológicamente, esto es particularmente tranquilizante.
- b- Una positividad persistente a los 5-6 meses hace del tratamiento una falla mucho más probablemente genuina. De nuevo la causa más común es falla a la toma de las drogas. Si usted está seguro de que el paciente se está tomando las drogas, hay una probabilidad alta de que los bacilos sean resistentes a todas las drogas que el paciente está recibiendo. Chequear la aparente persistente positividad con nuevos frotis del espujo y cultivos. Por ejemplo, ocasionalmente un paciente con una cavidad grande o cavidades podría tener frotis positivos intermitentemente, debido a la muerte de bacilos, por un mes o dos después de cultivos negativos. Si la prueba de susceptibilidad está disponible, solicite las pruebas de susceptibilidad sobre cultivos positivos del espécimen del espujo colectados a los 4-5 meses en orden que los resultados sean disponibles tan pronto como sea posible.
- c. El cultivo positivo a los tiempos de arriba es invariablemente más importante. Si el frotis directo ha llegado a estar negativo, pero el cultivo aún es positivo, por ej. a 2-3 meses, este podría ser únicamente un estado hacia una conversión completa del espujo.

El fenómeno de la caída y la subida

El frotis del espujo inicialmente ha llegado a estar negativo (o menos positivo), y luego más tarde ha llegado a estar persistentemente positivo. Esto indica una falla usualmente

debida al paciente que ha cesado de tomar las drogas o algunas veces al desarrollo de resistencia a todas las drogas que el paciente está recibiendo. Chequear nuevos cultivos y pruebas de susceptibilidad sobre cultivos positivos.

Reporte de la resistencia a las drogas

No se debe aceptar un reporte sin analizarlo. Como se mencionó arriba, los laboratorios varían en la confiabilidad y errores podrían presentarse. Observar la evidencia clínica, especialmente tendencias en la positividad del esputo, pero además tendencias en el otro criterio esbozado arriba. Si los resultados de la prueba de susceptibilidad no concuerdan, discutir éstos con el microbiólogo (sí es posible) y repetir la prueba. No se apresure a cambiar el tratamiento. Usted debe decidir el tratamiento apropiado a la luz de toda la evidencia disponible para este paciente en particular.

¿Empeoramiento radiológico?

El empeoramiento en una radiografía de pecho podría ser un signo de falla pero el empeoramiento podría ser debido a una de las siguientes:

- a- Pneumonía intercurrente
- b- Embolismo pulmonar
- c- Sobrevenir un carcinoma

Al repetir una radiografía después de 2-3 semanas podría probablemente mostrar una mejoría en el caso de (a) o (b). Un empeoramiento radiológico aparente, sí no esta acompañado por un deterioro bacteriológico, es menos probable de ser debido a tuberculosis.

¿Deterioro clínico?

Esta es al menos una evidencia confiable de falla. Esta podría ser debida a muchas otras condiciones que a tuberculosis. Sí no está acompañada de empeoramiento bacteriológico o radiológico, el deterioro clínico es poco probable que se deba a tuberculosis.

Interpretando los datos para un paciente individual

Evaluar los detalles de las tabulaciones que usted ha hecho (Tabla 1). Usar el criterio de falla del régimen de retratamiento para decidir si la resistencia fue probable de desarrollarse durante cada régimen, que el paciente recibió. Recordar que, sí una falla definitiva ocurrió, (principalmente una falla bacteriológica), esto debe haber sido debido a que el paciente no tomó las drogas o al desarrollo de resistencia a todas las drogas que han sido usadas (usualmente por más de 3 meses). Sí usted tiene todos los detalles relevantes, es usualmente posible evaluar a cuáles drogas el bacilo del paciente podría ser resistente. Esto puede en su debido curso ser confirmado por pruebas de susceptibilidad.

Aún cuando es vital coleccionar la información relevante si usted puede, en algunos casos esto podría permanecer incierto de cuales drogas el paciente ha recibido. Los médicos podrían haber omitido pruebas de esputo en serie, o realmente cualquier prueba de esputo del todo. Por lo tanto, usted podría haber hecho la mejor estimación que usted puede a la luz de cualquier evidencia disponible. Esto podría incluir qué sabe usted del tratamiento (pobre) más probable el cual los médicos no especialistas podrían haber usado en el área donde el paciente fue tratado. Esto además incluiría que usted podría saber acerca de la frecuencia de resistencia a drogas individuales en esa comunidad.

Drogas disponibles para la tuberculosis MDR

En general, en casos de falla o recaídas siguientes al régimen de retratamiento de la OMS, la resistencia adquirida a la isoniazida y la rifampicina es probablemente alta. Mientras se espera por los resultados de las pruebas de susceptibilidad, el médico debe prescribir un régimen, el cual inicialmente no contiene isoniazida y rifampicina.

Los regímenes escogidos podrían consistir de una mezcla de **drogas esenciales**, y **drogas de segunda línea**.

La selección de las drogas depende de la interpretación de los datos coleccionados de cada paciente individual.

Drogas antituberculosas esenciales

a- Estreptomina

La resistencia a la estreptomina ha llegado a ser menos común desde que se amplió el uso del etambutol como una cuarta droga en el régimen estándar de la OMS para casos nuevos, y el uso de estreptomina únicamente durante los primeros 2 meses en el régimen estándar de retratamiento de la OMS.

b- Pirazinamida

La resistencia a la pirazinamida no es fácil de adquirir ni de probar por pruebas de susceptibilidad. Como la pirazinamida tiene un efecto bactericida en un medio ácido (bacilos dentro de los macrófagos), será prudente usar la pirazinamida en combinación con la estreptomina u otro aminoglicósido (activo contra bacilos multiplicándose, fuera de los macrófagos) para obtener un efecto bactericida máximo contra todas las poblaciones de bacilos (dentro y fuera de los macrófagos).

c- Etambutol y tioacetazona

El etambutol y la tioacetazona cuando son usados durante la fase de continuación de los regímenes estándares de la OMS (para casos nuevos y de retratamiento), son probablemente inútiles para el tratamiento de la tuberculosis MDR aparente. Si una prueba confiable de susceptibilidad muestra que el etambutol es aún activo, este agente bacte-

riostático podría ser valioso como una droga acompañante para prevenir la emergencia de resistencia a otras drogas activas.

La tioacetazona, es un agente bacteriostático muy pobre, el cual no tiene lugar (excepto como un último recurso) en el tratamiento de la tuberculosis MDR. Existe un riesgo de resistencia cruzada con tioamidas y una toxicidad adicional cuando la tioacetazona es asociada con una tioamida. El riesgo de reacciones adversas severas prohíbe el uso de esta droga en pacientes VIH positivos.

Drogas antituberculosas de segunda línea

Las drogas antituberculosas de segunda línea son aplicables en el tratamiento de una tuberculosis MDR aparente o probada.

Clases de drogas antituberculosas de segunda línea

a- Aminoglicósidos

Cuando la resistencia a la estreptomina es probada o altamente sospechada, uno de los otros aminoglicósidos puede ser usado como un agente bactericida contra organismos multiplicándose activamente.

- **Kanamicina:** es el menos caro, pero extensamente usado para otras indicaciones a la tuberculosis en algunos países.
- **Amikacina:** es tan activa como la kanamicina y mejor tolerada, pero es mucho más cara.
- **Capreomicina:** es muy cara pero muy útil en casos con bacilo resistentes de tuberculosis a estreptomina, kanamicina y amikacina.

La estreptomina, kanamicina y capreomicina tienen efectos tóxicos similares, y ningún régimen debe incluir más de una de estas drogas.

b- Tioamidas

La **etionamida** o la **protionamida** son dos presentaciones diferentes de la misma sustancia activa, con actividad bactericida. La protionamida podría ser mejor tolerada que la etionamida en algunas poblaciones.

c. Fluoroquinolonas

El ofloxacino y el ciprofloxacino son dos drogas diferentes, pero con una resistencia cruzada completa dentro del grupo. Estas drogas tienen una actividad bactericida baja, y son útiles en asociación con otras drogas. Las farmacocinéticas del ofloxacino son mejores que las farmacocinéticas del ciprofloxacino. El esparfloxacino debe ser evitado debido a efectos laterales cutáneos severos (fotosensibilización). El norfloxacino no debe ser usado, debido a que no da adecuados niveles séricos.

d. Cicloserina (o Terizidona)

Este es el mismo agente bacteriostático, con dos formulaciones diferentes. Este no tiene resistencia cruzada con otros agentes antituberculosos. Este podría ser valioso para prevenir la resistencia a otras drogas activas, pero su uso es limitado por su toxicidad alta.

e. Acido para-aminosalícilico (PAS)

Este es un agente bacteriostático, valioso para prevenir la resistencia a la isoniazida y la estreptomina en el pasado y a otras drogas bactericidas hoy en día.

f. Otros

- Otras drogas, algunas veces mencionadas como drogas antituberculosas de segunda línea, no tienen lugar en el tratamiento de la tuberculosis MDR:
- Derivados de la rifampicina, como la rifabutina, no puede ser usada desde que hay una resistencia cruzada completa entre la rifabutina y la rifampicina (especialmente cuando hay resistencia adquirida a la rifampicina).
- La clofazimina tiene alguna actividad contra *Mycobacterium lepreae* y el *Mycobacterium ulcerans*, pero no hay actividad contra el *Mycobacterium tuberculosis*.

Resistencia cruzada

Consideración de resistencia cruzada es importante para la selección de drogas aceptables para el tratamiento de tuberculosis MDR aparente o probada. Como es usual en el tratamiento de enfermedades infecciosas cuando la combinación de ciertas drogas es requerida, no es efectivo combinar dos drogas del mismo grupo o combinar en el régimen de quimioterapia prescrito una droga potencialmente no efectiva debido a la resistencia cruzada.

Tioamidas y tioacetazona

La etionamida, en el grupo de las tioamidas, induce a una resistencia cruzada completa con la protionamida. Ellas deben ser consideradas como la misma droga. Frecuentemente hay una resistencia cruzada entre las tioamidas y la tioacetazona: cepas resistentes naturalmente a la tioacetazona son usualmente aún susceptibles a la etionamida-protionamida; cepas resistentes a la etionamida-protionamida son usualmente resistentes además a la tioacetazona, en más del 70 % de los casos.

Aminoglicósidos

- Cepas resistentes a la estreptomina son susceptibles a la kanamicina-amikacina.
- La resistencia a la kanamicina induce una resistencia cruzada completa con la amikacina: ellas deben ser consideradas como la misma droga. La resistencia a la kanamicina-amikacina induce además resistencia a la estreptomina.
- Cepas resistentes a la estreptomina, kanamicina, amikacina son aún susceptibles a la capreomicina.

Fluoroquinolonas

El ofloxacino, ciprofloxacino y esparfloxacino inducen una resistencia cruzada completa a todas las fluoroquinolonas. El uso del ofloxacino debe ser cuidadosamente considerado, desde que algunas quinolonas nuevas más activas (por ej. el levofloxacino) pudieran reemplazar al ofloxacino en el futuro.

No hay resistencia cruzada con otras clases de drogas.

Cicloserina y terizidona

Hay una resistencia cruzada completa entre estas dos drogas: ellas deben ser consideradas como la misma droga. No hay resistencia cruzada con otras clases de drogas.

Clasificación de las drogas antituberculosas para el tratamiento de la tuberculosis MDR

Ciertos criterios son usados para clasificar a las drogas antituberculosas disponibles para el tratamiento de la tuberculosis MDR.

De acuerdo a su actividad

Los criterios principales son basados en datos biológicos, los cuales determinan 3 grupos de drogas antituberculosas disponibles de acuerdo a su actividad y resistencia cruzada:

- Drogas con actividad bactericida: aminoglicósidos, tioamidas y en condiciones especiales de pH ácido, la pirazinamida
- Drogas con una actividad bactericida baja: fluoroquinolonas
- Drogas con efecto bacteriostático (cuando dadas a las dosis usuales en el hombre) por ej. etambutol, cicloserina y PAS (Tabla 2)

Tabla 2

Clasificación de las drogas antituberculosas para el tratamiento de la tuberculosis MDR

Categoría	Drogas	Dosis Promedio Diaria	Tipo de actividad antimicobacteriana	Razón de Nivel sérico Pico a MIC
1	Aminoglicósidos a. Estreptomcina b. Kanamicina o Amikacina c. Capreomicina	15 mg / Kg	Bactericida contra organismos multiplicándose activamente	20-30 5-7.5 10-15 5-7.5
2	Tioamidas (Etionamida Protionamida)	10-20 mg / Kg	Bactericida	4-8
3	Pirazinamida	20-30 mg / Kg	Bactericida a pH ácido	7.5-10
4	Ofloxacino	7.5-15 mg / Kg	Débilmente bactericida	2.5-5
5	Etambutol	15-20 mg / Kg	Bacteriostático	2-3
6	Cicloserina	10-20 mg / Kg	Bacteriostático	2-4
7	Acido PAS	10-12 g	Bacteriostático	100

Tomado de 3

De acuerdo a algunos otros criterios clínicos

Aparte de las dosis diarias aceptables, otros criterios deben además ser considerados para su uso clínico:

- Aceptabilidad para el paciente (unido al tamaño de o volumen total de droga a ser inyectada o tragada, inyección dolorosa, sabor);
- Tolerancia;
- Toxicidad potencial.

Criterios adicionales resultado de un meta-análisis de ciertos ensayos controlados conducidos antes y después de la era de la rifampicina.

Tabla 3

Formulación, dosis diarias aceptables y características principales de las drogas antituberculosas disponibles para el tratamiento de la tuberculosis MDR

Drogas	Formulación	Dosis diaria (mg)		Aceptabilidad	Tolerancia	Toxicidad
		Mínima	Máxima			
1. Aminoglicósidos a. Estreptomicina b. Kanamicina Amikacina c. Capreomicina	FA, 1 g	750	1000	Inyección	Moderada	Media
	FA, 1 g	750	1000	Iny.(dolorosa)	Pobre	Media
	FA, 1 g	750	1000	Inyección	Moderada	Media
	FA, 1 g	750	1000	Iny.(dolorosa)		
2. Etionamida Protionamida	Tab., 250 mg	500	750	Buena	Moderada	Media
	Tab., 250 mg	500	750	Buena	Moderada	Media
3. Pirazinamida	Tab., 400 mg o 500 mg	1200	1600	Buena	Moderada	Baja
4. Ofloxacino Ciprofloxacino	Tab., 200 mg	600	800	Buena	Buena	Baja
	Tab., 250 mg	1000	1500	Buena	Buena	Baja
5. Etambutol	Tab., 400 mg	1000	1200	Buena	Buena	Baja
6. Cicloserina o Terizidona	Tab., 250 mg	500	750	Buena	Moderada	Alta
	Tab., 300 mg	600	600			
7. Acido PAS	Tab., 500 mg	10 g	12 g	Mala (tamaño, Sabor)	Pobre	Baja
	Gránulos Paquetes 4 g	10 g	12 g	Buena	Moderada	Baja

Tomado de 3

Tabla 4

Dosis diaria definida de drogas antituberculosas para el tratamiento de la tuberculosis MDR

Categoría de selección	Dosis diaria definida (DDD)
1. Aminoglicósidos	
a. Estreptomina	1 g
b. Kanamicina o Amikacina	1 g 1 g
c. Capreomicina	1 g
2. Etionamida	750 mg
Protionamida	750 mg
3. Pirazinamida	1500 mg
4. Ofloxacino	800 mg
Ciprofloxacino	1500 mg
5. Etambutol	1200 mg
6. Cicloserina o Terizidona	750 mg 600 mg
7. Acido PAS	
Tabletas	12 g
Granulos	12 g

Tomado de 3

Selección de un régimen de quimioterapia para un paciente con una aparente tuberculosis MDR

Principios básicos

Se asume que todos los pacientes con una aparente tuberculosis resistente a las drogas podría tener bacilos resistentes a la isoniazida.

Los pacientes con **resistencia adicional**, o resistencia sospechada, a la estreptomici-
na y / o tioacetazona (pero no a rifampicina) debe responder bien al régimen estándar
de retratamiento de la OMS (2 HRZES/ 1 HRZE) en la fase inicial.

Lo siguiente por lo tanto se aplica a los pacientes MDR con **resistencia al menos a la
isoniazida y la rifampicina**, los pacientes considerados de haber **fallado al régimen
estándar de retratamiento de la OMS**, y otros pacientes quienes han recibido una var-
iedad de regímenes malos ajenos a los programas nacionales.

Tales pacientes *podrían frecuentemente requerir del uso de al menos algunas **drogas
de segunda línea***. Estas drogas son menos efectivas y tienen más efectos laterales que
las presentes drogas esenciales estándares. Esto debe quedar claro al paciente y al per-
sonal que la administración meticulosa del régimen de reserva prescrito es todo lo que
queda entre el paciente y la muerte. El paciente debe tratar de tolerar cualquier efecto
lateral desagradable con el fin de alcanzar la supervivencia. El o ella debe estar de
acuerdo en permanecer dentro de la observación directa, con cada dosis supervisada,
al menos hasta que el esputo sea negativo.

El paciente debe recibir explicaciones claras y completas antes del tratamiento, y apoyo
psicológico permanente y atención.

En el diseño de un régimen **no se debe tratar de mantener drogas en reserva**. Esa es
la manera de perder una batalla tras otra. Los pacientes han ya perdido ciertas batallas.
Esta última batalla debe ser ganada. Como se mencionó arriba, decidir a cuáles drogas
los bacilos del paciente son o probablemente sean aún sensibles. Luego prescribir cuál
es el más probable régimen efectivo disponible a él /ella.

En primer lugar **prescribir drogas de las cuales el paciente no ha recibido previa-
mente**. Los bacilos son bastante sensibles a éstas. La práctica de agregar isoniazida a
estas drogas no confiere ninguna ventaja.

Con base en la evidencia, es posible que los bacilos permanezcan sensibles a la droga
"estándar" o esencial, a pesar de que el paciente habiendo recibido ésta en una combi-
nación no confiable, usted podría agregar ésta al régimen en caso de que aún sea útil
pero no confiar en ella para prevenir una resistencia adicional; sí las pruebas más tarde
muestran resistencia a esa droga, usted podría haber fallado a proteger nuevamente a
las drogas introducidas. Por otro lado, sí el bacilo muestra estar aún sensible a ésta,
esta podría dar un efecto adicional. Esto podría más tarde, después de que usted tiene
los resultados de las pruebas de resistencia, permitir a usted con seguridad el retirar
una droga de segunda línea más débil la cual está causando al paciente efectos lat-
erales, pero que aún deja a un régimen efectivo el cual podría prevenir una resistencia
adicional.

El régimen inicial debe consistir al menos de tres drogas, preferiblemente 4 o 5, a las
cuales los bacilos son probablemente totalmente sensibles, *por ej. drogas no previa-
mente usadas en ese paciente*.

Entre esas drogas, es deseable usar en combinación con un aminoglicósido inyectable
(de acuerdo a la categoría de selección) y la pirazinamida (aún cuando previamente
usada, debido a que la resistencia es usualmente improbable). Esta combinación tiene
una actividad bactericida buena.

Cuando el esputo del paciente se ha convertido a negativo, usted puede retirar una ó
más de las drogas, *preferiblemente una droga más débil la cual está causando efectos
laterales*.

El tratamiento con estos regímenes más débiles debe ser continuado por al menos 18 meses después de la conversión del esputo para prevenir la recaída.

En cualquier régimen escogido, especialmente cuando drogas más débiles son usadas, el tratamiento debe ser dado diariamente y debe ser directamente observado. Esto es además mandatorio para el monitoreo de los resultados bacteriológicos (frotis y cultivo) mensualmente del segundo mes hasta el sexto mes, y luego trimestralmente hasta el fin del tratamiento.

Ejemplos de regímenes aceptables en condiciones del programa

En condiciones del programa, aún en unidades especializadas en conexión con un laboratorio confiable, los resultados de las pruebas de susceptibilidad no son obtenidos inmediatamente: un retraso de 2-4 meses es usual. Algunas veces, los resultados no pueden ser obtenidos por varias razones: cultivos iniciales negativos o contaminados; fallas en la logística (transporte de especímenes, escasez temporal de reactivos, etc.). En la práctica, dos situaciones deben ser consideradas dependiendo de la disponibilidad de los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

Situación A: Resultados de pruebas de susceptibilidad no están disponibles antes del inicio del nuevo tratamiento

Un régimen de quimioterapia nuevo debe ser iniciado antes de recibir los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

- En esta situación, después de una falla al régimen estándar de retratamiento de la OMS, un régimen de "tercera línea" debe ser prescrito conteniendo:
 - al menos **tres drogas nunca usadas**: kanamicina, etionamida, ofloxacino - y **pirazinamida**.
- Después de la conversión bacteriológica (usualmente después de tres a cuatro meses), sí los resultados de la prueba de susceptibilidad inicial no pueden ser obtenidos, la fase de continuación durante 18 meses debe emplear las **dos** drogas mejor toleradas y usualmente más activas: etionamida y ofloxacino. (Tabla 4)

El manejo de contactos cercanos de pacientes con tuberculosis multidrogarresistentes quienes cumplen el criterio para quimioprofilaxis deben ser supervisados por el médico supervisor para tuberculosis. Esto se aplica a contactos positivos y negativos al VIH. Si la quimioprofilaxis es dada debido a que el contacto es estimado probablemente de haber sido recientemente infectado con tuberculosis multidrogarresistentes, esto debe incluir al menos dos y preferiblemente tres drogas escogidas en base al conocimiento del patrón de susceptibilidad a la droga del caso índice, aún cuando el patrón de resistencia es extensivo y podrían no haber regímenes adecuados de quimioprofilaxis.

No hay datos sobre cuanto tiempo la quimioprofilaxis debe ser tomada, pero un mínimo de 6 meses podría ser razonable. Si el patrón de susceptibilidad no es conocido, se ha sugerido dar ofloxacino o ciprofloxacino con pirazinamida. El CDC sugiere esta combinación o etambutol y pirazinamida. En algunos de los recientes brotes en el Reino Unido, la quimioprofilaxis para la tuberculosis multidrogarresistente no fue posible debido a patrones inapropiados de susceptibilidad a las drogas o no fue tolerado por los pacientes debido a la toxicidad de las drogas disponibles (Thorax 1998; 53 (7):536-548).

Tabla 5

Régimen de “tercer línea” aceptable antes (o sin) resultados de pruebas de susceptibilidad

Fase inicial		Fase de continuación	
Drogas	Duración mínima en meses	Drogas	Duración en meses
1 Aminoglicósidos ^a	3	1 Etionamida	18
2 Etionamida	3	2 Ofloxacino	18
3 Pirazinamida	3		
4 Ofloxacino ^b	3		

^a Kanamicina, o amikacina o capreomicina

^b La dosis diaria de 800 mg puede ser reducida a 400 mg si es tolerada pobremente. Si el ofloxacino no está disponible, usar la cicloserina.

Tomado de 3

Situación B: resultados de las pruebas de susceptibilidad están disponibles,

Ambos, antes de prescribir un tratamiento nuevo, o durante la fase inicial del régimen prescrito en la situación A. Ciertos regímenes son aceptables, dependiendo de los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

Resistencia a la isoniazida, pero con la rifampicina aún activa

- La resistencia a la **isoniazida sola** o en **combinación con resistencia a la estreptomycin** (y / o con **tioacetazona**). Esto podría ser más simple al usar el régimen estándar de

retratamiento de la OMS durante los primeros tres meses (2SERHZ/IERHZ), aún cuando la isoniazida y la estreptomina son redundantes y pudieran ser omitidos. Después de la conversión del frotis, usar rifampicina y etambutol hasta el fin del noveno mes.

● **Resistencia a la isoniazida y etambutol** (con o sin resistencia a la estreptomina)

Usar rifampicina y etionamida por al menos nueve meses, con la pirazinamida y un aminoglicósido (kanamicina o amikacina si hay resistencia a estreptomina; capreomicina si hay resistencia a estreptomina y kanamicina) durante la fase inicial hasta la conversión del frotis.

Si la etionamida no está disponible, el ofloxacino puede ser usado. (Tabla 5)

Tabla 6

Regímenes aceptables de “tercer línea” si hay resistencia a la isoniazida pero susceptibilidad a la rifampicina

Resistencia a	Fase inicial		Fase de continuación	
	Drogas	Duración mínima en meses	Drogas	Duración en meses
● Isoniazida (estreptomina, tioacetazona)	1 Rifampicina	2-3	1 Rifampicina 2 Etambutol	6
	2 Aminoglicósidos ^c	2-3		6
	3 Pirazinamida	2-3		
	4 Etambutol	2-3		
● Isoniazida y Etambutol (estreptomina)	1 Rifampicina	3	1 Rifampicina 2 Etionamida ^d	6
	2 Aminoglicósidos ^c	3		6
	3 Pirazinamida	3		
	4 Etionamida ^d	3		

^c la estreptomina, si aún es activa; si resistencia a estreptomina, usar kanamicina o capreomicina

^d si la etionamida no está disponible o es tolerada pobremente (aún a la dosis de 500 mg / día), usar ofloxacino

Tomado de 3

Resistencia al menos a isoniazida y rifampicina

- La resistencia a **isoniazida y rifampicina** (con o sin resistencia a **estreptomina**)
 Cuando las dos drogas antituberculosas más importantes no son activas, un régimen de 5 drogas es mandatorio.
 Durante la fase inicial, el uso de la etionamida más ofloxacino más otra droga bacteriostática (etambutol sí es posible) con pirazinamida y un aminoglicósido disponible por un mínimo de 3 meses, o hasta la conversión del frotis.
 Durante la fase de continuación, el uso de etionamida más ofloxacino más otra droga bacteriostática por al menos 18 meses después de la conversión del frotis (Tabla 7).
- Resistencia a **isoniazida, rifampicina, etambutol** (con o sin resistencia a la **estreptomina**).
 Durante la fase inicial, el uso de la etionamida más ofloxacino más otra droga bacteriostática (cicloserina o PAS) con pirazinamida y un aminoglicósido disponible por un mínimo de 3 meses o hasta la conversión del frotis. Durante la fase de continuación, el uso de etionamida más ofloxacino más cicloserina (o PAS) por al menos 18 meses después de la conversión del frotis (Tabla 7).

Tabla 7

Régimen aceptable de “tercer línea” para el tratamiento de la tuberculosis MDR

Resistencia a	Fase inicial		Fase de continuación	
	Drogas	Duración mínima en meses	Drogas	Duración en meses
● Isoniazida, Rifampicina y estreptomina	1 Aminoglicósidos ^e	3	1 Etionamida	18
	2 Etionamida	3	2 Ofloxacino ^f	18
	3 Pirazinamida	3	3 Etambutol	18
	4 Ofloxacino ^f	3		
	5 Etambutol	3		
● Isoniazida, rifampicina, estreptomina, y etambutol	1 Aminoglicósidos ^e	3	1 Etionamida	18
	2 Etionamida	3	2 Ofloxacino ^f	18
	3 Pirazinamida	3	3 Cicloserina ^g	18
	4 Ofloxacino ^f	3		
	5 Cicloserina ^g	3		

^e Kanamicina o amikacina, o capreomicina

^f La dosis diaria de 800 mg puede ser reducida a 400 mg si es tolerada pobremente.

^g PAS si la cicloserina no está disponible o es demasiada tóxica.

Tomado de 3

Usualmente, la información confiable sobre la susceptibilidad del *M. tuberculosis* a pirazinamida no está disponible. Pero si la resistencia a la pirazinamida es debidamente probada y compatible con los datos clínicos, la pirazinamida debe ser suspendida y la cicloserina o PAS podrían ser incluidas en el régimen.

Las fluoroquinolonas han sido ampliamente usadas en el tratamiento de la TB MDR, aún cuando existen pocos estudios clínicos disponibles como guía a los médicos. En un estudio se observó que la actividad esterilizante del ciprofloxacino parece ser menor que la de la combinación de la pirazinamida y etambutol; sin embargo, cuando sustituida por etambutol en un régimen conteniendo isoniazida y rifampicina, el ofloxacino parece tener una eficacia igual. Las fluoroquinolonas son bienvenidas para el régimen de tratamiento en casos de TB MDR, pero estudios adicionales son necesarios para definir mejor sus papeles.

El lugar de la cirugía

Indicaciones para la cirugía

La cirugía debe ser considerada para un paciente con bacilos resistentes, o probablemente resistentes, a todas o excepto a dos o tres drogas relativamente débiles. Desafortunadamente muchos pacientes podrían tener una enfermedad demasiado extensa y / o una función pulmonar pobre para ser posible una cirugía. Si el paciente tiene una gran cavidad localizada con otra pequeña enfermedad, y una razonable función pulmonar y únicamente dos o tres (débiles) drogas disponibles, la cirugía debe ser seriamente considerada.

El momento de la cirugía

Para evitar complicaciones serias de una tuberculosis potencialmente fatal por la cirugía, operar cuando la población de bacilos este probablemente en su punto más bajo. Si solamente un régimen muy débil está disponible, la experiencia ha demostrado que el tiempo más favorable es después de dos meses de tratamiento.

Quimioterapia antituberculosa después de la cirugía:

Después de la cirugía, el mismo régimen debe ser continuado por al menos 18 meses.

Drogas antituberculosas de segunda línea

- Aminoglicósidos
 - Kanamicina y amikacina
 - Capreomicina

- Tioamidas
 - Etionamida
 - Protionamida

- Fluoroquinolonas
 - Ofloxacino
 - Ciprofloxacino

- Cicloserina (y Terizidona)

- Acido para-aminosalícilico (PAS)

Kanamicina y Amikacina

La amikacina es un antibiótico aminoglicósido semisintético derivado de la kanamicina A.

El sulfato de amikacina alcanza concentraciones terapéuticas en huesos, corazón, vesícula biliar, y tejido pulmonar, además es bien distribuida dentro de la bilis, esputo, secreciones bronquiales y líquido intersticial, pleural y sinovial.

La vida media de la amikacina es de 2 a 3 horas en adultos con una función renal normal. La vida media de la kanamicina es de 2 a 4 horas en adultos con una función renal normal. La distribución es similar a la amikacina.

Los efectos bactericidas podrían ser valiosos en pacientes con bacilos resistentes a la estreptomina. La resistencia cruzada entre la kanamicina y la amikacina es usual.

Dosis

El sulfato de amikacina y el sulfato de kanamicina son presentados en frascos ampollas o ampollas conteniendo el equivalente de 250 mg, 500 mg de la droga base. El sulfato de kanamicina no está disponible en la C.C.S.S.

El sulfato de amikacina y el sulfato de amikacina se administran vía intramuscular.

La dosis óptima en adultos y niños es de 15 mg / Kg de peso, usualmente 750 mg a 1 g por día por 5 días por semana, vía intramuscular profundo. La rotación de los sitios de aplicación de la inyección evita el malestar local. La duración de la terapia es usualmente de 3 a 4 meses. Cuando sea necesario, es posible dar la droga a la misma dosis 2 o 3 veces por semana durante la fase de continuación, dentro de un estrecho monitoreo por reacciones adversas.

La dosis es igual para el sulfato de kanamicina.

Reacciones adversas

Estas son similares a los efectos laterales asociados con la estreptomina y la capreomicina.

Ototoxicidad, sordera o vértigo podrían presentarse. Nefrotoxicidad reversible podría ocurrir.

Precauciones

En pacientes con daño de la función renal, la dosis diaria debe ser reducida y / o los intervalos entre las dosis aumentados, para evitar la acumulación de la droga. En estos pacientes la función renal debe ser monitoreada regularmente durante su uso. Esta droga no debe ser usada en las mujeres embarazadas excepto como una última opción.

Capreomicina

Este es un agente bacteriostático de la clase de los aminoglicósidos, obtenido de *Streptomyces capreolus*.

Su efecto podría ser valioso en pacientes con bacilos resistentes a la estreptomina, kanamicina y amikacina: no hay resistencia cruzada con otros aminoglicósidos. La vida media del sulfato de capreomicina es de 4 a 6 horas en pacientes con una función renal normal.

Dosis

No está disponible en la C.C.S.S..

La dosis en adultos es de 1 gramo vía intramuscular profundo por día por 40 a 120 días, no excediendo de 20 mg / Kg, y luego continuar con 1 gramo dos o tres veces por semana, tanto el riesgo de efectos laterales importantes suben abruptamente a ese tiempo. Aún cuando no hay una dosis establecida en niños, algunos médicos recomiendan una dosis de 10-20 mg / Kg (máximo 1 gramo por día) por día.

Reacciones adversas

Estas son similares a los efectos laterales con la estreptomina, principalmente tinnitus y vértigo con un riesgo mucho menor de sordera. El daño del riñón podría ocurrir con la elevación de la creatinina sérica y urinaria. Hipocalemia, hipocalcemia e hipomagnesemia también han sido reportados. Reacciones cutáneas generales y hepatitis podrían ocurrir raramente. Se podría presentar dolor e inflamación en los sitios de la inyección si no es administrada vía intramuscular profunda.

Precauciones

La capreomicina debe ser evitada sí es posible en pacientes con daño de la audición o de la función renal. La urea sérica y los electrolitos deben ser monitoreados durante el tratamiento. Esta está contraindicada en el embarazo y debe evitarse en niños. Contraindicada en pacientes hipersensibles a la droga.

Etionamida (o Protionamida)

No está disponible en la C.C.S.S..

Estos son agentes bacteriostáticos o bactericidas, en acción (dependiendo de la concentración de la droga alcanzada en el sitio de la infección y de la susceptibilidad del organismo) de la clase de las tioamidas. Su estructura química se parece a la tioacetazona con la cual hay una resistencia cruzada parcial y frecuente. La etionamida es un agente antituberculoso derivada del ácido isonicotínico. Aproximadamente el 80 % de una dosis oral de etionamida es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal. La etionamida es ampliamente distribuida en tejidos corporales y fluidos. La concentración de la etionamida en el LCR es igual a las concentraciones plasmáticas concurrentes en pacientes con meninges inflamadas o normales. Esta atraviesa la placenta, no se conoce si se distribuye en la leche materna. La vida media plasmática es de aproximadamente 3 horas.

(Los bacilos resistentes a la tioacetazona son frecuentemente sensibles a las tioamidas, pero lo contrario es rara vez el caso).

Antes de la era de la rifampicina, la etionamida (o protionamida, la droga es similar en sus efectos antibacterianos y reacciones adversas) fue un componente básico del régimen de retratamiento para pacientes tuberculosos con bacilos resistentes a la isoniazida y estreptomina.

Presentación y dosis

La etionamida es usada en conjunto con otros agentes antituberculosos en el tratamiento de la tuberculosis clínica que ha fallado a responder a una terapia adecuada con agentes antituberculosos de primera línea.

La etionamida y la protionamida son normalmente administradas en la forma de tabletas conteniendo 125 mg o 250 mg de la droga. La dosis diaria máxima óptima de etionamida es de 15 a 20 mg / Kg o 1 g. La dosis usual en adultos es de 500 mg a 1 g por día igualmente dividida en 1 a 3 dosis, dependiendo del peso corporal y la tolerancia. Pocas personas pueden tomar más de 750 mg por día. (750 mg para los pacientes pesando 50 Kg o más, 500 mg para los pacientes pesando menos de 50 Kg). La dosis óptima en niños no ha sido establecida, sin embargo una dosis pediátrica de 15 a 20 mg / Kg (máximo 1 gramo) por día dividida cada doce horas, ha sido recomendada.

Los pacientes podrían aceptar más la droga, tomando ésta con jugo de naranja o leche o después de la leche, o al tiempo de ir a la cama para evitar las náuseas. Entre los pacientes observados directamente, una dosis diaria de 750 mg puede ser dada como 250 mg dentro de una observación estricta y 500 mg autoadministrada 10 a 12 horas más tarde.

Reacciones adversas

La protionamida es generalmente considerada de ser menos desagradable y mejor tolerada que la etionamida. Pero las reacciones adversas son esencialmente similares. Los principales problemas son malestar epigástrico, anorexia, náusea, sabor metálico y eructos sulfurosos. Vómito y salivación excesiva pueden ocurrir. La tolerancia varía en poblaciones diferentes: la droga es usualmente bien tolerada en Asia y en Africa.

Reacciones psicóticas incluyendo alucinaciones y depresión podrían presentarse. La hipoglicemia es una rara pero peligrosa ocurrencia, obviamente es particularmente importante en pacientes diabéticos.

La hepatitis podría presentarse en cerca del 10 % de los casos, pero es raramente seria. Cuando un daño hepático mayor ocurre, ictericia y una enfermedad altamente sintomática es creada, con una elevación prolongada de las transaminasas (6 a 8 semanas) y la administración de la droga debe ser interrumpida. Otros efectos laterales raros han incluido a la ginecomastia, disturbios menstruales, impotencia, acné, cefalea y neuropatía periférica.

Precauciones

Esta droga no debe ser administrada en el embarazo ya que ha mostrado ser teratogénica en animales. Esta debe ser cuidadosamente monitoreada si es dada en pacientes diabéticos, con enfermedad hepática, alcoholismo o inestabilidad mental.

La etionamida está contraindicada en pacientes con daño hepático severo y en pacientes que son hipersensibles a la droga.

Ofloxacino y ciprofloxacino

Estos son agentes bactericidas débiles de la clase de las fluoroquinolonas. El ofloxacino y ciprofloxacino tienen un efecto bactericida *in vitro* contra ***Mycobacterium tuberculosis***.

Aún cuando ninguna de las dos drogas ha sido estudiada extensivamente en ensayos clínicos controlados, la evidencia sugiere que ellos son equivalentes en eficacia terapéutica cuando uno de estos es usado, junto con otras drogas efectivas.

No hay resistencia cruzada con otros agentes antituberculosos, pero una resistencia cruzada completa entre el ofloxacino y el ciprofloxacino (y entre otras fluoroquinolonas como el levofloxacino).

Presentación y dosis

Las fluoroquinolonas son suministradas en la forma de tabletas conteniendo:

-200 mg de ofloxacino

-250 mg y 500 mg de ciprofloxacino base como clorhidrato

El ofloxacino no está disponible en la C.C.S.S., el ciprofloxacino está disponible en tabletas de 500 mg.

La dosis diaria usual es de 600 a 800 mg de ofloxacino o 1000-1500 mg de ciprofloxacino durante la fase inicial. Si la dosis de 800 mg de ofloxacino es tolerada pobremente, la dosis diaria puede ser reducida (400 mg de ofloxacino) durante la fase de continuación. Ambas pueden ser dadas en una dosis diaria única (especialmente aplicable en el tratamiento observado directamente) o la dosis diaria puede ser dividida a intervalos de 12 horas.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas no son comunes pero consisten de disturbios gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos) o síntomas del sistema nervioso central (tales como vértigos, cefalea, cambios en el humor y raramente convulsiones).

Precauciones

Estas drogas no deben ser usadas en mujeres embarazadas o niños en crecimiento debido a que ellas podrían dañar el crecimiento y producir una lesión al cartilago en crecimiento.

Debido a la interacción de drogas, las siguientes drogas deben ser evitadas: antiácidos, hierro, zinc, sucralfato.

Cicloserina (o Terizidona)

La cicloserina es un agente bacteriostático a la dosis usual. La terizidona es una combinación de dos moléculas de cicloserina. Este antibiótico no comparte la resistencia cruzada con otras drogas. Esto fue valioso en la prevención de la resistencia a etionamida en los regímenes de retratamiento (etionamida, cicloserina, pirazinamida o kanamicina) usada antes de la era de la rifampicina.

Hoy en día, su valor radica en prevenir la resistencia a otras drogas de reserva.

Cerca del 70 al 90 % de una dosis oral de cicloserina es absorbida del tracto gastrointestinal. La cicloserina es ampliamente distribuida en los tejidos corporales y fluidos incluyendo los pulmones, líquido ascítico, pleural, y sinovial en concentraciones aproximadamente iguales a las concentraciones plasmáticas de la droga, además es distribuida en la bilis, esputo y tejido linfático. Las concentraciones en el LCR representan el 50 al 80 % de las concentraciones plasmáticas concurrentes de la droga en pacientes con meninges no inflamadas y del 80 a 100 % en pacientes con meninges inflamadas. La droga cruza la placenta y es distribuida en la leche materna.

La vida media plasmática de eliminación es de aproximadamente 10 horas en pacientes con una función renal normal.

Preparación y dosis

La cicloserina ni la terizidona están disponibles en la C.C.S.S..

La cicloserina es usada en conjunto con otros agentes antituberculosos en el tratamiento de la tuberculosis clínica.

La droga es dada oralmente en tabletas o cápsulas conteniendo:

-250 mg de cicloserina

-300 mg de terizidona

La dosis diaria máxima es de 15 a 20 mg / Kg (máximo 1 gramo); la dosis usual es de 500-750 mg de cicloserina, 600 mg de terizidona. Pocos pacientes toleran más de 750 mg por día, y en la fase de continuación más de 500 mg por día. La dosis diaria puede ser dada en dos tomas:

-cicloserina: 250 mg, en la mañana y 500 mg 12 horas más tarde

-terizidona: 300 mg dos veces al día a intervalos de 12 horas

Aún cuando una dosis óptima en niños no ha sido establecida, sin embargo, se ha sugerido la dosis de 10-20 mg / Kg (máximo 1 gramo) por día administrada dividida en dos dosis iguales.

Reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes de la cicloserina involucran al sistema nervioso.

Estas incluyen vértigo, dificultad al hablar, convulsiones, cefalea, temblores, insomnio, confusión, depresión y comportamiento alterado. El riesgo más peligroso es el de suicidio así que el humor debe ser cuidadosamente observado. Muy raramente podrían haber reacciones de hipersensibilidad generalizadas o hepatitis.

Precauciones

En vista de las reacciones adversas señaladas arriba, el monitoreo para las reacciones del sistema nervioso central es esencial cuando la cicloserina es prescrita. Para prevenir reacciones adversas menores como el insomnio, la administración de dosis pequeñas de un tranquilizante es algunas veces recomendado.

La piridoxina podría disminuir los efectos del sistema nervioso central. Las enfermeras a cargo del tratamiento de los pacientes internados y los familiares de los pacientes ambulatorios deben ser advertidos de reportar cualquier depresión impropia o cambios de personalidad inmediatamente.

La cicloserina (y terizidona) deben ser evitadas en pacientes con una historia de epilepsia, enfermedad mental o alcoholismo. Ésta debe ser usada muy cautelosamente en pacientes con insuficiencia renal.

La cicloserina está contraindicada en pacientes con una historia de epilepsia, depresión mental, ansiedad severa, o psicosis. Además está contraindicada en alcohólicos y en pacientes hipersensibles a la droga.

Acido para-aminosalicilico (PAS)

Este es un agente bacteriostático: su valor principal fue como una droga acompañante efectiva a la isoniazida, previniendo la emergencia de organismos resistentes a la isoniazida. El PAS fue comúnmente usado 30 años atrás, pero raramente hoy en día.

El PAS es fácilmente absorbido del tracto gastrointestinal. Es distribuido en varios tejidos y fluidos incluyendo el líquido peritoneal, pleural, y sinovial en concentraciones aproximadamente iguales a las concentraciones plasmáticas de la droga. La droga no atraviesa la barrera hematoencefálica en pacientes con meninges no inflamadas; sin embargo, las concentraciones en el LCR representan el 10 al 50 % de las concentraciones plasmáticas concurrentes de la droga en pacientes con meninges inflamadas. No se conoce si cruza la placenta. Cantidades pequeñas son distribuidas en la leche materna y la bilis. La vida media plasmática es de aproximadamente 1 hora.

Preparación y dosis

No disponible en la C.C.S.S..

El PAS es usado en conjunto con otros agentes antituberculosos en el tratamiento de la tuberculosis clínica.

El PAS es voluminoso y desagradable para tomar debido al malestar gastrointestinal.

Hay dos presentaciones disponibles en el mercado:

-Tabletas, cubiertas de azúcar, conteniendo la sal sódica: para-aminosalicilato de sodio, cada tableta conteniendo 500 mg de PAS

-Gránulos de PAS con una cubierta externa resistente al ácido rápidamente disuelta en un medio neutro. Los gránulos son suministrados en paquetes conteniendo 4 gramos por paquete. Los gránulos deben ser administrados en un alimento ácido, como por ej. en jugo de manzana, de frutas, de naranja, tomate, uvas o yogurt.

La dosis diaria en adultos y niños es de 150 mg / Kg o 10-12 g por día (máximo 12 gramos por día) en dos dosis divididas. El esquema recomendado es de 5 a 6 g cada 12 horas. Existe alguna evidencia de que las dosis más bajas de 4 gramos cada 12 horas (8 g / día) de la preparación granular está asociada con buenos niveles sanguíneos y una tolerancia mejorada.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas principales son disturbios gastrointestinales e hipersensibilidad general de la piel u otras incluyendo disfunción hepática. La hipocalcemia podría además presentarse.

Anorexia, náusea, vómito y malestar abdominal son más comunes que la diarrea. Estas podrían ser disminuidas administrando la droga después de las comidas o con leche. Nuestra experiencia es que uno debe investigar de los pacientes que tan bien están él o ella tolerando la droga. El paciente que espera experimentar náuseas y vómitos es más probable de hacer eso.

Esperar hasta que el paciente se queje. Usted podría si es necesario bajar la dosis levemente y luego aumentarla en unos pocos días.

La administración prolongada en dosis grandes podría producir hipotiroidismo y gota ya que el PAS tiene un efecto antitiroideo. Esto podría invertirse cuando la droga es retirada.

Precauciones

El PAS es mejor evitarlo en la insuficiencia renal dado que podría empeorar la acidosis. La sal de sodio no debe ser dada cuando una restricción en la ingesta de sodio está indicada. La preparación vieja (tabletas) perjudica la absorción de la rifampicina, a causa de un excipiente (bentonita). La nueva preparación (gránulos) podría no interferir con la absorción de la rifampicina. Una prueba de orina para la droga está disponible (prueba del cloruro férrico).

Los pacientes recibiendo la droga en gránulos, deben ser avisados de que la matriz de los gránulos podría ser vista en las heces.

El PAS está contraindicado en pacientes con daño renal severo.

Conclusiones:

- Los hallazgos sugieren que la resistencia a la TB está presente adonde sea en el mundo.
- La TB-MDR, definida como una resistencia al menos a isoniazida y rifampicina, causa un gran interés entre los expertos de TB y autoridades de salud pública.
- La prevalencia media de la TB-MDR adquirida fue del 13 %, con un rango del 0% (Kenia) al 54 % (Latvia).
- Mientras la prevalencia de la TB-MDR es generalmente baja, hay ciertas "zonas calientes" alrededor del mundo donde la prevalencia es alta y una intervención urgente está justificada.
- Las zonas calientes incluyen a Latvia, Estonia y Rusia, República Dominicana y Argentina en las Américas, Costa del Marfil en Africa y la India en Asia.
- La prevalencia de la resistencia a las drogas está ligada a la calidad de los programas de control nacional.
- El uso estandarizado de regímenes de quimioterapia a plazo corto, recomendados por la OMS, está asociado con niveles bajos de resistencia a las drogas en medios en desarrollo e industrializados.
- Relativamente pocas drogas efectivas están disponibles para atacar al **M. Tuberculosis**, especialmente en países de ingresos bajos.
- El tratamiento de pacientes con TB-MDR es más tóxico y caro que el tratamiento de pacientes con cepas susceptibles.
- El éxito de la intervención al manejo de casos de la OMS o la estrategia DOTS depende de la ejecución de un paquete político con 5 componentes.

Literatura consultada

- 1- Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. Second Edition, Geneva: WHO / TB / 97.220, 1997.
- 2- Tratamiento de la tuberculosis. Directrices para los programas nacionales. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1994.
- 3- Crofton Sir John, Chaulet P. and Maher D. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis, Geneva: WHO/TB/96.210, 1997.
- 4- Casares G., Faingezicht G.. Manejo de la terapéutica antimicrobiana. San José: Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social, 1996.
- 5- Gilbert D., Moellering R., Sande M. The Sanford Guide to antimicrobial therapy, 28 Th Edition, VA: Antimicrobial Therapy, Inc., 1998.
- 6- Anónimo. Tratamiento de la tuberculosis en atención primaria. Boletín Terapéutico Andaluz. Número 11: 5-45, 1997.
- 7- Nelson J. 1998-1999 Pocket book of pediatric antimicrobial therapy. 13 Th Edition, Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
- 8- Maher D., Nunn P.. Commentary: Making tuberculosis treatment available for all. WHO Bulletin 1998; 76 (2): 125-126.
- 9- Bradford W., Daley C.. Multiple drug-resistant tuberculosis. Emerging infectious diseases. Inf. Dis. CI NA 1998, 12 (1): 157-172.
- 10- Pio A., Luelmo F., Kumaresan J.. And Spinaci S. National tuberculosis programme review: experience over the period 1990-95. WHO Bulletin 1997; 75 (6): 569-581.
- 11- Mc Evoy G., ed. American Hospital Formulary Service Drug Information 99, Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 1999.
- 12- WHO. The TB treatment Observer, Global Tuberculosis Programme September 15, 1998: N° 6.
- 13- WHO. The TB treatment Observer, Global Tuberculosis Programme October 20, 1997: N° 3.
- 14- WHO. The TB treatment Observer, Global Tuberculosis Programme February 15, 1998: N° 4.
- 15- WHO. The TB treatment Observer, Global Tuberculosis Programme May 1, 1998: N° 5.
- 16- World TB day 1998 Summary of events. Geneva: WHO/TB/98.246, 1998.
- 17- Arata Kochi, Is DOTS the Health Breakthrough of the 1990s?. World Health Forum 1997: Volume 18.
- 18- Bloom B., Small P. (Editorial). N Engl J Med 1998: 338 (10).
- 19- Anónimo. Tuberculosis en Costa Rica. Semana Epidemiológica 1997: 2 al 8 de noviembre, semana N° 45.
- 20- Top-level meeting at White House on tuberculosis. Press Release WHO/79 1998: 28 October.

- 21- Policy statement on preventive therapy against tuberculosis living with HIV. <http://www.who.ch/gtb>
- 22- DOTS:Directly Observed Treatment Short-course. <http://www.who.ch/gtb>
- 23- Poster: The five elements of the DOTS strategy, Global TB Programme, Geneva: WHO.
- 24- WHO Report on the global tuberculosis epidemic 1998.
- 25- Horton R.. Towards the elimination of tuberculosis. *Lancet* 1995; Vol 346: 790.
- 26- Enarson D., Grosset J., Mwinga A., Hershfield E., O'Brien R, Cole S and Reichman L. The challenge of tuberculosis: statements on global control and prevention (Conference). *Lancet* 1995; Vol 346: 809-819.
- 27- Huebner R., Castro K. The changing face of tuberculosis. *Annu. Rev. Med.* 1995; 46: 47-55.
- 28- Swanson D., Starke J. Drug-resistant tuberculosis in pediatrics. *Antimicrobial resistance in pediatrics. Pediatr Clin NA* 1995; Vol 45 (3): 553-575.
- 29- García María de Lourdes, Valdespino José Luis, García María Cecilia, Salcedo Rey, Zacarías F. And Sepúlveda A., *Epidemiology of AIDS and Tuberculosis. Bulletin of PAHO* 1995; 29 (1): 37-51.
- 30- Carter E., Mates S..Tuberculosis during pregnancy The Rhode Island experience, 1987 to 1991. *Chest* 1994; 106 (5): 1466-1470.
- 31- Frieden T., Fujiwara P., Washko R., Hamburg M. Tuberculosis in New York City-Turning the tide. *N Engl J Med* 1995; Vo. 333 (4): 229-233.
- 32- Kocs D. Tuberculosis treatment in developing nations (Letter). *JAMA* 1995; Vol 274 (2): 125.
- 33- Houston S., Fanning A. Current and potential treatment of tuberculosis. *Drugs* 1994; 48 (5): 689-708.
- 34- Kastrup E., ed. *Drug facts and comparisons* ®, 1999 Edition, St. Louis: Facts and Comparisons ®, 1999.
- 35- Semia T., Beizer J., Higbee M. *Geriatric dosage handbook*, 4 Th Edition, Hudson: Lexi-Comp Inc., 1998.
- 36- Fry D. The reemergence of mycobacterial infections. *Arch Surg* 1996; Vol 131: 14-17.
- 37- Chaulet P., Raviglione M., Bustreo F. Epidemiology, control and Treatment of Multidrug-Resistant tuberculosis. *Drugs* 1996; 52 Suppl. 2: 103-108.
- 38- Zasa S. et al. Nosocomial transmission of ***Mycobacterium tuberculosis***: Role of Health care workers in outbreak propagation. *J Infect Dis* 1995; 172: 1542-9.
- 39- Organización Mundial de la Salud. *Medicamentos utilizados en las enfermedades de transmisión sexual y la infección por el VIH*. Ginebra: OMS, 1998.
- 40- Sass P. Tuberculous infection and disease in children. *Am Family Physician* 1996; Vol 53 (6): 2087-2094.

- 41- Krance M., Fisher M. Prophylaxis of mycobacterial infections in immunocompromised patients. *Am Family Physician* 1996; Vol 54 (6): 1981-1988.
- 42- Blower S., Small P., Hopewell P.. Control strategies for tuberculosis epidemics: New models for old problems. *Science* 1996; Vol 273: 497-500.
- 43- Mccolloster P. Outpatient management of tuberculosis. *Am Family Physician* 1996; Vol 53 (5): 1579-1586.
- 44- Isada C., Kasten B., Goldman M., Gray L., Aberg J.. *Infectious diseases handbook*. 2 nd Edition 1997-1998, Hudson: Lexi-Comp Inc., 1996.
- 45- Anderson P., Knoben J. Eds. *Handbook of Clinical drug data*. 8 Th Edition, Stamford: Appleton & Lange, 1997.
- 46- Advisory Council for the Elimination of tuberculosis, Advisory Committee on Immunization Practices. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. *MMWR* 1996; Vol 45 (RR-4): 1-17.
- 47- Park M., Davis A., Schluger N., Cohen H., Rom W.. Outcome of MDR-TB Patients, 1983-1993 Prolonged survival with Appropriate Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; Vol 153: 317-324.
- 48- Cantwell M., Snider D., Cauthen G., Onorato I.. Epidemiology of Tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA* 1994; Vol 272 (7): 535-539.
- 49- Perlman D., Salomon N., Perkins M., Yancovitz S., Paone D., Des Jarlais D.. Tuberculosis in drug users. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1253-64.
- 50- Castro K., Snider D. Tuberculosis in drug users (Editorial). *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1265-6.
- 51- Salomon N., Perlman D., Friedman P., Buchstein S., Kreiswirth B., Mildvan D.. Predictors and outcome of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1245-52.
- 52- Turett G., Telzak E., torian L., Blum S., Alland D., Weisfuse I., Fazal B. Improved outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1238-44.
- 53- Macintyre C., Plant A., Hulls J., Streeton J., Graham N., Rouch G. High rate of transmission of tuberculosis in an office: Impact of delayed diagnosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1170-4.
- 54- Sepkowitz K. Et al. Tuberculosis among urban health care workers: A study using restriction fragment length polymorphism typing. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1098-102.
- 55- Houston S., Fanning A.. Current and potential treatment of tuberculosis. *Drugs* 1994; 48 (5): 689-708.
- 56- Gôcmen A., Kiper N., Ertan U., Kalayci O., Ozcelik U.. Is the BCG test of diagnostic value in tuberculosis?. *Tubercle and Lung Disease* 1994; 75: 54-57.
- 57- Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. Essential components of a tuberculosis prevention and control program. *MMWR* 1995; Vol. 44 (RR-11): 1-16.

- 58- Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations. *MMWR* 1995; Vol. 44 (RR-11): 19-34.
- 59- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; Vol 53 (7): 536-548.
- 60- Snider D., Castr K. The global threat of drug-resistant tuberculosis (Editorial). *N Engl J Med* 1998; Vol 338 (23): 1689-90.
- 61- Pablos-Méndez A. et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance 1994-1197. *N Engl J Med* 1998; Vol 338 (23): 1641-49.
- 62- Hosker H., Jones G., Hawkey P.. Management of community acquired lower respiratory tract infection. *BMJ* 1994; Vol 308: 701-705.
- 63- Catanzaro A. Preventing nosomial transmission of tuberculosis (Commentary). *Lancet* 1995; Vol 345: 204-205.
- 64- Wenger P. et al. Control of nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among healthcare workers and HIV-infected patients. *Lancet* 1995; Vol 345: 235-239.
- 65- Telzak E. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; Vol 333 (14): 907-911.
- 66- De Cock K., Grant A., Porter J.. Preventive therapy for tuberculosis in HiV-infected persons: international recommendations, research, and practice. *Lancet* 1995; Vol 345: 833-836.
- 67- Bayer R., Wilkinson D.. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet* 1995; Vol 345: 1545-48.
- 68- Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Facilities, 1994. *MMWR* 1994; Vol 43 (RR-13): 1-55.
- 69- Supplement 1: Determining the infectiousness of a TB patient. *MMWR* 1994; Vol 43 (RR-13): 57-58.
- 70- Supplement 2: Diagnosis and treatment of latent TB infection and active TB. *MMWR* 1994; Vol 43 (RR-13): 59-68.
- 71- Hoskyns E., Simpson H., Monk P.. Use of the 1 tuberculin unit (TU) Mantoux test in the assesment of tuberculous infection in children following neonatal BCG vaccination. *Thorx* 1994; 49: 1006-1009.
- 72- Stamos J., Rowley A.. Pediatric tuberculosis: An update. *Curr Prob Pediatr* 1995; 25: 131-6.
- 73- Davidson P. Managing tuberculosis during pregnancy. *Lancet* 1995; Vol 346: 199.
- 74- Wilks D., Farrington M., Rubenstein D.. The infectious diseases manual. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1995.