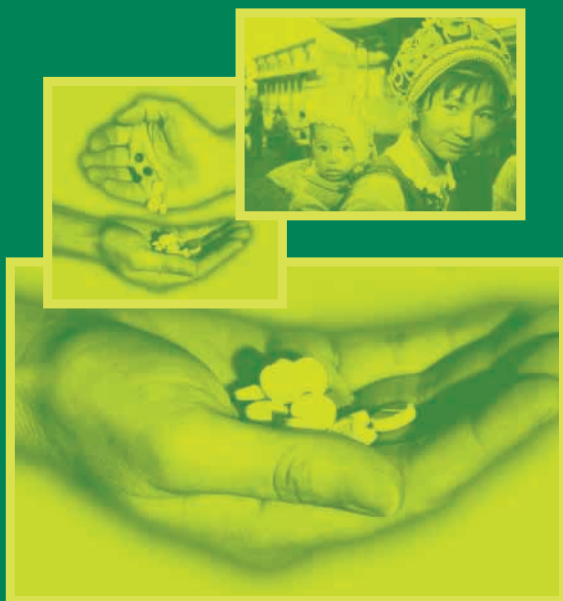


NORMAS *para* ESTABLECER

PROYECTOS PILOTO DOTS PLUS



PARA EL TRATAMIENTO
de la
TUBERCULOSIS CON
FARMACORRESISTENCIA MULTIPLE (MDR-TB)



**NORMAS PARA ESTABLECER
PROYECTOS PILOTO DOTS PLUS
PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS
CON FARMACORRESISTENCIA MULTIPLE
(MDR-TB)**



***Panel Científico del Grupo de Trabajo DOTS Plus para la Tuberculosis
con Farmacorresistencia Múltiple***

Thuridur Arnadottir, Nancy Binkin, Peter Cegielski, Marcos Espinal, Paul Farmer, Alex Goldfarb, Rajesh Gupta, Jim Kim, Michael Kimerling, Kitty Lambregts-van Weezenbeek, Albert Laszlo, Mario Raviglione, Lee Reichman, Hans Rieder, Max Salfinger, Pedro Suárez.

Este documento fue editado por Rajesh Gupta y Thuridur Arnadottir.

ÍNDICE

PREFACIO	5
PROLOGO	7
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 Objetivos de las normas	9
1.2 Magnitud del problema de la MDR-TB	9
1.3 Prevención de la MDR-TB	10
1.4 Principios básicos para el tratamiento de la MDR-TB	11
1.5 Concepto de DOTS plus contra la MDR-TB	11
1.6 Comité de aprobación	12
2. COMPROMISO POLÍTICO	15
3. COORDINACIÓN	17
3.1 Nivel de la comunidad	17
3.2 Sistemas locales de salud: Nivel de servicios	18
3.3 Nivel nacional del programa contra la tuberculosis	18
3.4 Nivel internacional	19
4. ASPECTOS DE LABORATORIO	21
5. ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO	23
5.1 Condiciones	23
5.2 Pauta de tratamiento individualizada	24
5.3 Pauta de tratamiento estandarizado	24
5.4 Tratamiento de las reacciones adversas	24
5.5 Evaluación de resultados	25
6. SISTEMAS DE INFORMACIÓN Y GESTIÓN DE DATOS	27
6.1 Planificación de programas	27
6.2 Manejo de casos	28
6.3 Gestión del programa	29
6.4 Monitoreo y evaluación del programa	30
6.5 Gestión de datos	31
Anexo 1. Pautas de Tratamiento Propuestas por la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard/Aliados en la Salud en Tres Distritos de Lima, Peru	33
Anexo 2. Pautas de Tratamiento Generales Usadas por el Programa Nacional Contra la Tuberculosis en Perú	37
Anexo 3. Pautas de Tratamiento Propuestas por el Instituto de Investigación en Salud Pública/Auxilio Médico Internacional de Urgencia/Universidad de Alabama-Birmingham en Tomsk Oblast, Federación de Rusia	39
Anexo 4. Pautas de Tratamiento Propuestas por los Centros Para el Control y la Prevención de Enfermedades en Ivanovo Oblast, Federación de Rusia	47
Anexo 5. Reacciones Adversas Comunes y Protocolos de Estrategias de Tratamiento de Dichas Reacciones Propuestos en un Proyecto Piloto en Tres Distritos de Lima (Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard/Aliados en la Salud)	49
Anexo 6. Reacciones Adversas en Pacientes que Reciben Medicamentos Antituberculosos de Segunda Línea Para el Tratamiento de MDR-TB en Letonia (1997)	73

Anexo 7.	Estrategia de Manejo de Reacciones Adversas Propuesta por el Instituto de Investigación en Salud Pública/Auxilio Médico Internacional de Urgencia/Universidad de Alabama-Birmingham, en Tomsk Oblast, Federación de Rusia	75
Anexo 8.	Estrategias para Reducir al Mínimo la Interrupción del Tratamiento y la Deserción Propuestas por los Centros para el Control y la Prevención de Las Enfermedades en Ivanovo Oblast, Federación de Rusia	83
Anexo 9.	Conjunto normalizado de Recopilación de Datos	85
Anexo 10.	Medicamentos Antituberculosos de Segunda Línea Incluidos Como Agentes Antiinfecciosos de Reserva en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (Revisada en 1999)	91
	LECTURAS SUPLEMENTARIAS RECOMENDADAS	93

PREFACIO

En todo el mundo, la tuberculosis, una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*, es la segunda contribuyente en orden de importancia entre las enfermedades infecciosas responsables de la mortalidad de adultos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que cada año ocurren dos millones de defunciones a causa de la enfermedad. Al mismo tiempo, un tercio de la población del mundo está infectada por la *Mycobacterium tuberculosis*. La OMS recomendó el tratamiento acortado directamente observado (DOTS) como estrategia de combate, ya que puede curar más de 85% de los pacientes con tuberculosis. De interés, sin embargo, es el aumento en la tuberculosis farmacorresistente y la tuberculosis con farmacorresistencia múltiple (MDR-TB). El Proyecto Mundial sobre Vigilancia de la Farmacorresistencia de la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (IUATLD) ha identificado varias zonas con una prevalencia mayor de 3% de la MDR-TB. En algunos países, la farmacorresistencia amenaza el éxito del control de la tuberculosis.

Para tratar la tuberculosis farmacorresistente en general y en particular, la OMS (1999) creó el Grupo de Trabajo DOTS Plus para la Tuberculosis con Farmacorresistencia Múltiple (en adelante, el Grupo de Trabajo). El Grupo de Trabajo se formó para abordar varios temas. Uno de estos fue formular normas para proyectos piloto de la estrategia DOTS Plus basadas en el consenso de los expertos. Tales proyectos piloto, a su vez, generarían las pruebas para guiar la creación de normas específicas para el tratamiento de la MDR-TB, las que a su vez podrían ser usadas por los Estados Miembros de la OMS. El concepto DOTS Plus incluye los cinco principios de la estrategia DOTS y además tiene en cuenta temas específicos que deben tratarse en las zonas donde la MDR-TB es un problema. **La meta de DOTS Plus es prevenir la propagación y la aparición de la MDR-TB.**

Estas Normas se basan en el consenso del Panel Científico del Grupo de Trabajo. Además de explicar el concepto DOTS Plus, las Normas definen específicamente los requisitos mínimos en cinco áreas que deben considerarse cuando se lancen los proyectos piloto DOTS Plus. Estas cinco áreas son:

- **Compromiso político**
- **Coordinación**
- **Aspectos de laboratorio**
- **Estrategia de tratamiento**
- **Sistema de información y gestión de datos**

Todas las categorías se definen explícitamente dentro de las Normas. Para que un proyecto se incluya entre aquéllos que apoyará el Grupo de Trabajo se requiere compromiso hacia las normas establecidas por el Comité de Aprobación. Estos proyectos tendrán las ventajas de poder adquirir los medicamentos antituberculosos de segunda línea a precios preferenciales negociados por el Grupo de Trabajo, y el apoyo técnico del Grupo de Trabajo. Con toda seguridad los proyectos que se adhieran a las Normas tendrán fuertes posibilidades de obtener buenos resultados y la menor probabilidad de crear resistencia a la última línea de defensa contra la tuberculosis.



PROLOGO

La expansión de la epidemia de infección por el VIH/SIDA se ha combinado con la carga milenaria de la tuberculosis para producir lo que la OMS ha evaluado correctamente como una emergencia mundial. Gracias a la colaboración entre la OMS y muchos organismos nacionales e internacionales, se han logrado avances iniciales alentadores en el establecimiento de programas nacionales contra la tuberculosis cada vez más eficaces en muchos países, aunque este progreso sigue siendo demasiado lento.

Estos programas, usando los criterios de “DOTS” de diagnóstico y tratamiento, han sido muy eficaces para la curación de una elevada proporción de nuevos pacientes con bacilos sensibles a todos, o la mayoría, de los medicamentos antituberculosos corrientes de primera línea. Pero pronto surgió la conciencia de que muchos pacientes, debido a descuidos o ignorancia en el tratamiento, habían contraído una forma de la enfermedad resistente a la quimioterapia ordinaria. Dos extensas encuestas mundiales, aunque parciales, coordinadas por la OMS ya han demostrado que esto es un problema importante. Estos casos resistentes a los medicamentos antituberculosos más eficaces, la isoniacida y la rifampicina, tienen muchas menos probabilidades de responder a la terapia ordinaria multimedicamentosa. Es más, pueden extender sus bacilos a otras enfermedades, un escenario particularmente horrendo en el cual el VIH ha creado una población extraordinariamente susceptible a la tuberculosis.

Los estudios revelan que muchos pacientes con MDR-TB pueden curarse mediante combinaciones de medicamentos antituberculosos de segunda línea de reserva. Lamentablemente, estos medicamentos son más débiles que la terapia ordinaria, producen reacciones adversas difíciles de tolerar, deben tomarse durante períodos prolongados para prevenir la recaída y son muy costosos. La supervisión del tratamiento y de los efectos colaterales de ese tratamiento requiere considerables aptitudes clínicas, además de capacidad de relaciones personales y sociales. El apoyo de laboratorio fiable es esencial. No es de sorprender que las tasas de curación en la mayoría de las cohortes sean mucho más bajas que en pacientes nuevos que albergan bacilos farmacosenibles.

Inicialmente, el gran costo potencial y las aptitudes técnicas avanzadas que se requerían para tratar a los pacientes con MDR-TB parecían poner el tratamiento masivo de tales casos fuera del alcance de muchos países pobres, la mayoría de los cuales todavía tenía programas inadecuados para tratar inclusive a los nuevos pacientes con los métodos ordinarios (estrategia DOTS). Es fácil de comprender que se asignara prioridad al establecimiento de programas eficaces contra la tuberculosis que usan la estrategia DOTS si estos se ejecutaran con eficiencia, habría poca MDR-TB.

Sin embargo, pronto se comprendió y ahora lo comprueban las encuestas de la OMS, que en algunos países, debido a programas anteriores deficientes, hay un problema considerable de la MDR-TB, y se ha cobrado conciencia de la tragedia para los pacientes como personas y de la grave amenaza futura para la salud pública mundial. Ha habido mucho debate internacional sobre la mejor manera de proceder en adelante. La provisión de los medicamentos de reserva a los programas nacionales antituberculosos ineficientes, que permiten el tratamiento deficiente y la consiguiente MDR-TB, quizá creen una epidemia no tratable por mal empleo de los medicamentos de reserva. Se acordó que los fondos disponibles deben proporcionar estos medicamentos de reserva sólo a las zonas donde hay un programa DOTS bien establecido y donde los medicamentos de reserva se usarán correctamente. Es importante establecer, mediante proyectos piloto, la organización más eficaz en

función de los costos para el tratamiento a relativa gran escala de los pacientes con MDR-TB resultantes de programas anteriores mal manejados, y quizás algunos resultantes de los fracasos del tratamiento ordinario (quizá debido principalmente a errores individuales en la ejecución de programas). El ideal es el tratamiento individualizado para cada paciente según su resistencia precisa. Algunos consideran que esto, al menos en ciertos países, plantea considerables dificultades operativas. Creen que, en estos países, un régimen ordinario, orientado a la forma local más común de resistencia, sería más práctico. Se ha acordado que ambos enfoques deben probarse en los estudios piloto.

La presente publicación se ha preparado tras mucho debate entre los expertos, y proporciona normas sobre cómo podría llevarse a la práctica un proyecto piloto DOTS Plus. Establece los criterios que deben satisfacerse para que el proyecto piloto pueda implantarse con la provisión internacional de medicamentos antituberculosos de segunda línea de reserva a costos favorables, más la ayuda de la pericia y el monitoreo internacional. Tengo una impresión muy favorable por el cuidado que se ha puesto en la publicación de este trabajo. Tenemos mucho que aprender sobre los problemas operativos para poner en práctica programas eficaces para tratar la enfermedad. Esta guía es un comienzo espléndido, pero debe venir seguida de acción urgente.

Sir John Crofton,
*Profesor Emérito de Enfermedades Respiratorias y Tuberculosis,
Universidad de Edimburgo, Escocia.*

I INTRODUCCIÓN

I.1 Objetivos de las Normas

La prevalencia elevada de tuberculosis con farmacorresistencia múltiple se debe principalmente al manejo deficiente de casos de tuberculosis en programas inapropiados. Toda intervención para tratar o controlar la MDR-TB debe asignar prioridad absoluta a corregir tales errores dentro del programa nacional contra la tuberculosis (PNT) o la entidad correspondiente.

Puesto que todavía no hay una estrategia normalizada DOTS Plus, los proyectos que están actualmente en ejecución o en etapa de planificación deben considerarse proyectos piloto y someterse de manera rigurosa a garantía de calidad, monitoreo y evaluación. La fijación de normas mínimas para estos proyectos piloto debe asegurar: la protección de los pacientes y las comunidades; la prevención de las tendencias a aumentar de la MDR-TB; y la recopilación sistemática de datos comparables para elaborar un enfoque basado en pruebas que se pueda incorporar a las recomendaciones mundiales de políticas para el tratamiento de la MDR-TB.

El Panel Científico del Grupo de Trabajo ha preparado estas Normas con dos objetivos. El primero fijará los criterios y las normas técnicas antes de lanzar un proyecto piloto DOTS Plus para tratar la MDR-TB. El segundo proporcionará una norma internacional para la estructura y la función de los proyectos piloto. La adhesión a estas normas permitirá a tales proyectos piloto participar en la adquisición colectiva a nivel mundial de medicamentos antituberculosos de segunda línea. Además, la conformidad con estas normas permitirá que los resultados sean comparables entre los proyectos piloto, para que las pruebas empíricas puedan guiar la ampliación de los esfuerzos para controlar la MDR-TB. El objetivo general es preservar la integridad del control de la tuberculosis mediante un enfoque basado en pruebas para reducir la carga de la MDR-TB.

Las Normas van orientadas hacia los programas nacionales contra la tuberculosis (PNT), organizaciones gubernamentales y no gubernamentales (ONG) que están iniciando actividades de control de la tuberculosis en las zonas donde la MDR-TB es un problema grave, y a los donantes y otras organizaciones internacionales que puedan proporcionar apoyo financiero o técnico para tales iniciativas. Las Normas se organizan con la intención de presentar un marco a los temas que deben estudiarse al establecer un proyecto piloto DOTS Plus para fomentar una buena probabilidad de éxito del programa. El primer capítulo explica los fundamentos de DOTS Plus. Los cinco capítulos siguientes proporcionan una descripción detallada de los elementos programáticos que deben existir para que un proyecto piloto tenga perspectivas máximas de alcanzar el éxito programático. Las Normas cierran con una sección de anexos compuesta de diversas estrategias que podrán usarse en proyectos piloto DOTS Plus futuros.

La elaboración de políticas es un proceso dinámico. Los criterios que se consignan en estas Normas deberán evaluarse y modificarse a medida que se adquiera experiencia.¹

I.2 Magnitud del problema de la MDR-TB

Dada la naturaleza de los antibióticos, la resistencia clínica a los medicamentos antituberculosos surgió casi simultáneamente con la introducción de dichos

¹ Estas Normas se revisarán periódicamente para que reflejen los datos más recientes analizados a partir de proyectos piloto DOTS-Plus.

medicamentos. El informe más reciente del Proyecto Mundial sobre la Vigilancia de la Farmacorresistencia, de la OMS y la IUATLD, que estudió cincuenta y ocho países y zonas geográficas diferentes entre 1996 y 1999, reveló la presencia de nuevos “focos candentes” de la MDR-TB, además de los ya notificados en la primera fase de dicho proyecto. Se demostró que la MDR-TB varía de 0% a 14,1% entre los casos nuevos de tuberculosis. Otro examen (1999), compilado por la Facultad de Medicina de Harvard, indica que existe tuberculosis farmacorresistente en 104 países.

1.3 Prevención de la MDR-TB

La MDR-TB surge cuando la tuberculosis se controla indebidamente con pautas de tratamiento incorrecto o en programas inapropiados. La prevención de la MDR-TB se logra mediante la ejecución o expansión del control de la tuberculosis con programas adecuadamente estructurados. Esto implica un compromiso político de garantizar la operación correcta del programa, el diagnóstico basado en el examen bacteriológico, la quimioterapia ordinaria de corta duración bajo tratamiento directamente observado (DOT) al menos durante la fase intensiva del tratamiento, el suministro ininterrumpido de medicamentos y el registro y la notificación adecuada de los casos y los resultados del tratamiento. Estos principios forman la base de la estrategia DOTS recomendada por la OMS para el control de la tuberculosis. El uso de asociaciones medicamentosas en dosis fija de calidad y biodisponibilidad comprobadas también debe considerarse un medio para prevenir la farmacorresistencia.

Dado que la MDR-TB surge del control inadecuado de la tuberculosis, debe asignarse prioridad a mejorar los programas deficientes de control antes de que se pueda iniciar un proyecto piloto DOTS Plus en una zona. Sin embargo, es posible que tal proyecto piloto sea necesario para tratar los casos de MDR-TB en la zona.

1.4 Principios básicos para el tratamiento de la MDR-TB

Los proyectos piloto DOTS Plus para el tratamiento de la MDR-TB deben cumplir los siguientes principios básicos:

- Asegurar el compromiso político para el tratamiento de la tuberculosis, incluida la MDR-TB.
- Hacer inversiones a largo plazo en personal y recursos.
- Coordinar entre las comunidades y dentro de ellas, el gobierno local y los organismos internacionales.
- Crear un manual que detalle todos los aspectos del proyecto piloto y que señale funciones y responsabilidades de cada institución participante.
- Formar una unidad especializada para tratar a los pacientes con MDR-TB.
- Garantizar la disponibilidad de los servicios específicos de laboratorio (incluidas pruebas confiables de sensibilidad a los medicamentos)].
- Diseñar una estrategia apropiada de tratamiento que utilice medicamentos antituberculosos de segunda línea.
- Establecer un suministro confiable de medicamentos antituberculosos de segunda línea de alta calidad.
- Instituir parámetros para promover la adherencia de los pacientes al tratamiento.
- Implantar un sistema de información que permita la gestión adecuada de los datos, el monitoreo del desempeño y la evaluación de la intervención.

1.5 Concepto de DOTS Plus contra la MDR-TB

La MDR-TB posee dos características importantes que plantean un reto para su tratamiento: las estrategias para controlar la MDR-TB son más complejas y requieren más recursos, logísticos y económicos, que el tratamiento usual de la tuberculosis, y el tratamiento de la MDR-TB requiere que se administren medicamentos múltiples (con reacciones adversas potenciales) por hasta dos años. Dada la variación en los métodos para controlar la MDR-TB, se necesita un criterio basado en pruebas que complemente la estrategia DOTS.

El DOTS puede prevenir la aparición de farmacorresistencia allí donde ésta es escasa o inexistente. En las zonas donde la prevalencia de MDR-TB es suficientemente alta para amenazar el éxito del control² de la enfermedad, la OMS reconoce formalmente la necesidad de que haya un tratamiento específico de la MDR-TB con el uso de medicamentos³ de segunda línea, siempre que el DOTS se esté aplicando y se estén

² “La prevalencia suficientemente alta de tuberculosis FRM” debe interpretarse con alguna flexibilidad, debido a un conjunto complejo de variables que pueden determinar el umbral que merezca un enfoque DOTS Plus. En general, una prevalencia de más de 3% entre casos nunca tratados anteriormente, puede constituir un nivel razonable para considerar la necesidad de un enfoque DOTS Plus. Es importante reconocer que un umbral no es el único tema a considerar cuando se adopta la decisión de ejecutar un proyecto piloto DOTS Plus. También deben considerarse los aspectos económicos, el estado de los esfuerzos contemporáneos de control de la tuberculosis y las prioridades de el tratamiento de la tuberculosis.

³ Los esquemas disponibles y las combinaciones farmacéuticas de medicamentos antituberculosos de segunda línea dentro de cada país deben atenerse a la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, según se indica en el anexo 10.

tratando los factores que conducen a la MDR-TB. La estrategia DOTS-Plus contra la MDR-TB se ha ideado para lidiar contra la MDR-TB en las zonas donde ha surgido y debe resolverse conjuntamente con el tratamiento de los pacientes con tuberculosis farmacosensible. En este caso, un proyecto piloto DOTS Plus debe ser parte de un marco para el control integral de la enfermedad, porque el control inadecuado genera pacientes con MDR-TB más rápidamente de lo que un proyecto piloto DOTS Plus puede manejarlos. Por lo tanto, un programa eficaz de control basado en la estrategia DOTS debe estar en funcionamiento en una zona antes de invertir los considerables recursos que se necesitan para el tratamiento de la MDR-TB.

Los proyectos piloto DOTS Plus deben contener algunas medidas (detalladas en este documento) para garantizar el tratamiento adecuado de la MDR-TB. Estas medidas deben abordarse con exactitud en un manual práctico que se aplique en la ejecución del proyecto piloto. Para que los miembros del Grupo de Trabajo patrocinen posibles proyectos piloto potenciales, dichos proyectos requieren:

- Ser examinados por un cuerpo experto coordinador, conocido como Comité de Aprobación, preferiblemente antes de la ejecución del proyecto piloto.
- Ser fiscalizados continuamente usando métodos e indicadores estandarizados.
- Ser evaluados periódicamente y, si fuera necesario, adaptados o interrumpidos según su funcionamiento.

1.6

Comité de Aprobación

El Grupo de Trabajo ha descubierto que el acceso a los medicamentos antituberculosos de segunda línea, por su elevado costo y limitada disponibilidad, es uno de los obstáculos para proporcionar tratamiento contra la MDR-TB. El Grupo de Trabajo reconoce que el acceso a los medicamentos de segunda línea debe aumentar, pero estos sólo deben usarse en los proyectos piloto DOTS Plus que cumplan los requisitos que establecen estas Normas. El objeto es evitar, dentro de lo posible, la aparición rápida de resistencia a dichos fármacos y la aparición de una variedad incurable de tuberculosis.

En consecuencia, el Grupo de Trabajo ha elaborado una manera de promover el acceso a los medicamentos antituberculosos de segunda línea con garantía de calidad a precios bajos preferentes para los proyectos piloto, que seguramente tendrán mayores perspectivas de éxito. Estos medicamentos sólo estarán disponibles para proyectos piloto que cumplan con los requisitos establecidos en estas Normas. Por consiguiente, la OMS ha nombrado un “Comité de Aprobación” (que consta de miembros institucionales seleccionados del Grupo de Trabajo) que se reunirá periódicamente para examinar y aprobar las solicitudes considerando estas Normas.

Los proyectos piloto DOTS Plus aprobados por el Comité de Aprobación se beneficiarán del apoyo técnico del Grupo de Trabajo, además de tener la opción de comprar, con garantía de calidad, medicamentos antituberculosos de segunda línea a precios preferenciales. Más importante aun, la fijación de normas mínimas deberá disminuir las perspectivas de fracaso de los proyectos piloto individuales. La inclusión entre los proyectos piloto patrocinados por el Grupo de Trabajo permitirá la evaluación estándar por la OMS (conjuntamente con los gerentes del proyecto) que ayude a elaborar la política mundial para el tratamiento de la MDR-TB en

diferentes entornos. Además, este proceso proporcionará un foro mediante el cual los proyectos podrán intercambiar la información más actualizada sobre el tratamiento de la MDR-TB.

Para encontrar más información, así como instrucciones para enviar una solicitud al *Comité de Aprobación*, consulte el documento WHO/CDS/TB/2001.286, *Instrucciones para enviar una solicitud al Comité de Aprobación para Obtener Acceso a Medicamentos Antituberculosos de Segunda Línea*.

Capítulo 1: Resumen

- La MDR-TB surge en zonas de control deficiente de la tuberculosis.
- DOTS Plus trata tanto la tuberculosis como la MDR-TB.
- Los proyectos piloto DOTS Plus deben realizarse en zonas con buen control de la tuberculosis.
- Los principios básicos de el tratamiento de la MDR-TB incluyen utilizar niveles múltiples de servicios de salud para asegurar el tratamiento directamente observado (DOT) con medicamentos antituberculosos de segunda línea, estableciendo la red de laboratorios necesaria para análisis basados en cultivo, y capacidad de recopilar y analizar datos.
- Un proyecto piloto DOTS Plus debe llevarse a cabo usando un manual integral del proyecto.
- Los países interesados en apoyar los proyectos piloto DOTS Plus deben solicitar al Comité de Aprobación el beneficio de los medicamentos antituberculosos de segunda línea a precios preferenciales y recibir apoyo técnico del Grupo de Trabajo.
- Criterios potenciales para evaluar la eficacia de programas actuales contra la tuberculosis:
 - capacidad de recopilar y analizar cohortes de datos;
 - tasas combinadas de incumplimiento y transferencia inferiores al 10%;
 - suministro continuo de medicamentos antituberculosos de primera línea;
 - aplicación de DOT en un 90% de casos.



COMPROMISO POLÍTICO

Un proyecto piloto DOTS Plus debe demostrar que cuenta con apoyo político y administrativo local para las actividades planificadas. El primer paso en este proceso es definir el entorno en el cual se desarrollarán los proyectos piloto, lo cual incluye características geográficas, demográficas, administrativas y epidemiológicas. La identificación de los departamentos del gobierno apropiados, a nivel local y nacional, debe ser el próximo paso, igual que la identificación de los funcionarios autorizados para supervisar y hacer cumplir los aspectos técnicos y de gestión del proyecto piloto. Esto incluye al PNT o la entidad correspondiente. Una vez que se han establecido las definiciones apropiadas y se han identificado los individuos clave, se deberá conseguir el aval formal, por escrito, del concepto del proyecto piloto (como ya se ha explicado) por las autoridades nacionales y locales correspondientes. Este aval también debe contener el compromiso del gobierno de que se va a reglamentar la distribución de los medicamentos antituberculosos de segunda línea. También hacen falta pruebas de que la cantidad mínima de fondos requeridos para iniciar, vigilar, completar y evaluar el proyecto piloto se ha obtenido, ya sea de fuentes internas o externas. Esto puede seguir o preceder la etapa del aval, si se necesita el aval para obtener fondos.

Sobre la base del cumplimiento de los puntos anteriores, debe elaborarse un manual detallado del proyecto que contenga un plan de trabajo (parte del cual puede servir de normas oficiales y reglamentos de uso obligatorio por los sistemas locales de atención de salud). Este manual debe señalar el compromiso, las responsabilidades y contribuciones de todos los interesados directos y, como mínimo, incluir los siguientes elementos:

- Relación entre el proyecto piloto y la estructura actual de los servicios de control de la tuberculosis.
- Identificación de los encargados de la finalización y el monitoreo del proyecto piloto (incluido un gerente del proyecto). Debe considerarse la creación de un comité directivo local de coordinación entre los socios.
- Procedimientos de centralización y control de calidad para los laboratorios que proporcionan pruebas de sensibilidad a medicamentos (PSM).
- Administración de pautas de tratamiento con DOT y justificación para su uso.
- Planes para el tratamiento de reacciones adversas.
- Sistemas de supervisión de los pacientes y métodos para alentar a los abandonadores a volver al sistema de salud para recibir atención.
- Estrategia de distribución y uso reglamentado (dentro de establecimientos de asistencia sanitaria locales) de medicamentos antituberculosos de segunda línea.
- Metas, rendimiento y normas de evaluación para el monitoreo y la evaluación del tratamiento de los pacientes individuales y del proyecto piloto en general.
- Sistema de información y estrategia para la gestión de datos.
- Descripción detallada y justificación del presupuesto.

Todos los interesados directos que participen en el proyecto deben apoyar formalmente el manual del proyecto.

La cooperación interinstitucional por los organismos locales y externos debe recalcar la integración de los aspectos técnicos (laboratorios y gestión de datos), la búsqueda de casos entre grupos de riesgo (por ejemplo, conocidos cercanos de pacientes con MDR-TB, personas encarceladas, personas sin hogar, beneficiarios de servicios de bienestar social, etc.) y el manejo de la remisión de casos y las transferencias de los pacientes (incluida la atención de presos excarcelados).

Para lograr su sostenibilidad y ampliación, los proyectos piloto DOTS Plus propuestos deben ilustrar su intención de mejorar la capacidad local de realizar y evaluar el proyecto piloto.

Finalmente, los médicos de los sectores público y privado, las sociedades médicas y las ONG que controlan la tuberculosis deben ser informados por el PNT o la entidad correspondiente sobre la creación del proyecto piloto e incorporarse a los diversos aspectos de este. Ello ayudará a estimular la remisión de los pacientes potenciales y prevenir la continuación del mal manejo y el mal uso de los medicamentos antituberculosos de segunda línea por los médicos particulares y las instituciones que participan en el control de la tuberculosis.

Capítulo 2: Lista de verificación para los proyectos piloto DOTS Plus

- Análisis de los factores que conducen a la aparición de la MDR-TB y aplicación de medidas para abordar estos factores.
- Entorno definido para los proyectos piloto.
- Garantía de compromiso de las autoridades sanitarias locales y nacionales para ayudar a vigilar las misiones.
- Pruebas de que hay recursos financieros para la duración del proyecto piloto.
- Manual del proyecto detallado con un plan de trabajo que consigne el compromiso (aval), las responsabilidades y contribuciones de todos los interesados directos.
- Cooperación entre los organismos en los aspectos técnicos del proyecto piloto.
- Aval formal del proyecto piloto por las autoridades sanitarias nacionales.
- Planes para la sostenibilidad a largo plazo del proyecto piloto (incluida la formación de capacidad local para evaluar y realizar el proyecto piloto).

COORDINACIÓN

A medida que las organizaciones y los gobiernos en diversas partes del mundo han ido iniciando proyectos piloto DOTS Plus para el tratamiento de la MDR-TB, se ha hecho cada vez más evidente que la coordinación de las actividades a todos los niveles es fundamental. La reglamentación y el control de los medicamentos antituberculosos de segunda línea, la garantía de calidad de las PSM, la evaluación adecuada de los resultados y la gestión general del proyecto requieren cooperación extensa y un grado alto de coordinación a muchos niveles dentro de los sistemas de atención de salud de las regiones o los países en los cuales se llevan a cabo los proyectos piloto DOTS Plus. Además, la detección eficaz, el diagnóstico y tratamiento temprano, monitoreo, manejo de las reacciones adversas y la adherencia al tratamiento requieren la participación diaria de los pacientes, sus familias y los trabajadores comunitarios de salud.

Específicamente, las Normas abordan la coordinación a diferentes niveles: la comunidad, los sistemas locales de salud, el PNT y la colaboración internacional. Si bien las tareas se enumeran bajo un nivel específico, cada proyecto piloto debe determinar qué nivel se adapta mejor a la tarea, dado el contexto de ese proyecto. La coordinación desempeña una función principal en los siguientes aspectos de un proyecto piloto DOTS Plus.

- Enunciado de los deberes y las responsabilidades de todas las organizaciones e individuos que participan en el proyecto.
- Refuerzo de DOT como componente clave de la adherencia y finalización de cualquier tratamiento de tuberculosis, y también como herramienta importante para prevenir la farmacorresistencia en general y en MDR-TB en particular.
- Creación de una unidad técnica responsable del monitoreo y la evaluación del tratamiento de los pacientes como individuos y del proyecto piloto en general.
- Garantía de suministro de medicamentos de segunda línea de alta calidad.
- Disponibilidad de los servicios de laboratorio requeridos para los proyectos piloto DOTS Plus.
- Diseño de programas de adiestramiento para el personal de salud y garantía de adiestramiento de equipos multidisciplinarios compuestos por proveedores a todos los niveles del sistema de atención de salud.
- Elaboración y ejecución de protocolos operativos de investigación para evaluar la eficacia, la eficacia en función de los costos, los resultados del tratamiento, las limitaciones, y las innovaciones del proyecto piloto.

3.1 Nivel de la comunidad

Al nivel de la comunidad, pueden reclutarse grupos de pacientes que hayan finalizado con éxito el tratamiento de la MDR-TB a fin de formar una red de apoyo para que otros pacientes observen estrictamente el tratamiento. Los grupos de apoyo terapéutico en los cuales participan pacientes, promotores de la salud, enfermeras, médicos y familiares de los pacientes también pueden desempeñar una función importante en este proceso.

La participación comunitaria puede ayudar a satisfacer las necesidades de la población

a la cual va dirigido el programa. Esta participación puede consistir en proporcionar alimentos y vivienda a los pacientes con MDR-TB, o verificar que haya transporte adecuado disponible para el traslado de los pacientes a los establecimientos donde recibirán tratamiento. Ésta también puede ser responsabilidad del gobierno local.

3.2 Sistemas locales de salud: Nivel de servicios

Los proyectos piloto DOTS Plus deben adaptarse a la infraestructura local y verificar que se ejecuten todos los elementos clave de control de la tuberculosis, definidos por la estrategia DOTS, y se aborden todos los factores responsables de la aparición de la MDR-TB. Por lo tanto, un proyecto piloto debe tomar nota de los resultados de los esfuerzos anteriores y actuales de control de la tuberculosis, incluido un análisis sistemático del proceso de suministro de tratamientos para identificar los factores causantes de la aparición de la MDR-TB en el entorno particular. Además, las necesidades y las características de grupos de población que sufren MDR-TB deben identificarse y tratarse con exactitud.

Un programa fuerte de control de la tuberculosis basado en DOTS que funcione eficazmente en las unidades locales de salud es un requisito previo importante para un proyecto piloto DOTS Plus. Las unidades especializadas de médicos y enfermeras adiestrados en el tratamiento de la MDR-TB pueden establecer prácticas generalizadas para el tratamiento de la MDR-TB. Las enfermeras pueden desempeñar una función importante en la mayoría de los equipos al nivel local. Su adiestramiento debe permitirles mantener registros fiables, manejar reacciones adversas menores a los medicamentos antituberculosos, supervisar y apoyar a otros trabajadores, y completar los informes necesarios. Los médicos que conozcan el manejo clínico de la tuberculosis deben recibir adiestramiento en el tratamiento de las reacciones adversas a las drogas de segunda línea contra la tuberculosis usadas en el proyecto piloto. Se garantiza apoyo nutricional a los pacientes identificados por los trabajadores de salud como malnutrido o en alto riesgo de malnutrición.

3.3 Nivel nacional del programa contra la tuberculosis

El tratamiento de la MDR-TB en las zonas con alta prevalencia de la TB primaria podría ayudar a los PNT a alcanzar uno de los objetivos de la OMS para el control de la tuberculosis, a saber, la tasa de curación de 85% de los pacientes tratados. Por lo tanto, los PNT deben poder identificar los sitios adecuados que requieren proyectos piloto DOTS Plus y están preparados para ponerlos en ejecución, y mantener una lista del personal clínico con aptitudes de gestión de la MDR-TB.

El ministerio de salud y otros cuerpos pertinentes (por ejemplo, el ministerio de justicia) deben comprometer los recursos necesarios (directamente o por asociaciones) para garantizar el acceso rápido al diagnóstico y tratamiento bajo supervisión directa y en forma gratuita a todos los pacientes con tuberculosis. A lo largo de todo el tratamiento, deben proporcionarse medicamentos gratuitos a los pacientes para el tratamiento y para combatir reacciones adversas. Una red de laboratorios establecidos mediante los esfuerzos del PNT y donantes externos permite el monitoreo periódico de frotis (bacilos acidorresistentes) y cultivos, que son las herramientas importantes para el seguimiento clínico de los pacientes. Si tal red no existe, se la debe formar (ya sea en el lugar o lejos del lugar) para satisfacer estas condiciones.

El diagnóstico y tratamiento de la MDR-TB deben limitarse a ciertos establecimientos de salud o unidades especiales seleccionadas para esta finalidad. La coordinación con el PNT es esencial para detectar y remitir a los pacientes de los establecimientos locales de asistencia sanitaria a los sitios seleccionados como unidades de tratamiento de la MDR-TB.

Un programa de educación en salud pública dirigido a los médicos y las enfermeras para prevenir el mal uso de cualquier medicamento antituberculoso, especialmente los de segunda línea, es de importancia capital.

3.4 Nivel internacional

Los proyectos piloto DOTS Plus son, por necesidad, proyectos colaborativos basados en la asistencia mutua entre grupos. En la mayoría de los países que cuentan con recursos limitados donde la MDR-TB es un problema grave, se necesita financiamiento suplementario para llevar a cabo los proyectos piloto DOTS Plus. Los PNT que estén considerando la posibilidad de ejecutar proyectos piloto DOTS Plus deben pensar seriamente en una asociación con instituciones con experiencia en el tratamiento de la MDR-TB como ONG, instituciones académicas y organizaciones de salud pública con interés en este asunto. Esto será útil para el adiestramiento avanzado de los profesionales locales y la asignación adecuada de los recursos. Debe fortalecerse la capacidad y deben hacerse inversiones por conducto de tal asociación, incluido el financiamiento que se pueda obtener de los gobiernos nacionales. La participación en los proyectos piloto DOTS Plus, durante el curso de la operación, fomenta el desarrollo y el mantenimiento de las aptitudes y el conocimiento, y por lo tanto beneficia a los expertos técnicos y a los donantes. Sin embargo, la responsabilidad principal de mantener tales proyectos piloto debe recaer sobre el gobierno local y el PNT.

Los esfuerzos internacionales deben centrarse en el apoyo al fortalecimiento de la capacidad local de ejecutar cada aspecto del control integral de la tuberculosis, incluidos los elementos necesarios para el diagnóstico y el tratamiento de la MDR-TB. Estos incluyen adiestrar a los trabajadores de atención de salud en lo referente al manejo clínico de tales pacientes.

El aumento de la capacidad es importante para mejorar la investigación y las aptitudes de evaluación entre los participantes. Estas incluyen aptitudes en epidemiología y análisis económico que ayudarán a los investigadores locales a diseñar y analizar proyectos futuros.

Al inicio de un proyecto, es posible que las PSM deban realizarse en un laboratorio internacional de referencia. Sin embargo, el adiestramiento de los profesionales y la adquisición local de la tecnología necesaria para que dichas pruebas se realicen en el lugar debe aumentarse si para el proyecto piloto DOTS Plus que se implementa se necesitan pruebas frecuentes de sensibilidad a medicamentos.

La cooperación internacional para la compra centralizada de medicamentos antituberculosos de segunda línea por el Grupo de Trabajo puede conducir a una disminución significativa en los precios de estos agentes. Además, si las compras se realizan mediante un organismo de adquisiciones, el organismo se encargará de la garantía de la calidad de los medicamentos. Por lo tanto, las adquisiciones centralizadas de los medicamentos antituberculosos de segunda línea para los proyectos piloto DOTS Plus son críticas para reducir los costos globales de estos medicamentos y proporcionar medicamentos de alta calidad. Se recomienda que los

proyectos piloto DOTS Plus consulten a la OMS sobre la compra de medicamentos antituberculosos de segunda línea. La OMS proporcionará información sobre los medicamentos antituberculosos de segunda línea a precios de favor que sólo están disponibles para los proyectos piloto DOTS Plus que cumplan (de acuerdo con lo determinado por el Comité de Aprobación) con estas Normas.

Cualquier intervención para tratar y controlar la tuberculosis debe tomar nota de los derechos humanos básicos. La cooperación internacional debe ayudar a asegurar la adhesión a las normas internacionales de derechos humanos para los pacientes. Esto incluye mantener el tratamiento de los pacientes con MDR-TB, si se necesita, una vez que se haya terminado el proyecto piloto.

Capítulo 3: Lista de verificación para los proyectos piloto DOTS Plus

- Describir las diversas funciones y responsabilidades de todas las personas y organizaciones que participan en el proyecto.
- Tratar las necesidades de los pacientes por conducto de grupos de apoyo y la prestación de servicios.
- Establecer un programa eficaz de control de la tuberculosis dentro del sistema local de salud.
- Crear una red de laboratorios que proporcione servicios y asegure el control de calidad de las pruebas de laboratorio.
- Emplear un sistema centralizado de adquisición de medicamentos.
- Prestar servicios y medicamentos gratuitos a los pacientes tuberculosos.
- Obtener el compromiso de aporte de recursos de los ministerio de salud, justicia, etc.
- Fortalecer la capacidad local en todos los aspectos del proyecto piloto DOTS Plus.
- Formar una unidad especializada de enfermeras y médicos adiestrados para controlar la MDR-TB.
- Ofrecer educación continua para el manejo clínico de la MDR-TB, el análisis económico de los proyectos, la epidemiología y las técnicas de laboratorio.

ASPECTOS DE LABORATORIO

El conocimiento del tipo de sensibilidad a los medicamentos es un aspecto crucial para determinar el tratamiento adecuado de los pacientes en los proyectos piloto DOTS Plus, ya sea que se elija un tratamiento individualizado o estandarizado. El acceso a un laboratorio que proporcione PSM rápidas, válidas y fiables es un requisito básico en estos proyectos. Actualmente se encuentra en la fase de prueba nueva tecnología que podría identificar rápidamente la tuberculosis farmacorresistente.

Como mínimo, debe haber competencia local en: baciloscopía a través de una red de laboratorio; cultivo de *Mycobacterium tuberculosis*; PSM para la isoniazida, la rifampicina, la estreptomina y el etambutol⁴, y gestión de la información y vigilancia de la farmacorresistencia en una muestra representativa de pacientes. La PSM para la pirazinamida es difícil en el medio de cultivo sólido convencional porque este medicamento es activo en un ambiente ácido y el crecimiento de *M. tuberculosis* a menudo se ve inhibido en dichas condiciones. Se ha elaborado un procedimiento radiométrico, el BACTEC 460, fiable de prueba de pirazinamida que utiliza un medio líquido modificado (7H12) con un pH reducido de 6,0, y puede usarse si los recursos lo permiten.

No es necesario que haya conocimientos locales en PSM para los medicamentos antituberculosos de segunda línea, pero debe haber, como mínimo, acceso a un laboratorio capacitado para esta finalidad. Debe observarse que los datos sobre la confiabilidad y la validez de PSM para los medicamentos antituberculosos de segunda línea son en gran parte fragmentarios o totalmente inexistentes⁵, pero el conocimiento actual indica que la exactitud de esta prueba realizada con medios Middlebrook 7-H10 y 7-H12 es mayor con kanamicina y ofloxacino y menos con capreomicina, etionamida y rifabutin. No se ha estandarizado una PSM para la cicloserina.

La respuesta clínica debe ser determinada principalmente por resultados de frotis y cultivos. Por otro lado, los resultados de PSM ayudarán al proveedor de asistencia sanitaria a determinar si el medicamento en cuestión sea útil en un tratamiento adicional.

La prueba de sensibilidad puede realizarse como prueba directa (inoculación con el espécimen de esputo descontaminado) o como prueba indirecta (inoculación con crecimiento de un cultivo primario). Actualmente, se recomienda la prueba indirecta para las PSM. Como parte de la prueba indirecta, también se recomienda el uso del método de la proporción (usando medio de Lowenstein-Jensen o agar 7H10 de Middlebrook). El método de la proporción usa la siembra de medios con y sin medicamentos con cantidades iguales de dos diluciones de un inóculo estandarizado, y el cociente entre las que forman cultivo en los medios con y sin medicamento se expresa como un porcentaje. Una prueba indirecta es superior ya que el tamaño de inóculo es más uniforme, y las bacterias son metabólicamente activas. Las pruebas directas están limitadas a los especímenes con baciloscopía positiva y tienen otros problemas inherentes, sobre todo la detección retardada de los contaminantes. Una prueba directa no debe usarse a menos que también se realice una prueba indirecta.

Se recomienda encarecidamente realizar todas las pruebas (frotis, cultivo y, si fuera posible, PSM) por duplicado (es decir, en dos especímenes diferentes) para mejorar la

⁴ Normas para la Vigilancia de la Tuberculosis Farmacorresistente. WHO/TB/96.216

⁵ Normas para las Pruebas de Sensibilidad de los Medicamentos Antituberculosos de Segunda Línea para DOTS-Plus. Ginebra, 2001.

confiabilidad de los resultados. Debe contarse con un mecanismo de garantía de calidad de todos los procedimientos de laboratorio. La garantía de calidad del método elegido para PSM, tanto para los medicamentos antituberculosos de primera como de segunda línea, debe verificarse en forma sistemática. Un enlace con un laboratorio de referencia internacional es esencial por dos razones: garantizar la calidad y validar los datos. Sin embargo, no deben obviarse los laboratorios de referencia locales (nacionales), los cuales también necesitan desarrollar la capacidad de realizar tales pruebas. La noción de la asistencia mutua y transferencia de tecnologías es claramente importante.

Si los recursos lo permiten, a las cepas resistentes se les debe realizar la prueba de polimorfismo de longitud en los fragmentos de restricción (RFLP) para iniciar un catálogo de tipos de resistencia para estudios futuros.

Capítulo 4: Lista de verificación para los proyectos piloto DOTS Plus

- Capacidad local de:
 - baciloscopía por medio de una red de laboratorios;
 - cultivo de *M. tuberculosis*;
 - PSM para la isoniacida, la rifampicina, la estreptomycin y el etambutol;
 - gestión de la información;
 - vigilancia representativa de farmacorresistencia.
- PSM usando el método indirecto y el método de las proporciones.
- Todas las pruebas se realizan por duplicado.
- Colaboración con un laboratorio de referencia supranacional.

ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO

Condiciones

Mientras que el tratamiento ideal de la MDR-TB en los países ricos en recursos depende de pautas terapéuticas individualizadas basadas en la PSM, la factibilidad de usar tal enfoque en situaciones de escasos recursos no se ha evaluado. Por lo tanto, el tratamiento de la MDR-TB en zonas de escasos recursos debe, a esta altura, considerarse en el contexto de un proyecto piloto DOTS Plus. Existen diversos enfoques para el tratamiento de la MDR-TB en situaciones de escasos recursos. En los anexos 1 a 4 se encontrarán ejemplos de algunos de estos enfoques. Existen dos protocolos genéricos para el tratamiento de la MDR-TB:⁶ Estos protocolos se basan, respectivamente, en la estandarización y la individualización de las pautas usando fármacos de segunda línea. Dado que el tratamiento de la MDR-TB en situaciones de escasos recursos está todavía en etapa de prueba, las Normas no requieren pautas específicas de tratamiento para los pacientes. Durante la planificación de un proyecto piloto DOTS Plus, es importante, para guiar la estrategia de tratamiento, obtener datos representativos y válidos de sensibilidad a los medicamentos sobre cepas prevalentes en la comunidad mediante la vigilancia de la farmacorresistencia siguiendo las recomendaciones de la OMS/IUATLD.⁷

Si en la zona se han usado fármacos antituberculosos de segunda línea antes de la ejecución de un proyecto piloto DOTS Plus, la sensibilidad a estos medicamentos debe determinarse, si fuera posible.

Los principios básicos del tratamiento de la tuberculosis requieren que se aplique quimioterapia combinada. Se cuenta con pruebas sólidas que demuestran que las pautas de quimioterapia de corta duración son poco eficaces en el tratamiento de pacientes con MDR-TB. En consecuencia, se recomienda que dichas pautas contengan **al menos** tres medicamentos eficaces (es decir, medicamentos antituberculosos de segunda línea no usados anteriormente por el paciente y a los cuales el organismo tiene probabilidad de ser sensible, o medicamentos antituberculosos de primera línea a los cuales se determina que el bacilo es sensible). Además, un inyectable (estreptomina, si el paciente es todavía sensible a la estreptomina) debe usarse con tal pauta. Sin embargo, el número de medicamentos en la pauta puede variar, ya que la eficacia del medicamento está relacionada con la resistencia a medicamentos específicos. Los principios de selección de las pautas para el tratamiento de la MDR-TB se examinan en otro sitio.^{8 9}

El proceso de selección para la inclusión de los pacientes debe definirse explícitamente y justificarse antes del inicio de un proyecto piloto DOTS Plus.

Todo el tratamiento con medicamentos antituberculosos de segunda línea debe ser administrado como DOT. Las recomendaciones actuales de la OMS requieren el tratamiento diario de la MDR-TB durante una duración mínima de 18 meses. El tratamiento intermitente con medicamentos antituberculosos de segunda línea quizá reduzca la toxicidad del medicamento, pero su eficacia no ha sido probada.

⁶ Base para el Desarrollo de una Estrategia Basada en Pruebas de Caso-gestión para MDR-TB dentro de la Estrategia DOTS de la OMS. WHO/TB/99.260.

⁷ Normas para la Vigilancia de la Farmacorresistencia en casos de Tuberculosis. WHO/TB/96.216

⁸ Normas para el tratamiento de la tuberculosis Farmacorresistente. WHO/TB/96.210.

⁹ Iseman, M.D. El tratamiento de la tuberculosis con farmacorresistencia múltiple. N Engl J Med 1993; 329(11):784-91.

Si bien hay muchas pautas posibles de tratamiento para MDR-TB, estas se encuadran en dos estrategias: la pauta de tratamiento individualizada (PTI) y la pauta de tratamiento estandarizada (PTN). En los anexos 1 a 4 se encontrarán ejemplos de la aplicación de cada estrategia y las pautas correspondientes.

5.2 Pauta de tratamiento individualizada

Las PTI dependen de las PSM de los medicamentos antituberculosos de primera y segunda línea, realizadas para cada paciente incluido en el proyecto. A menudo, pero no siempre, los pacientes reciben una pauta empírica basada en los antecedentes del tratamiento anterior y los resultados de la PSM, los antecedentes de contacto y el tipo de sensibilidad a los medicamentos predominante en la comunidad durante el período inicial hasta que se disponga de los resultados de la PSM. Una vez que se cuenta con los resultados, los pacientes pasan a una PTI diseñada según estos. El monitoreo sistemático de la respuesta clínica de un paciente se usa para determinar si el tratamiento debe alterarse o rinde los resultados deseados. Este enfoque requiere conocimiento avanzado del uso de asociaciones medicamentosas y quizá sea más difícil de aplicar en gran escala.

5.3 Pauta de tratamiento estandarizado

Las PTN usan la información de la PSM de una muestra representativa de la población de los pacientes a ser tratados en un proyecto, y los antecedentes de uso previo de medicamentos antituberculosos de segunda línea en la zona del proyecto. Basado en el tipo de PSM predominantes, se diseña una PTN para tratar a los pacientes a los que no se les aplicará la PSM sistemáticamente, especialmente con respecto a los medicamentos antituberculosos de segunda línea. Todos los pacientes incluidos en el proyecto se asignan a esta pauta durante todo el tratamiento.

No se ha determinado la eficacia comparativa de la PTI frente a la PTN en un entorno programático. En teoría, la estrategia individualizada debe producir mejores resultados que la estrategia estandarizada. En teoría, la utilidad de la PTN en los proyectos donde no se dispondrá de resultados fiables y válidos “en tiempo real” sobre los medicamentos antituberculosos de primera y segunda línea que guíen las decisiones de tratamiento individual debe ser ventajosa. Actualmente, hay datos insuficientes para evaluar cualquiera de las teorías.

Existen ejemplos de pautas estandarizadas usando fármacos de segunda línea.¹⁰

5.4 Tratamiento de las reacciones adversas

Tan importante como la estrategia de tratamiento que se use es el tratamiento adecuado de las reacciones adversas. Debe prestarse atención especial al tratamiento de las reacciones adversas y a la recopilación sistemática de los datos sobre estas.

Las reacciones adversas deben clasificarse bajo las siguientes categorías:

¹⁰ Normas para el tratamiento de la tuberculosis Farmacorresistente. WHO/TB/96.210.

- Efectos colaterales menores.
- Reacciones tóxicas.
- Reacciones por hipersensibilidad.
- Reacciones idiosincráticas.
- Reacciones que no encajan en ninguna de las categorías anteriores.

Puesto que los pacientes reciben quimioterapia combinada, a menudo es difícil determinar qué medicamento es la causa del efecto no deseado; las interacciones medicamentosas pueden producir reacciones adversas. Algunas reacciones adversas desaparecen al poco tiempo. Ante estas consideraciones, se sugiere la siguiente secuencia de pasos para el tratamiento de las reacciones adversas:

1. Tratamiento directo de las reacciones adversas con algoritmos estandarizados.
2. Reducción de la dosis del medicamento presuntamente causante, estudiando los medicamentos individualmente.
3. Eliminación del medicamento.

Algunas reacciones adversas pueden tratarse con medicamentos de venta libre o con receta de uso común. Si las reacciones adversas no pueden administrarse por tales medios, y no se las considera graves, puede animarse a los pacientes a tolerar las reacciones hasta que cedan. Si se determina que un paciente no puede cumplir con la pauta terapéutica, la dosificación del medicamento sospechoso puede reducirse hasta que ceda la reacción adversa. Si no está claro qué medicamento es la causa de la reacción adversa, puede reducirse secuencialmente la dosis de cada medicamento hasta que se identifique al causante. En este caso, cuando se reduce la dosis de un segundo medicamento, se normaliza la dosis del anterior. Si la reducción de la dosis de los medicamentos individuales no da lugar a la desaparición de la reacción adversa, quizá sea necesario reducir la dosis de varios medicamentos simultáneamente. Si esto no alivia la reacción adversa, quizá sea necesario eliminar un medicamento de la pauta, o reemplazarlo con otro. Esta opción final debe elegirse sólo como un último recurso.

Consultar el anexo 5-8 para encontrar información sobre reacciones adversas y ejemplos de estrategias de gestión de proyectos piloto DOTS Plus.

5.5 Evaluación de resultados

En los entornos en los cuales la MDR-TB plantea problemas significativos, es probable que el análisis de cohortes convencional sea inadecuado. Los bacilos de algunos pacientes pueden ser transitoriamente suprimidos (con baciloscopia negativa) con medicamentos antituberculosos de primera línea, pero la baciloscopia vuelve a ser positiva una vez finalizada la pauta terapéutica. Dentro de lo posible, es mejor usar tanto la baciloscopia como el cultivo para evaluar la eficacia de la terapia.

En cuanto a la evaluación del resultado del tratamiento, deben formularse nuevas definiciones, por ejemplo, la definición de curación y de fracaso del tratamiento con medicamentos antituberculosos de segunda línea. A esta altura no se cuenta con información suficiente para establecer tales definiciones. Es imprescindible que cada proyecto piloto recoja el conjunto de datos mínimos enumerado en el anexo 9 para asegurar que los resultados de los proyectos piloto DOTS Plus sean equivalentes entre los mismos. Cada proyecto piloto debe definir la duración máxima del tratamiento para saber cuándo detenerlo en caso de que no se logre la conversión bacteriológica.

Con estas salvedades, deben aplicarse definiciones de casos estándar en los proyectos DOTS Plus piloto.¹¹

Capítulo 5: Lista de verificación para los proyectos piloto DOTS Plus

- Disponibilidad de resultados de la vigilancia de la farmacoresistencia de los medicamentos antituberculosos de primera línea y, si fuera posible, de segunda línea.
- Descripción de la captación de pacientes para el tratamiento y cálculo del número total de pacientes a ser tratados en el plazo propuesto.
- Tratamiento administrado por DOT.
- Justificación del enfoque para diseñar una pauta de tratamiento.
- Selección de la pauta de tratamiento:
 - Uso de la PSM para diseñar las pautas
 - Uso de pautas que incluyan *al menos* tres medicamentos a los cuales se tenga la certeza de que la cepa es sensible o tiene probabilidad de serlo
 - Inclusión de un agente inyectable en la pauta (si la cepa aún es sensible)
 - Duración de tratamiento de al menos 18 meses.
- Plan de registro y tratamiento de reacciones adversas.
- Uso de la evaluación de resultados como se los define en el anexo 9 y justificación para los parámetros adicionales.

¹¹ Tratamiento de la Tuberculosis: Normas para los programas nacionales. WHO/TB/97.220.

SISTEMAS DE INFORMACIÓN Y GESTIÓN DE DATOS

Cuando se elabora un sistema de información pertinente a los proyectos piloto DOTS Plus, deben tenerse en cuenta cuatro aspectos:

- Planificación del programa.
- Manejo de los casos.
- Gestión del programa.
- Monitoreo y evaluación del proyecto.

Lo más importante de todo es que debe determinarse en qué medida cada una de estas áreas debe ampliarse más allá lo que se hace convencionalmente dentro de los programas contra la tuberculosis usando la estrategia DOTS. El primer nivel debe contar con información detallada (archivos de pacientes individuales y tarjetas de tratamiento) y el segundo nivel quizá sea más sencillo (informes con datos globales).

Contar con un manual detallado del proyecto, que incluya un plan de trabajo integral que describa las funciones y responsabilidades de todos los participantes en el proyecto piloto (como se ilustra en los capítulos dos y tres), ayudará a abordar adecuadamente los cuatro temas mencionados.

6.1 Planificación de programas

Estructura actual

Las siguientes preguntas deben responderse en lo que se refiere a la estructura del programa actual:

- ¿Qué información se recopila y se notifica en el programa actual?
- ¿Qué formularios se usan?
- ¿Quién se encarga de la recolección, el registro y la comunicación de los datos?
- ¿Quién se encarga de la compilación, el análisis y la interpretación de estos datos?
- ¿Hay mecanismos de validación de garantía de la calidad/datos?

Estos datos proporcionan información importante para la planificación y el adiestramiento para la ejecución de un sistema de información específico para los proyectos piloto DOTS Plus.

La identificación y el tratamiento temprano de la MDR-TB influyen en la evaluación de cohortes convencionales de DOTS. Es imperativo que la información registrada y recogida en un proyecto piloto DOTS Plus sea un componente integral del sistema general de información de tuberculosis en la zona del proyecto piloto para que pueda evaluarse el esfuerzo general de control de la tuberculosis y realizarse una evaluación válida del mismo.

Vigilancia de la farmacorresistencia

La vigilancia fiable y representativa de la resistencia a los medicamentos antituberculosos de primera línea es un componente necesario en la evaluación de la necesidad y la eficacia de un proyecto piloto DOTS Plus. Para establecer un punto de comparación, la vigilancia debe comenzar antes de la ejecución del proyecto piloto. Los datos de vigilancia de farmacorresistencia deben distinguir entre la farmacorresistencia entre pacientes nuevos (es decir, no tratados anteriormente o tratados durante menos de un mes) y la farmacorresistencia entre los pacientes “anteriormente tratados” (incluidos los pacientes crónicos). Si los recursos lo permiten, debe realizarse un estudio inicial de la prevalencia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos de segunda línea. Este estudio se usará como una herramienta para guiar la selección de la estrategia de tratamiento y las pautas de tratamiento para la cohorte de pacientes. Deben usarse encuestas posteriores para vigilar la posible aparición y propagación de resistencia a estos medicamentos. Además, el estudio inicial puede verse obstaculizado por la afluencia cambiante de poblaciones migratorias.

Descripción y evaluación del proceso actual de suministro de tratamiento

Antes de iniciar un proyecto piloto DOTS Plus, deben identificarse los factores causales que condujeron a la aparición y la propagación de la tuberculosis farmacorresistente y tomarse medidas para prevenir su repetición en el futuro. Esto requiere, como mínimo, la siguiente información para cada proyecto piloto:

- ¿Cómo se estableció el diagnóstico de la tuberculosis?
- ¿Quién estaba proporcionando tratamiento?
- ¿Qué pautas de tratamiento se usaron?
- ¿Se observó directamente el tratamiento? Si la respuesta es negativa, ¿qué mecanismo se usó para la administración de medicamentos a los pacientes?
- ¿Cómo se vigiló el tratamiento?
- ¿Cómo se manejó a los abandonares del tratamiento y las interrupciones en el mismo?
- ¿Qué función tuvo el sector privado, incluidas las farmacias?
- ¿Qué sistema se aplicó para la compra, suministro y distribución de los medicamentos?
- ¿Qué resultado dio el tratamiento (usando indicadores recomendados por la OMS como tasas de curación, abandono, fracaso y mortalidad) para todos los pacientes incluidos en el programa?

6.2 Manejo de casos

Los registros que se mantienen en los proyectos piloto DOTS Plus son diferentes a los de otros programas convencionales contra la tuberculosis. Las diferencias incluyen diferentes plazos (duración más larga del tratamiento); monitoreo de la conversión bacteriológica usando tanto baciloscopía como cultivos; y uso de los resultados de las PSM para guiar el tratamiento. La recopilación de más información para la investigación operativa es de importancia prioritaria. Además, las definiciones que se usan tanto para la clasificación de

los pacientes como la evaluación del resultado del tratamiento (fracaso, curación, etc.) son más complejas y no hay suficientes pruebas para determinar algunas de estas definiciones. Es posible que haya que estudiar la documentación de las reacciones adversas y la complejidad resultante de las pautas (cambiantes) de tratamiento. Los formularios clásicos de documentación y notificación de DOTS deben adaptarse en consecuencia.

Como mínimo, se recomienda:

- Baciloscopía y cultivo en los meses 0, 2, 3, 4, 5, 6 y luego cada tres meses hasta el final del tratamiento.
- PSM al inicio del tratamiento y luego con intervalos de tres meses hasta la conversión del paciente a cultivos negativos.
- Todas las pruebas deben realizarse por duplicado (con diferentes especímenes recogidos en diferentes momentos).

El manual del proyecto debe incluir ejemplos de todos los formularios propuestos usados en el proyecto piloto.

6.3 Gestión del programa

Suministro de medicamentos

El suministro fiable de medicamentos es uno de los componentes imprescindibles de la estrategia DOTS. El ordenamiento, el almacenamiento y la entrega de los medicamentos son más complejos cuando el tratamiento se individualiza. La interrupción de las existencias y el mal uso de los medicamentos (por robo, mal manejo, prácticas erróneas de prescripción, comercialización en el mercado negro, etc.) tiene graves consecuencias para cualquier programa de control de la tuberculosis. Los proyectos piloto DOTS Plus requieren un sistema de gestión de medicamentos adaptado que garantice un suministro ininterrumpido de medicamentos antituberculosos de alta calidad de primera y de segunda línea. Este sistema debe permitir vigilar las existencias con relación al uso autorizado de estos medicamentos, permitiendo, a su vez, el ordenamiento y la identificación inmediata adecuada de las irregularidades. Debe elaborarse un registro de las existencias, tener en cuenta las estrategias de tratamiento, la búsqueda de casos y la logística farmacéutica (por ejemplo, el tiempo que media entre el pedido y la entrega de los medicamentos). Debe estar claro quién es responsable de la recopilación y el registro de los datos, la entrega real de los medicamentos y la gestión de los suministros. Debe establecerse un mecanismo de reglamentación (si no existe ya) para garantizar el uso y la distribución adecuada de los fármacos antifímicos de primera y de segunda línea. Las adquisiciones centralizadas a través de un organismo de adquisiciones pueden ayudar a abordar muchos de estos temas. Sin embargo, todos los proyectos deben tener un sistema exacto y fiable para seguir la trayectoria de cada dosis del medicamento desde el momento en que se recibe el producto hasta que se administra con observación directa del paciente (es decir, un sistema contable de dosis por unidades o un sistema similar).

Suministro de laboratorio y control de calidad de laboratorio

El cultivo de *M. tuberculosis* y las PSM forman una parte esencial de los proyectos piloto DOTS Plus. Los componentes de laboratorio para estos deben adaptarse y garantizar el pedido oportuno de los materiales. Además, es importante establecer control de calidad interno y externo del laboratorio.

6.4 Monitoreo y evaluación del programa

Una parte de todo proyecto piloto DOTS Plus debe ser el monitoreo regular por un comité examinador (independiente del Comité de Aprobación), la supervisión del manejo de casos y la prestación de servicios. Los cursos de adiestramiento formal en sí mismos son importantes. Además de establecer buenas prácticas y prevenir resultados adversos de la intervención, el monitoreo y el adiestramiento continuo en forma de supervisión *in situ* son decisivos.

El desempeño de los proyectos piloto DOTS Plus debe evaluarse usando indicadores clásicos como la búsqueda de casos (usando un denominador bien definido); la confirmación bacteriológica de los casos; la proporción de los pacientes diagnosticados que se registran para el tratamiento; la conversión de la baciloscopía; y el resultado del tratamiento (análisis de cohortes). Los proyectos piloto pueden necesitar indicadores adicionales, por ejemplo:

- Frecuencia de tratamiento por reaparición, que puede determinarse con seguimiento activo de los pacientes durante al menos 24 meses más allá de la finalización del tratamiento.
- Proporción de cultivos con baciloscopía positiva y cultivo negativo entre todos los cultivos realizados.
- Tiempo que tarda la conversión del frotis y el cultivo o proporción de pacientes (entre todos los pacientes) que se convierten a baciloscopía negativa y cultivo negativo al final de tres y seis meses de terapia (cociente de conversión de frotis y cultivos).
- Proporción de pacientes con baciloscopía negativa y cultivos negativos tras seis meses de tratamiento y que se mantienen así hasta el final del tratamiento (cociente de curación bacteriológica según el frotis y el cultivo).
- Grado de adhesión al tratamiento.
- Momento en que se producen las interrupciones y duración de estas durante el tratamiento.
- Proporción de abandonadores con baciloscopía positiva y cultivo positivo entre la totalidad de los que abandonan el tratamiento.
- Proporción de pacientes (entre todos los pacientes) con reacciones adversas al tratamiento y a medicamentos de segunda línea que ocasionan la modificación del tratamiento o un resultado adverso.
- Tendencias en la proporción de casos tratados anteriormente entre todos los casos de tuberculosis.
- Tendencias en la prevalencia de farmacorresistencia (en todos los casos de resistencia a medicamentos de primera línea y, en condiciones ideales, a los de segunda línea) en la zona del proyecto piloto.
- Proporción de tubos o discos de cultivo contaminados entre el número total de tubos o discos usados.
- Indicios de aparición de farmacorresistencia adicional (amplificación) durante el tratamiento.
- Tiempo transcurrido entre la obtención de la muestra de esputo y la entrega de los resultados de la PSM.

El análisis de cohortes (que debe representar a todos los pacientes incluidos en el proyecto piloto) sólo puede realizarse cuando todos los pacientes han tenido la posibilidad de completar un tratamiento total. El tratamiento de la MDR-TB es sumamente prolongado. En condiciones ideales, la evaluación final del resultado del tratamiento de la MDR-TB incluye evaluación, baciloscopia, tasa de recaída (frecuencia de recurrencia del tratamiento) mediante el seguimiento activo durante al menos 24 meses, después que un paciente ha sido declarado curado.

6.5 Gestión de datos

Con referencia a la gestión de datos, todos los puntos y las fuentes de datos deben identificarse a los niveles local, distrital y nacional, incluida la autoridad central de control de la tuberculosis (si existe). Si bien puede ser beneficioso y recomendable que los proyectos piloto DOTS Plus recopilen tantos datos como sea posible, se recomienda que un proyecto piloto recoja, como mínimo, la información descrita en el anexo 9. Además, los proyectos piloto deben asegurar que el personal esté bien adiestrado en las prácticas de recopilación de datos y comprenda la importancia de la actividad. El personal también debe adiestrarse en el uso de los datos para la gestión del programa.

Capítulo 6: Lista de verificación para los proyectos piloto DOTS Plus

- Descripción de la estructura del programa actual.
- Descripción y evaluación del proceso previo y actual de suministro del tratamiento.
- Descripción de los procedimientos usados en la vigilancia de la farmacorresistencia en la zona donde se realizará el proyecto piloto.
- Resultados de la vigilancia de la farmacorresistencia en la zona donde se realizará el proyecto piloto.
- Descripción del sistema de gestión de medicamentos.
- Descripción del sistema de notificación de laboratorio.
- Descripción del monitoreo regular del proyecto piloto y adiestramiento del personal en forma de supervisión *in situ*.
- Detalles de los datos de manejo de casos a recoger y formularios a usar para la recolección de datos.
- Integración del sistema de información del proyecto piloto en el sistema general de información de tuberculosis.
- Definiciones de los indicadores a usar en la evaluación del proyecto piloto.



PAUTAS DE TRATAMIENTO PROPUESTAS POR LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE HARVARD/ALIADOS EN LA SALUD EN TRES DISTRITOS DE LIMA, PERU

Estrategia de tratamiento

1. La pauta de tratamiento individualizada (PTI) constará de:
 - un mínimo de cuatro medicamentos antituberculosos (y, en algunos casos, hasta ocho) a los cuales las cepas aisladas del paciente han demostrado sensibilidad;
 - dosis recomendadas altas; y
 - una pauta terapéutica de 18 a 24 meses.

Una PTI empírica inicial irá seguido de una definitiva, una vez que se conozcan los resultados finales de farmacosenibilidad.

2. La observación directa de cada dosis en todo el tratamiento es un componente esencial de esta estrategia.
3. La estrategia de tratamiento será puesta en práctica por los proveedores de servicios de salud y los miembros de la comunidad local, bajo el auspicio del PNT en consulta con los expertos en MDR-TB, cuando proceda. El adiestramiento, la educación continua y otras formas de capacitación de la comunidad serán fundamentales en este proyecto piloto DOTS Plus.
4. Para efectuar las PSM completas de todos los aislados de la MDR-TB de los pacientes referidos para evaluación se requiere la colaboración transnacional entre el PNT y un laboratorio de referencia supranacional.

Procedimientos de tratamiento

Duración del tratamiento

Las pautas de tratamiento individualizadas (PTI) tienen una duración entre 18 y 24 meses. El paciente será asignado a un tisiólogo especialista, quien recomendará, sobre la base del estado y la sensibilidad clínica del paciente, una pauta de tratamiento. Cada pauta incluirá un agente parenteral antimicobacteriano, que será administrado hasta que se documente un mínimo de seis meses consecutivos de cultivos y frotis negativos. Tras una evaluación clínica minuciosa, el especialista determinará tanto la duración general de la PTI como la duración de la medicación parenteral. Las decisiones en lo referente a la terminación del tratamiento dependerán de los datos radiográficos, clínicos y de laboratorio.

Diseño de la PTI empírica

Se describen en seguida las normas para el diseño de la PTI empírica.

1. Al menos cuatro medicamentos antituberculosos (aunque puede incluir hasta ocho), incluido un medicamento antifímico parenteral al cual el paciente

tenga probabilidad de ser sensible. La isoniazida y la rifampicina deben estar incluidas en las PTI empíricas, además de otros cuatro medicamentos antituberculosos como mínimo cuando no se cuente con una prueba de la resistencia de la cepa infectante a la isoniacida y la rifampicina.

2. La resistencia a un medicamento antituberculoso administrado debe considerarse probable si:
 - el paciente ha recibido el medicamento anteriormente,
 - el paciente tiene antecedentes comprobados de resistencia in vivo al medicamento antituberculoso, o
 - el paciente ha tenido exposición cercana o a largo plazo a un paciente con resistencia documentada al medicamento antituberculoso.
3. Cuando se depende de los resultados anteriores de la PSM, considerar:
 - Discrepancias en los tipos de farmacoresistencia. Si hay discrepancias en los tipos de farmacoresistencia de un individuo con el transcurso del tiempo, uno debe temer lo peor” y no confiar en ningún medicamento al cual un solo aislado haya demostrado resistencia. Si la prueba se ha realizado en varios laboratorios y se presentan resultados discrepantes, el diseño de la pauta terapéutica debe guiarse por los datos de resistencia del laboratorio de micobacteriología que se considere más experimentado. Hay varios laboratorios de referencia supranacionales, cuyos resultados deben considerarse los más fiables.

Es importante señalar que los resultados discrepantes quizá sean consecuencia de cualquiera de varios factores, incluidos diferentes métodos de análisis, errores de laboratorio, o etiquetado erróneo de los especímenes. Cuando se encuentran resultados discrepantes, se debe establecer contacto con el bacteriólogo responsable de la prueba para excluir el error de laboratorio como la causa de la discrepancia.

 - Tratamiento desde los últimos resultados disponibles. Si un paciente ha recibido tratamiento desde que se recolectó la muestra para la cual se cuenta con resultados de PSM, debe excluirse la adquisición de resistencia adicional a los medicamentos. Antes de iniciar el tratamiento deben obtenerse especímenes nuevos, y las PIT empíricas (mientras se aguardan los resultados) no deben depender de los medicamentos antituberculosos a los cuales la cepa infectante pueda haber adquirido resistencia.
4. Un medicamento parenteral es un componente importante de la PTI empírica.
5. Se pueden usar fármacos de “otra línea” (por ejemplo, amoxicilina-ácido clavulánico, clofazimina) para reforzar la PTI empírica.
6. En los casos más difíciles, después de haber agotado todas las otras opciones de tratamiento, pueden considerarse la intervención quirúrgica y el uso de dos medicamentos parenterales concomitantes.

Diseño de la PTI definitiva

Según se menciona anteriormente, los pacientes cuyos aislados muestran enfermedades sensibles a todos los medicamentos deben ser remitidos al PNT para tratamiento en el centro de salud local que le corresponda. Allí, los pacientes recibirán en una pauta de corta duración estandarizada y evaluada por el PNT según las normas establecidas.

A los pacientes cuyos aislados muestran MDR-TB se les convertirá la PTI empírica en definitiva, sobre la base de pruebas completas de sensibilidad. Se suprimirán los medicamentos antituberculosos a los cuales la cepa demuestra resistencia *in vitro*; y se agregarán medicamentos que no habían estado incluidos en la PTI empírica pero a los cuales la cepa demuestra sensibilidad *in vitro*. Por lo tanto, todos los medicamentos usados en la PTI definitiva serán fármacos a los cuales la cepa que infecta al individuo ha demostrado sensibilidad.

Cambios en la PTI definitiva durante el ciclo terapéutico

La medicación parenteral puede suspenderse ya a los seis meses después de la conversión del frotis y el cultivo, según las recomendaciones del tisiólogo a cargo. El monitoreo de la respuesta al tratamiento se realizará en estrecha colaboración con el PNT e incluirá:

- baciloscopia mensual y cultivo;
- vigilancia mensual del peso;
- radiografía del tórax cada seis meses; y
- pruebas basales de la función hepática y la función renal, que luego se repiten con una frecuencia determinada por los medicamentos usados y el estado clínico, la edad y la comorbilidad del paciente al iniciar el tratamiento.

Después de seis meses de PIT, la persistencia de los síntomas compatibles con tuberculosis activa, la baciloscopia positiva o el cultivo positivo indican fracaso del tratamiento. Se evaluará a fondo la posibilidad de fracaso del tratamiento, y se excluirá la posibilidad de un DOT incorrectamente administrado.



PAUTAS DE TRATAMIENTO GENERALES USADAS POR EL PROGRAMA NACIONAL CONTRA LA TUBERCULOSIS EN PERÚ

Categoría I: H 2RHZE/4R₂H₂ (la fase intensiva se administra todos los días seis días a la semana; la fase de continuación se administra dos veces por semana). Esta pauta es para los pacientes con positividad bacteriológica nueva y con formas graves de tuberculosis.

Categoría II: H 1RHZES/2RHZE/5R₂H₂E₂ (las primeras dos fases son diarias durante seis días a la semana, la tercera fase es dos veces a la semana). Esta es para las recaídas bacteriológicas positivas y los que no cumplen el tratamiento de la categoría I.

Categoría reforzada II (R2): H 3RHZES/5R₂H₂E₂S₂ (primera fase diaria durante seis días a la semana, segunda fase dos veces a la semana). Esta categoría es para los fracasos de la categoría I. Los pacientes con respuesta clínica, bacteriológica y radiológica desfavorable se evalúan al tercer mes del tratamiento para cambiar a una pauta de tratamiento normalizada de la MDR-TB.

Pauta terapéutica estandarizada de la MDR-TB: 3KCxEtZE/15KEtZE (diariamente durante seis días a lo largo de toda la pauta). Esta pauta es para los fracasos de las categorías II y R2. El seguimiento se realiza con baciloscopía y cultivos mensuales, con prueba radiológica cada tres meses.

Las reacciones adversas se vigilan intensamente.

Clave de abreviaturas de los medicamentos

R	=	Rifampicina
H	=	Isoniazida
Z	=	Pirazinamida
E	=	Etambutol
S	=	Estreptomina
Cx	=	Ciprofloxacina
Et	=	Etionamida
K	=	Kanamicina



PAUTAS DE TRATAMIENTO PROPUESTAS POR EL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD PÚBLICA/AUXILIO MÉDICO INTERNACIONAL DE URGENCIA/UNIVERSIDAD DE ALABAMA-BIRMINGHAM EN TOMSK OBLAST, FEDERACIÓN DE RUSIA

Categorías de tratamiento de la tuberculosis

Las siguientes definiciones se usan y se modifican para representar los resultados del cultivo y de la PSM obtenidos para cada paciente con tuberculosis, nuevo o actual.

Categoría I: misma definición que la OMS (con posibilidad de agregar resultados de cultivos) tuberculosis pulmonar (TBP) nueva con frotis o cultivo positivos, TBP nueva con frotis y cultivos negativos con extensa afección parenquimatosa y nuevos casos de formas graves de tuberculosis extrapulmonar.

Categoría II (a-d): para los tipos de farmacorresistencia intermedia (distintos de la FRM) Para los casos con resultados conocidos de PSM que manifiestan cualquier resistencia (sin contar la estreptomycinina). Los subtipos a-d se basan en tipos de resistencia específicos encontrados en Tomsk.

Categoría III: misma definición que la OMS (con posibilidad de agregar resultados de cultivos) TBP nueva con frotis y cultivos negativos (diferente de categoría I) o nuevas formas menos graves de tuberculosis extrapulmonar.

Categoría IV: para los casos crónicos (casos en los que fracasa la pauta de retratamiento de la OMS definido por la estrategia DOTS) o casos confirmados de MDR-TB.

Régimen empírico de retratamiento/abandono del tratamiento de la MDR-TB (resultados pendientes de PSM): para cualquier paciente con un alto riesgo de farmacorresistencia. Cuando se conoce el tipo de farmacosensibilidad, el paciente se coloca en la categoría apropiada I, II, III o IV.

Usar empíricamente para:

- i. Nuevos casos en prisión con: (a) enfermedad con baciloscopía positiva o (b) enfermedad con baciloscopía negativa y cavitación o destrucción de parenquimatosa bilateral en la radiografía del tórax.
- ii. Nuevos casos en el sector civil con exposición a un caso conocido de MDR-TB, antecedentes de alguna vez haber estado en la prisión o la cárcel o antecedentes de exposición a un paciente con tuberculosis alguna vez tratado en prisión o alguna vez encarcelado. Si el paciente está expuesto a un paciente conocido de MDR-TB con un resultado documentado de farmacosensibilidad de un laboratorio calificado, se aplicará la pauta apropiada según la categoría IV.

Todas las recaídas y los pacientes con fracaso del tratamiento (casos de retratamiento) deben asignarse inicialmente a la pauta empírica de la MDR-TB en espera del cultivo de esputo y los resultados de la PSM.

Los que no acatan el tratamiento también recibirán inicialmente la pauta empírica de la MDR-TB según criterios específicos, a menos que se conozca una PSM reciente, en los tres meses siguientes al incumplimiento del tratamiento.

Resumen de la categoría de tratamiento (basado en las características epidemiológicas locales de las PSM)

Las siguientes pautas de tratamiento (Tx) se basan en los tipos de resistencia encontrados en la prisión de Tomsk durante 1998.

HERS	N=102	TX SCHEME
SSSR*	6	I
SRSS	0	I
SSSS	33	I
RSSR	23	IIa
RSSS	2	IIa
RRSR	2	IIb
SSRR	4	IIc
SSRS	0	IIc
SRRS	0	IId
RRRR	16	IV
RSRR	15	IV
RSRS	1	IV

*S = sensible, R = resistente

Clave de abreviaturas de los medicamentos
H = isoniazida
E = etambutol
R = rifampicina
S = estreptomina
Z = Pirazinamida
O = ofloxacina
Cm = capreomicina *
Et = etionamida
PAS = PAS (ácido paraaminosalicílico)
Cs = cicloserina

* Observar que en cualquier PAUTA que utilice capreomicina, cuando los resultados de la sensibilidad a los medicamentos de segunda línea indican que el aislado es sensible a la amikacina o la kanamicina, estos medicamentos deben usarse en lugar de la capreomicina (en la medida en que sean tolerados).

CATEGORÍA I 2(*3)HREZ/4HR

* Si hay baciloscopia positiva al segundo mes, la fase intensiva debe seguirse por un mes más. Si hay baciloscopia positiva al mes cinco, comenzar la pauta empírica basada en la PSM mientras llega el resultado de MDR-TB.

CATEGORÍA II IIa 2REZ/7RE (pacientes en tratamiento que ya han completado la fase intensiva bajo categoría I)

6REZ (pacientes nuevos) [más 3RE para convertidores lentos, es decir, con baciloscopia positiva al tercer mes y respuesta clínica pobre con signos graves en la radiografía]

IIb **2ROZ+Cm/7RO[Z]**** si tolera, dar dosis de Z a razón de 20 mg/kg

IIc **3HOEZ+Cm*/15HE*** si es convertidor lento, se observa cavitación en la radiografía o la enfermedad es grave, considerar uso más prolongado de Cm

IId **3HOZ+Cm/12HO**

CATEGORÍA III * 2HREZ/2HR

* si presenta baciloscopia positiva al segundo mes, realizar cultivo/PSM y comenzar pauta en espera de los resultados.

+ Para ciertas formas de la enfermedad extrapulmonar (miliar, meníngea, en líquido cefalorraquídeo, ósea o articular), debe seguirse el tratamiento de la categoría III durante nueve a doce meses.

CATEGORÍA IV 6OZ+Cm +[Et o PAS o Cs]/ 12 EO+[Et o PAS o Cs]

La Cm debe seguirse durante un mínimo de seis meses. Si la conversión de los cultivos ocurre más allá del final del tercer mes, se deben seguir administrando la Cm durante seis meses más allá de la fecha de conversión de cultivos.

**RÉGIMEN
EMPÍRICO
de la MDR-TB**

HREZ + Cm + O +/- [PAS]*
(Régimen empírico de la MDR-TB mientras se aguardan resultados.)
* Según la disponibilidad, la gravedad de la enfermedad y los antecedentes de uso anterior de fluoroquinolona.

Explicación de las pautas medicamentosas

CATEGORÍA I 2(3)HREZ/4HR o 2(3)H₃R₃ E₃ Z₃/4H₃R₃

Esta es la terapia ordinaria para todos los nuevos casos con baciloscopia positiva o TBP con cultivo positivo, a menos que los resultados de la PSM indiquen que debe usarse otra pauta (categoría II o IV).

La fase intensiva de la terapia se empieza con cuatro medicamentos (HREZ) durante dos meses. Estos pueden administrarse una vez al día seis días a la semana (de lunes a sábado) o bien tres veces a la semana (con ajustes apropiados en la dosis). Si se comprueba baciloscopia negativa a fines del segundo mes, la fase de continuación de la terapia se da con dos medicamentos (H) administrados durante cuatro meses más. Si hay baciloscopia positiva a fines del segundo mes, se continúa la fase intensiva con los cuatro medicamentos durante otro mes, luego se cambia a la fase de continuación con una pauta de dos fármacos (H) durante cuatro meses. Los medicamentos de la fase de continuación también pueden administrarse como dosis diaria o en un programa de tres veces a la semana (con ajustes apropiados en la dosis). La duración total del tratamiento es de seis a siete meses.

Si baciloscopia o cultivo positivo al final del mes cinco de terapia, o después de los cinco meses, se debe realizar un cultivo y PSM y un cambio de tratamiento de la FRM hasta que se conozcan los resultados de sensibilidad.

Nota: Si se sabe que un paciente tiene resistencia al etambutol, este medicamento no le debe ser administrado.

CATEGORÍA II

Estos tratamientos son para los casos de tuberculosis que muestran tipos de resistencia variable y cuyos resultados de sensibilidad ya son conocidos. Las subcategorías *a* a *d* se basan en tipos específicos de resistencia encontrados en Tomsk. Obsérvese que las exclusiones de esta categoría son la resistencia aislada a la estreptomina o al etambutol (que son tratados como categoría I) así como casos de la MDR-TB crónica (que son tratados como categoría IV).

Esquema IIa

Este tratamiento se usa si el aislado demuestra resistencia aislada a la isoniazida o combinada a la isoniazida y la estreptomina.

2(H)REZ/7RE o 2(H)R₃E₃Z₃/7R₃E₃

Para los pacientes en tratamiento actual (es decir, aquellos con resistencia comprobada a las isoniazidas después que la pirazinamida se interrumpe tras dos meses de uso), la fase intensiva ocurre con tres medicamentos (R,E,Z) durante dos meses, seguida de dos medicamentos (R,E) durante siete meses (fase de continuación). Durante la fase intensiva (R,E,Z) y la fase de continuación (R,E), los medicamentos pueden administrarse ya sea diariamente (seis días a la semana, de lunes a sábado) o tres veces a la semana, con ajustes apropiados de dosis. La duración total del tratamiento es de nueve meses.

6REZ o 6R₃E₃Z₃

Para pacientes nuevos (aquellos con resistencia comprobada a las isoniazidas al comienzo del tratamiento o antes de que se suspenda la pirazinamida), la pauta terapéutica incluye tres medicamentos (R,E,Z) durante los seis meses. Pueden administrarse diariamente (seis días a la semana, de lunes a sábado) o tres veces por semana (con ajustes apropiados de dosis). Para los pacientes que son convertidores lentos (es decir, con baciloscopia positiva a fines del tercer mes o respuesta clínica pobre con signos radiográficos graves) deben darse tres meses adicionales de rifampicina y etambutol (a diario [3RE] o tres veces por semana [3R₃E₃]). La duración total del tratamiento es de seis a nueve meses.

Esquema IIb **2ROZ+Cm/7ROZ o 2R₃O₃Z₃+Cm₃/7R₃O₃Z₃**

Esta pauta se usa si el aislado de *M. tuberculosis* muestra resistencia a tres medicamentos (HES), pero le queda sensibilidad a la rifampicina. Este grupo de pacientes está en riesgo muy alto de contraer MDR-TB.

La fase intensiva se da con cuatro medicamentos (ROZ+Cm) durante dos meses, seguidos de siete meses de una fase de continuación con tres medicamentos (ROZ). Los medicamentos en las fases intensiva y de continuación pueden darse o diario (seis veces a la semana) o tres veces a la semana, con ajustes apropiados de la dosis. Si el paciente no puede tolerar la pirazinamida a una dosis de 20 mg/kg (administrada todos los días), se le puede suprimir en la fase de continuación. La duración total del tratamiento es de nueve meses.

Esquema IIc **3HOEZ+Cm/15HE o 3H₃O₃E₃Z₃+Cm₃/15H₃E₃**

Esta pauta se usa si el aislado muestra resistencia solo a la rifampicina o resistencia combinada a la rifampicina y la estreptomina.

La fase intensiva se da con cinco medicamentos (HOEZ+Cm) durante tres meses, seguidos de quince meses de la fase de continuación con dos medicamentos (HE). Los medicamentos en las fases intensiva y de continuación pueden administrarse ya sea diariamente (seis veces a la semana, de lunes a sábado) o tres veces a la semana, con ajustes apropiados de dosis. Si el paciente es un convertidor lento (con baciloscopia positiva a fines del tercer mes) o sigue habiendo cavidades en la radiografía, considere la posibilidad de extender el uso de la capreomicina más allá de los tres meses iniciales, después de la interconsulta y el análisis detallado del caso. La duración total del tratamiento es de 18 meses.

Esquema IId 3HOZ+Cm/12HO o 3H₃ O₃ Z₃ +Cm₃/12H₃ O₃

Esta pauta se usa si el aislado muestra resistencia combinada tanto a la rifampicina como al etambutol.

La fase intensiva se da con cuatro medicamentos (HOZ+Cm) durante tres meses, seguidos de la fase de continuación usando dos fármacos (HO) durante 12 meses. Durante las fases intensiva y de continuación, estos medicamentos pueden administrarse o diario (seis días a la semana, de lunes a sábado) o tres veces por semana, con ajustes apropiados de la dosis. La duración total del tratamiento es de 15 meses. Si el paciente es un convertidor lento (con baciloscopia positiva a fines del tercer mes) o sigue habiendo cavidades en la radiografía, considere la posibilidad de extender el uso de la capreomicina más allá de los tres meses, después de la interconsulta y el análisis detallado del caso.

CATEGORÍA III 2HREZ/2HR o 2H₃ R₃ E₃ Z₃/2H₃ R₃

Esta pauta debe administrarse en los casos nuevos de TBP con baciloscopia y cultivo negativos (que no pertenezcan a la categoría I) así como formas nuevas menos graves de tuberculosis extrapulmonar. Durante los dos primeros meses (fase intensiva) se administran cuatro medicamentos (HREZ). Se practica la baciloscopia a fines del segundo mes y, si los resultados siguen negativos, se comienza la fase de continuación con dos medicamentos (H). Las fases intensiva y de continuación pueden darse ya sea diariamente (seis días a la semana, de lunes a sábado) o tres veces a la semana (con ajustes apropiados de dosis). La duración total del tratamiento es de cuatro meses. Obsérvese que si la variedad extrapulmonar fuera miliar, ósea y de articulaciones o meníngea y de líquido cefalorraquídeo, el tratamiento debe seguirse durante un total de nueve a doce meses, después de la interconsulta y el análisis detallado del caso.

Si al segundo mes la baciloscopia es positiva, una muestra de esputo se debe enviar a cultivo y PSM y comenzar una pauta empírica mientras llegan los resultados de la sensibilidad.

CATEGORÍA IV 6 EOZ+Cm +[Eth o PAS o Cs]/ 12 EO+[Et o PAS o Cs]

Esta pauta es aplicable a casos conocidos de MDR, definidos por un aislado que muestra resistencia combinada al menos a la isoniazida y la rifampicina, y también puede presentar resistencia a la estreptomycin, el etambutol u otros antifímicos.

Medicamentos principales	Medicamentos alternativos
Etambutol (E) Ofloxacina (O) Pirazinamida (Z) Capreomicina (Cm)	Etionamida (Et) PAS Cicloserina (Cs)

En la fase intensiva se deben utilizar cinco medicamentos a los cuales la cepa aislada del paciente sea sensible, preferentemente con cuatro medicamentos principales (EOZCm) más un medicamento alternativo (Et, PAS o Cs,) dado durante seis meses. Si hay resistencia documentada a E o a Z, los medicamentos alternativos adicionales deben usarse en su lugar. Si no se conoce la sensibilidad a los medicamentos de segunda línea, los pacientes deben comenzar seis meses de EOZ+Cm + dos medicamentos alternativos (si hay sensibilidad a E) u OZ+Cm + tres medicamentos alternativos (si hay resistencia a E). Si se sabe que la cepa aislada es sensible a menos de cinco medicamentos, el tratamiento debe decidirse después de examen del caso, discusión e interconsulta. Si la conversión de los cultivos ocurre más allá del final del tercer mes, se debe seguir la Cm durante seis meses más allá de la fecha de conversión del cultivo.

La fase de continuación de la terapia debe utilizar durante un tiempo adicional de doce meses tres medicamentos a los cuales el aislado de tuberculosis del paciente sea sensible, incluidos dos medicamentos principales (O+E) más uno de los medicamentos alternativos. Si el aislado es resistente a E, deben usarse dos medicamentos alternativos. Si la sensibilidad a los medicamentos antituberculosos de segunda línea no se conoce, debe usarse un total de cuatro medicamentos, incluidos O y E (si hay sensibilidad a E) más dos o tres de los medicamentos alternativos.

En las fases intensivas y de continuación, los medicamentos se administran diariamente, y Cs, PAS y Et deben darse dos veces al día (seis días por semana, de lunes a sábado).

1. Los medicamentos alternativos deben utilizarse en el siguiente orden descendente de preferencia: Et, PAS y Cs.
2. Otros factores incluidos en la selección de los medicamentos alternativos son la sensibilidad a esos medicamentos, disponibilidad de los mismos y tolerancia del paciente a un medicamento administrado.
3. Como señalamos anteriormente, el inyectable se usa durante seis meses como mínimo o posiblemente más tiempo, después de interconsulta y análisis del caso.

Nota: La pirazinamida no se usará si el laboratorio demuestra resistencia.

Pauta empírica para tratar la MDR-TB

CATEGORÍA 0 (ZERO)

HREZ + Cm + O +/- [PAS]

Esta es la pauta de tratamiento o retratamiento empírico en espera de los resultados de las PSM (para pacientes con tasas altas de farmacorresistencia).

Esta pauta se administra con seis (HREZCmO) o siete medicamentos (más PAS), que se siguen hasta conocer los resultados de las PSM, en cuyo momento la pauta se cambiará a la categoría apropiada de tratamiento. El PAS debe agregarse como el séptimo medicamento si: 1) se dispone de él, y 2) hay antecedentes de uso reciente de fluoroquinolona (a seis meses del diagnóstico de tuberculosis).

Esta pauta se administra diariamente durante seis días a la semana (de lunes a sábado). El PAS debe darse dos veces al día cuando se usa.



PAUTAS DE TRATAMIENTO PROPUESTAS POR LOS CENTROS PARA EL CONTROL Y LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES EN IVANOVO OBLAST, FEDERACIÓN DE RUSIA

Pauta estandarizada inicial de segunda línea para los pacientes con MDR-TB

Los datos preliminares indican poca o ninguna resistencia a las fluoroquinolonas, la capreomicina y la cicloserina; por consiguiente, estos medicamentos formarán el núcleo uniforme de la pauta inicial. El ofloxacino puede ser más activo que el ciprofloxacino y se preferirá sobre este. Todas o casi todas las cepas aisladas mostraron resistencia a la isoniazida, la rifampicina y la estreptomina. Estos fármacos no se usarán en la pauta inicial. Dos cepas aisladas fueron sensibles a la rifampicina entre los pacientes de quienes se pensaba que tenían MDR-TB, lo cual indica algún grado de variabilidad de laboratorio. De los restantes medicamentos disponibles en Rusia, 35 a 53% de las cepas aisladas mostraron resistencia. Las combinaciones de dos o más de estos medicamentos quizá sean eficaces contra más de 90% de las cepas. La kanamicina y la amikacina serían redundantes con la capreomicina. La rifabutina debe reservarse en espera de los resultados de la PSM. Por consiguiente, el etambutol, la pirazinamida y la etionamida completan la pauta inicial.

**En resumen, la pauta ordinaria inicial será:
Capreomicina / Ofloxacina / Cicloserina / Etambutol / Pirazinamida / Etionamida**

Modificaciones para iniciar la pauta basadas en el costo y los resultados de sensibilidad

1. *Aminoglucósidos*: Si los resultados de la PSM por duplicado indican sensibilidad a varios aminoglucósidos, estos pueden sustituir a la capreomicina en el siguiente orden de preferencia: estreptomina > kanamicina > capreomicina > amikacina. Este orden se basa en el costo.
2. *Etionamida*: La etionamida debe suspenderse si las dos PSM muestran resistencia.
3. *Fluoroquinolonas*: La ofloxacina debe suspenderse si las PSM duplicadas indican resistencia a cualquiera de las fluoroquinolonas.
4. *Isoniazida*: Si las PSM duplicadas muestran sensibilidad, la isoniazida podrá agregarse a la pauta. Puesto que los resultados de la PSM anterior mostraron MDR-TB, uno de los juegos de resultados está equivocado o están presentes dos fenotipos de *Mycobacterium tuberculosis*. De estas dos explicaciones posibles, el error de laboratorio es mucho más probable. Por consiguiente, puede agregarse la isoniazida, pero los otros medicamentos no deben suspenderse sobre la base de estos resultados de PSM.
5. *Rifampicina*: Si la PSM duplicada demuestra sensibilidad, la rifampicina puede agregarse a la pauta. Ya que los resultados de PSM anterior mostraron MDR-TB, un juego de resultados está equivocado o bien dos fenotipos de *M. tuberculosis*

están presentes. De estas dos posibilidades, el error de laboratorio es mucho más probable. Por consiguiente, puede agregarse rifampicina, pero los otros medicamentos no deben suspenderse sobre la base de estos resultados de PSM.

6. *Rifabutina:* Si las PSM duplicadas muestran sensibilidad a la rifabutina pero no a la rifampicina, la rifabutina puede agregarse a la pauta. La eficacia clínica de la rifabutina no se ha demostrado en esta situación. Puede agregarse la rifabutina, pero por el momento no debe suspenderse ningún otro medicamento sobre la base de este resultado.

Anexo 5

REACCIONES ADVERSAS COMUNES Y PROTOCOLOS DE ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DE DICHAS REACCIONES PROPUESTOS EN UN PROYECTO PILOTO EN TRES DISTRITOS DE LIMA (FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE HARVARD/ALIADOS EN LA SALUD)

Clave
Cs = cicloserina
H = isoniazida
S = estreptomycin
E = etambutol
Km = kanamicina
Amk = amikacina
Cm = capreomicina
Clr = claritromicina
Tha = tiacetazona
Cfz = clofazimina
R = rifampicina
Et = etionamida
PAS = ácido paraaminosalicílico
O = ofloxacina
L = levofloxacina
Cx = ciprofloxacina
z = pirazinamida

Clave de otras abreviaturas
> = más que
< = menos que
ALT = enzima alanina aminotransferasa
AST = aspartato aminotransferasa
IMC = índice de masa corporal
CT, CAT = tomografía axial computadorizada
D5W = solución de dextrosa al 5% en agua
EEG = electroencefalograma
ECG = electrocardiograma
IM = intramuscular
IV = intravenoso
IRM = imagen por resonancia magnética
ANE = antiinflamatorio no esteroide
VO = vía oral
SC = por vía subcutánea
SGOT = transaminasa glutámica oxaloacética del suero
SGPT = transaminasa glutámica pirúvica del suero
V/Q = ventilación/riego sanguíneo

REACCIÓN ADVERSA	AGENTES PRESUNTAMENTE CAUSALES	ESTRATEGIAS SUGERIDAS DE MANEJO	COMENTARIOS
Convulsiones	Cs, H, O, L, Cx	<ol style="list-style-type: none"> 1) Iniciar terapia anticonvulsiva (por ej., fenitoína, ácido valproico) 2) Aumentar piridoxina a 300 mg diarios 3) Bajar la dosis del agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 4) Suspender el agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Por lo general, se continúa el anticonvulsivo hasta que finaliza el tratamiento o se suspende el agente presuntamente causal 2) Los antecedentes de convulsiones no son contraindicación para el uso de los agentes mencionados aquí si las convulsiones están controladas o si el paciente recibe terapia anticonvulsiva 3) Los pacientes con antecedentes de convulsiones pueden correr riesgo de convulsiones durante el tratamiento 4) Las convulsiones del tratamiento no dejan secuela permanente

REACCIÓN ADVERSA	AGENTES PRESUNTAMENTE CAUSALES	ESTRATEGIAS SUGERIDAS DE MANEJO	COMENTARIOS
Neuropatía periférica	Sm, Km, Amk, Cm, M Tha, Cs, E, O, L, Cx	<ol style="list-style-type: none"> 1) Aumentar piridoxina a 300 mg diarios 2) Cambiar el antifímico parenteral a Cm si el paciente tiene sensibilidad documentada a Cm 3) Comenzar régimen de ejercicios, concentrándose en zonas afectadas 4) Iniciar terapia con fármacos antidepresores tricíclicos 5) Reducir la dosis del agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 6) Suspender el agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 7) Iniciar tratamiento con neurontina 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Los pacientes con comorbilidad (por ej., diabetes, infección por el VIH, alcoholismo) tienen más probabilidad de contraer neuropatía periférica, pero estas afecciones no son contraindicaciones para el uso de los agentes que se mencionan aquí 2) Por lo general la neuropatía es irreversible, aunque apenas una minoría (aproximadamente 10% de los pacientes) necesita intervención continua para mantener los síntomas controlados una vez terminado el tratamiento.
Pérdida de la audición	Sm, Km, Amk, Cm, Clr	<ol style="list-style-type: none"> 1) Cambiar el antifímico parenteral a Cm si el paciente tiene sensibilidad documentada a Cm 2) Reducir la dosis del agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 3) Suspender el agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Si los pacientes han recibido tratamiento previo con aminoglucósidos pueden comenzar terapia con pérdida de audición 2) Por lo general la pérdida de la audición es irreversible
Síntomas psicóticos	Cs, O, L, Cx, H, Tha	<ol style="list-style-type: none"> 1) Iniciar medicamentos antipsicóticos 2) Suspender el agente presuntamente causal durante un periodo corto (una a cuatro semanas) mientras se logra el control de los síntomas psicóticos 3) Reducir la dosis del agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 4) Suspender el agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Algunos pacientes necesitarán seguir con el tratamiento antipsicótico mientras dure la terapia antituberculosa 2) Los antecedentes de enfermedad psiquiátrica no son contraindicación de los agentes aquí mencionados, pero puede aumentar la probabilidad de que surjan síntomas psicóticos 3) Por lo general, los síntomas psicóticos son reversibles una vez terminado el tratamiento de FRM-TB o cuando se suspende el agente causante del problema

NORMAS PARA ESTABLECER PROYECTOS PILOTO DOTS PLUS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS CON FARMACORRESISTENCIA MÚLTIPLE (MDR-TB)

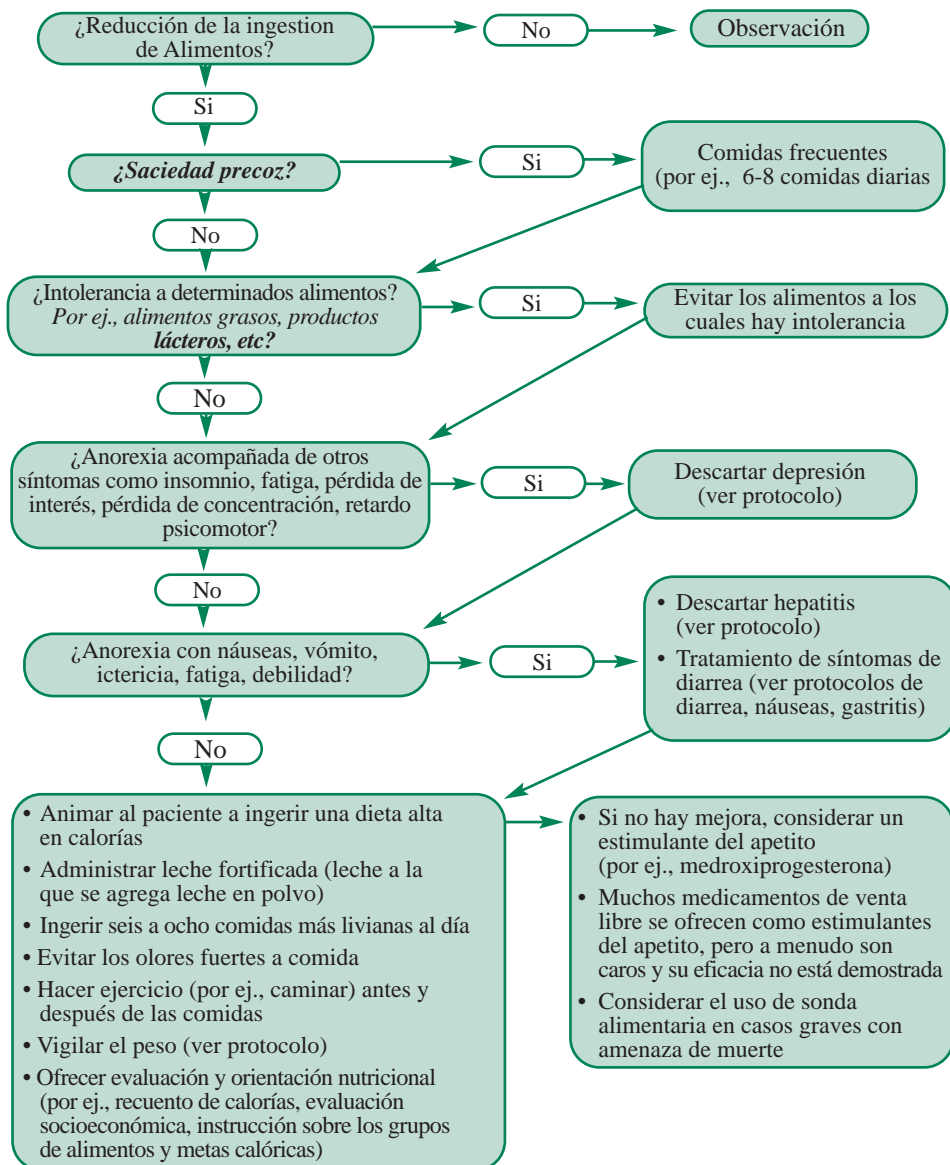
REACCIÓN ADVERSA	AGENTES PRESUNTAMENTE CAUSALES	ESTRATEGIAS SUGERIDAS DE MANEJO	COMENTARIOS
Depresión	Circunstancias socioeconómicas, Cs, O, L, Cx, Tha	<ol style="list-style-type: none"> 1) Mejorar las condiciones socioeconómicas 2) Psicoterapia de apoyo individual o de grupo 3) Iniciar medicamentos antidepresores 4) Disminuir la dosis del agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 5) Suspender el agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 	<ol style="list-style-type: none"> 1) No se debe subestimar la importancia de las condiciones socioeconómicas como factor contribuyente a la depresión 2) La depresión y sus síntomas pueden fluctuar durante el tratamiento 3) Los antecedentes de depresión no constituyen contraindicación para el uso de los agentes que se mencionan aquí. No obstante, dichos pacientes pueden correr mayor riesgo de sufrir depresión durante el tratamiento de la MDR-TB
Hipotiroidismo	PAS, Tha, especialmente si se administran en combinación	<ol style="list-style-type: none"> 1) Iniciar terapia con tiroxina 2) Reemplazar Tha o PAS con algún otro agente igualmente eficaz 	Completamente reversible cuando se suspenden PAS o Tha
Náuseas y vómitos	PAS, Tha, H, E, Cfz, PZ	<ol style="list-style-type: none"> 1) Rehidratación 2) Iniciar terapia antiemética 3) Bajar dosis del agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 4) Suspender el agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Las náuseas y los vómitos se presentan en casi todos los casos durante las primeras semanas de tratamiento, y por lo general ceden con medidas de sostén 2) Deben vigilarse y reforzarse los electrolitos si los vómitos son graves 3) Reversible cuando se suspende el agente presuntamente causal
Gastritis	PAS, Tha, H, E, Cfz, PZ	<ol style="list-style-type: none"> 1) Antiácidos (por ej., carbonato de calcio, bloqueadores H₂ de la histamina, inhibidores de la bomba de protones) 2) Suspender agentes presuntamente causales por períodos cortos (uno a siete días) 3) Bajar la dosis del agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 4) Suspender el agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Gastritis grave, que se manifiesta por hematemesis, melena o hematoquecia no observadas en esta cohorte 2) Las dosis de antiácidos deben ser administradas a intervalos cuidadosamente elegidos para no trastornar la absorción de los medicamentos antituberculosos 3) Reversible cuando se suspende el agente presuntamente causal

ANEXO 5

REACCIÓN ADVERSA	AGENTES PRESUNTAMENTE CAUSALES	ESTRATEGIAS SUGERIDAS DE MANEJO	COMENTARIOS
Hepatitis	PZ, H, R, Tha, O, L, Cx, E, PAS	<ol style="list-style-type: none"> 1) Suspender la terapia 2) Descartar otras posibles causas de hepatitis 3) Reintroducir los medicamentos agrupados en serie mientras se vigila la función hepática. El agente más probable se introduce último 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Los antecedentes de hepatitis deben estudiarse cuidadosamente para determinar el o los agentes causantes más probables, los cuales deberán ser evitados en tratamientos futuros 2) Por lo general reversible cuando se suspende el agente presuntamente causal
Insuficiencia renal	Sm, Km, Amk, Cm	<ol style="list-style-type: none"> 1) Suspender el agente presuntamente causal 2) Considerar la posibilidad de usar Cm si hubo uso previo de un aminoglucósido parenteral en la pauta 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Los antecedentes de diabetes o nefropatía no son contraindicación para el uso de los agentes mencionados aquí, pero el paciente con esta comorbilidad corre más riesgo de insuficiencia renal 2) El menoscabo renal puede ser permanente
Neuritis óptica	E	Suspender E	<ol style="list-style-type: none"> 1) No se observa en esta cohorte de pacientes
Artralgias	PZ, O, L, Cx	<ol style="list-style-type: none"> 1) Iniciar terapia con antiinflamatorios no esteroides 2) Iniciar régimen de ejercicios 3) Bajar la dosis del agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 4) Suspender el agente presuntamente causal, si se puede hacer sin poner en riesgo la pauta terapéutica 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Los síntomas de artralgia por lo general disminuyen con el tiempo, aun sin intervención 2) La concentración de ácido úrico puede elevarse en algunos pacientes, pero no es importante. Los medicamentos contra la gota (por ej., alopurinol, colchicina) no tienen beneficios comprobados para estos pacientes

Protocolo de vigilancia nutricional

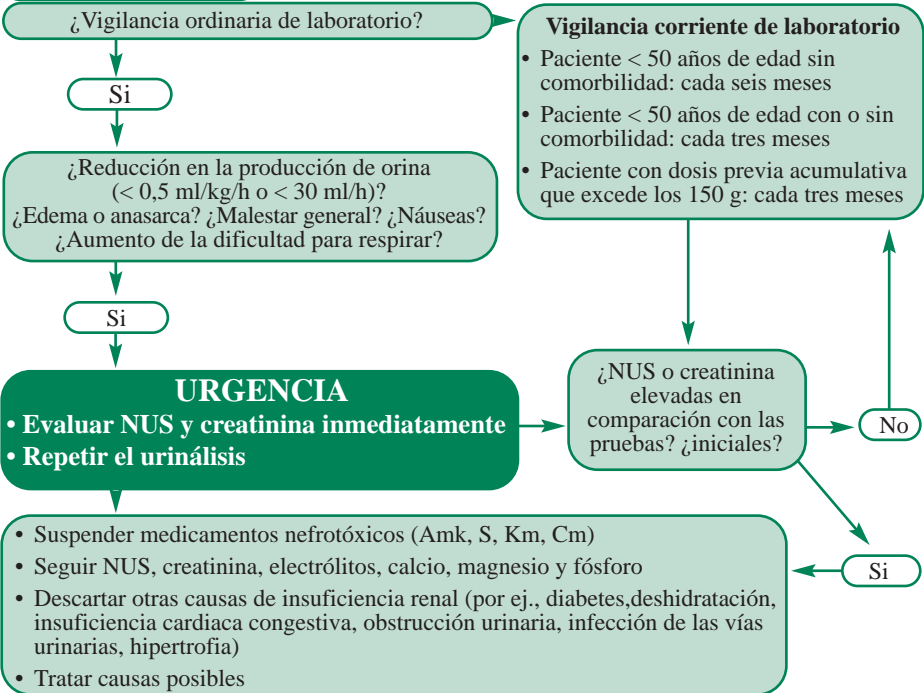
La anorexia se define como falta de apetito o pérdida del deseo de comer. Es importante evaluar la duración de la anorexia, la cantidad y velocidad de la pérdida de peso, y cualquier síntoma que pueda sugerir una causa (por ej., náuseas, vómitos, diarrea, ictericia). El control mensual del peso es uno de los indicadores más sensibles de la respuesta clínica a la terapia antituberculosa. Si bien muchos pacientes pierden peso durante las primeras semanas de tratamiento con medicamentos antituberculosos de segunda línea, el hecho de que no recuperen el peso o siga adelgazando en el curso del tratamiento debe considerarse un problema urgente. Tanto el índice de masa corporal (IMC) como las curvas de peso cronológicas ofrecen datos útiles. Se debe adoptar el siguiente método en el tratamiento de pacientes con IMC bajo o curva de crecimiento deficiente.



Tratamiento de la nefrotoxicidad

Si bien muchos autores recomiendan un máximo de seis meses de administración parenteral y dosis acumulativas máximas de < 150 gramos de aminoglucósidos, la práctica indica que hay tolerancia a dosis acumulativas mucho más altas de agentes inyectables. El nitrógeno ureico de la sangre (NUS) y la creatinina deben determinarse al comienzo del tratamiento, y la función renal se debe seguir con regularidad durante todo el tratamiento. En general, sin embargo, las pruebas ordinarias de eliminación de creatinina en pacientes que no están internados no se recomienda debido a la dificultad de recoger la orina de los pacientes ambulatorios durante las 24 horas del día.

EVALUACIÓN



TRATAMIENTO

FASE 1:	<ul style="list-style-type: none"> • Seguir NUS y creatinina • Considerar internación de pacientes con síntomas graves • Seguimiento para alcanzar mejora y normalización de creatinina antes de reanudar medicamento parenteral
FASE 2:	<ul style="list-style-type: none"> • Si el paciente está recibiendo un aminoglucósido, cambiar a Cm si es sensible • Si no puede cambiar a Cm, reducir dosis de antifímico parenteral a 750 mg o reemplazar con medicamento antituberculoso oral igualmente eficaz, si se puede • Si se presenta insuficiencia renal grave, suspender todos los medicamentos nefrotóxicos y reemplazar con medicamento antituberculoso oral igualmente eficaz, si se puede
FASE 3:	<ul style="list-style-type: none"> • Durante todo el tratamiento • En lo sucesivo, seguir creatinina y NUS cada mes o cada dos meses • Mantener vigilancia estrecha para detectar fracaso del tratamiento o ampliación de la resistencia si hay un periodo de terapia irregular durante la etapa aguda

Tratamiento de la psicosis

Existe una constelación de síntomas psicóticos que indican una desintegración de la personalidad o pérdida de contacto con la realidad. Los pacientes tienden a tener alucinaciones o delirios. Las causas de los síntomas psicóticos en pacientes con MDR-TB pueden estar relacionadas con circunstancias socioeconómicas, enfermedad psiquiátrica subyacente y medicamentos (especialmente cicloserina).

EVALUACIÓN

¿Oye o ve el paciente cosas que otros no perciben? ¿Tiene ideas o lenguaje incomprensibles? ¿Muestra un comportamiento extraño?

No

- Observación
- Si hay anomalías conductuales, considerar depresión

Si

Probable psicosis

¿Está el paciente en peligro de lastimarse a sí mismo o a terceros? (¿Expresa el paciente el deseo de suicidarse o de matar?)

No

¿Está el paciente tomando algún medicamento nuevo?

Si

URGENCIA

- Considerar internación
- Vigilancia estrecha para garantizar la seguridad del paciente y de terceros

No

- Descartar otras causas de psicosis, incluidos narcóticos, medicamentos distintos de los antifímicos, convulsiones, síndrome de abstinencia de alcohol, etc.

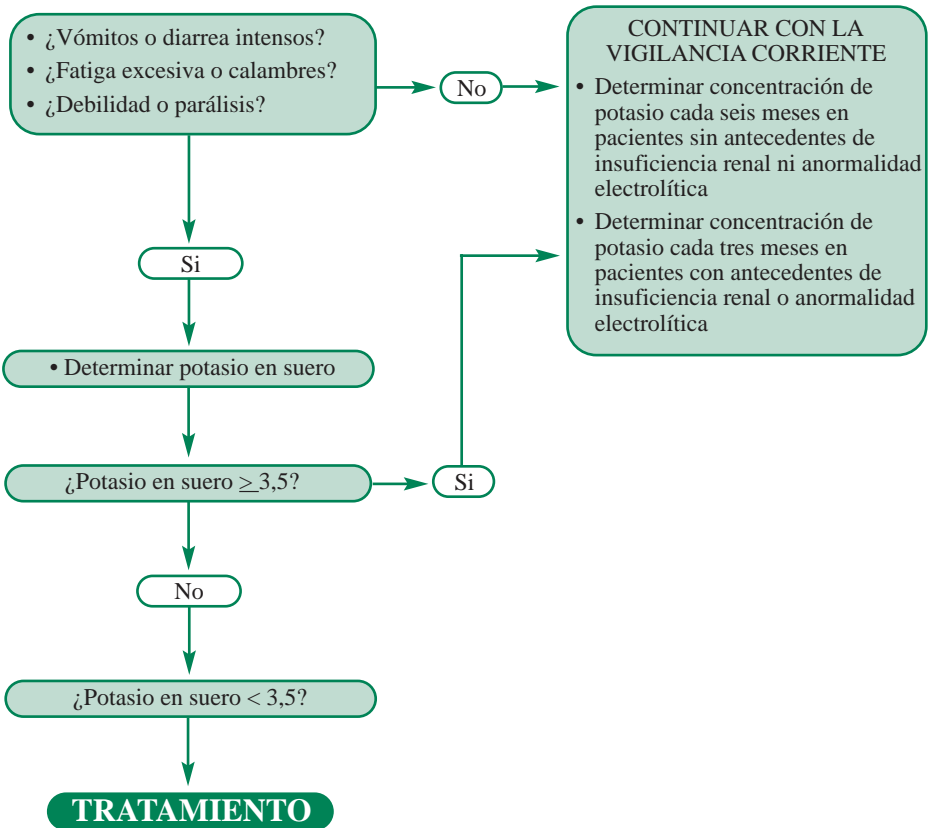
TRATAMIENTO

- *Tratar otras causas posibles*

FASE 1:	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar consulta psiquiátrica • Evaluar Cs como una de las causas posibles • Administrar haloperidol 1-5 mg por vía oral o IM, repetir cada hora si procede (la vía IV es menos eficiente) • Administrar benzodiazepinas si hay ansiedad concomitante (usar benzodiazepinas con cuidado si hay respiración tenue y riesgo de retener CO₂). Asimismo, es posible observar un efecto paradójico de aumento de la psicosis con el uso de benzodiazepina, especialmente en pacientes de edad. • Aumentar piridoxina a 300 mg
FASE 2:	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar ajustando terapia antipsicótica en interconsulta con el psiquiatra si la psicosis persiste • Administrar difenhidramina, 25 mg PRN, para aliviar síntomas extrapiramidales
FASE 3:	<ul style="list-style-type: none"> • Si no hay mejora, administrar clonazepam; comenzando con 25 mg por vía oral dos veces al día, aumentando a 300 mg diarios (hacer recuento sanguíneo completo sangre cada dos semanas para detectar leucocitosis)
FASE 4:	<ul style="list-style-type: none"> • Si no hay mejora, reducir Cs a 750 mg una vez al día
FASE 5:	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia adicional • Evaluar causas de tensión en la vida del paciente • Proveer psicoterapia • Usar benzodiazepinas si hay ansiedad considerable • Usar antidepresores si hay depresión.

Tratamiento de la hipopotasemia

La hipopotasemia es la disminución de la concentración de potasio en la sangre ($< 3,5$). También se puede acompañar de otras anomalías electrolíticas, como la hipomagnesemia. Las causas más probables de hipopotasemia son los vómitos y la diarrea persistentes. Algunos de los medicamentos antituberculosos, especialmente los aminoglucósidos, causan pérdida de potasio y magnesio en el sistema urinario. En la mayoría de los pacientes con MDR-TB e hipopotasemia, la anomalía electrolítica se debe a varios factores. Dado que la hipopotasemia puede ocurrir sin manifestaciones clínicas y ser mortal, se recomienda vigilar la concertación de potasio cada tres a seis meses, y si el paciente tiene vómitos o diarrea graves.

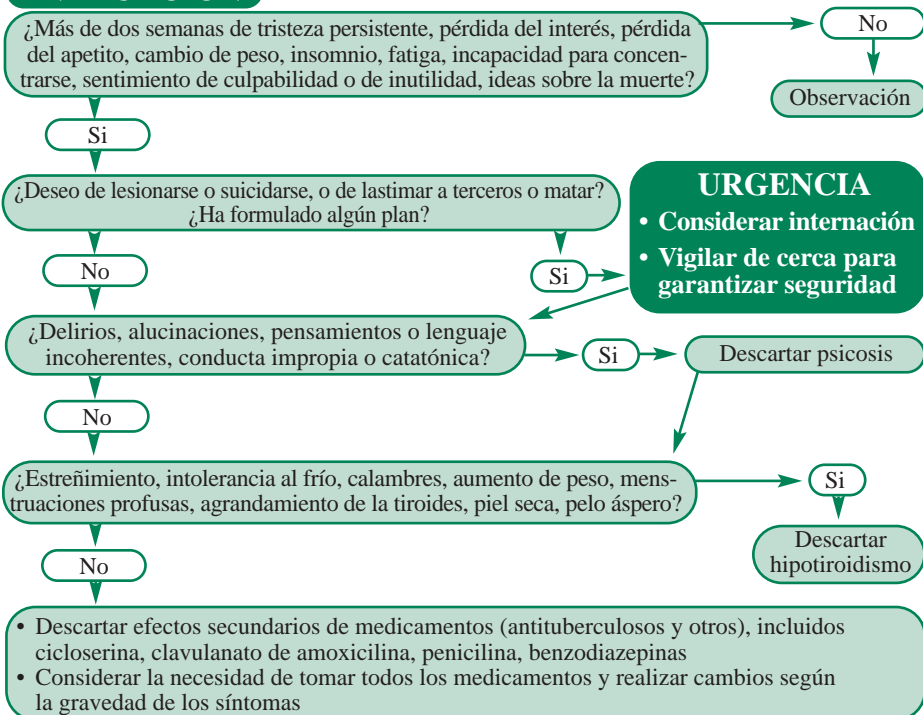


FASE 1:	<ul style="list-style-type: none"> • Reponer potasio por VO o IV • Tratar trastornos acompañantes, como vómitos y diarrea • Vigilar el potasio todos los días para determinar cuándo se puede interrumpir la restitución de potasio
FASE 2:	<ul style="list-style-type: none"> • Verificar el magnesio si el potasio no mejora con las medidas de la fase 1 • Si el magnesio < 2 mg/dl, reponer con $MgSO_4$, en dosis de 2 g por vía IV o IM una vez al día • Continuar reposición de potasio con vigilancia de potasio y magnesio a días alternos para determinar cuándo se puede interrumpir la reposición

Tratamiento de la depresión

Si bien a menudo la palabra “deprimido” se usa para indicar tristeza, la depresión clínica se refiere a un diagnóstico psiquiátrico específico. Los síntomas de un trastorno depresivo considerable pueden incluir cambios en los hábitos de sueño, pérdida de interés en actividades habituales, sentimiento de culpabilidad, disminución de la energía, disminución de la capacidad de concentración, falta de apetito, retardo psicomotor (movimientos y pensamientos lentos) y pensamientos suicidas. La depresión puede considerarse una reacción normal en un paciente con una enfermedad crónica como es la tuberculosis; pero otros factores adicionales (especialmente los efectos secundarios de los medicamentos antituberculosos) pueden exacerbar la situación. Si un paciente presenta cambios considerables en su conducta o estado de ánimo que afectan a sus actividades diarias, se lo puede evaluar para ver si tiene depresión.

EVALUACIÓN



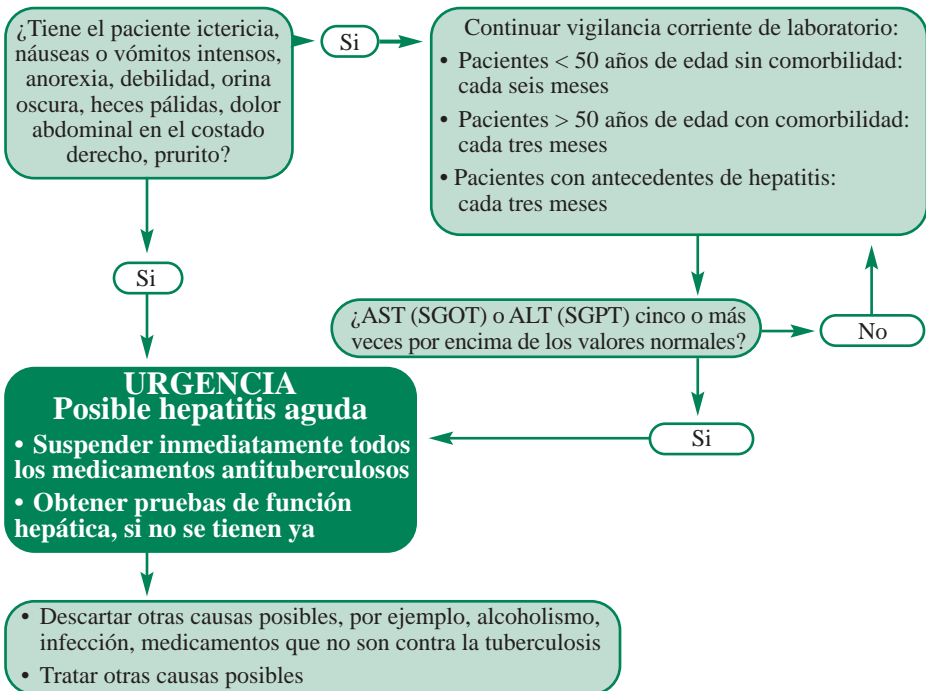
TRATAMIENTO

FASE 1:	<ul style="list-style-type: none"> • Psicoterapia intensiva con orientación para el paciente y la familia • Apoyo emocional por la familia y el promotor de salud orientado a resolver la causa del estrés • Psicoterapia de grupo o grupos informales de apoyo • Si los síntomas no mejoran:
FASE 2:	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar piridoxina a 300 mg al día en pacientes que reciben cicloserina • Iniciar terapia antidepresiva (amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, sertralina, etc.) • Tener cuidado con el uso de los antidepresores en pacientes con antecedentes de convulsiones • Considerar el uso de antipsicóticos o benzodiazepinas, según el estado del paciente • Considerar la conveniencia de interconsulta psiquiátrica.

Evaluación y manejo de la hepatitis

La hepatitis es la inflamación del hígado. Las causas pueden ser varias, entre las cuales destacan las infecciones (por ej., virosis, amibiasis, etc.), alcoholismo y medicamentos, incluidos los antituberculosos. Por ello, es importante obtener pruebas de la función hepática al comienzo del tratamiento y a intervalos regulares durante el curso del tratamiento. Toda manifestación de una posible hepatitis (como son náuseas, vómito intenso, ictericia de la esclerótica, coluria, acolia) debe ser evaluada.

EVALUACIÓN

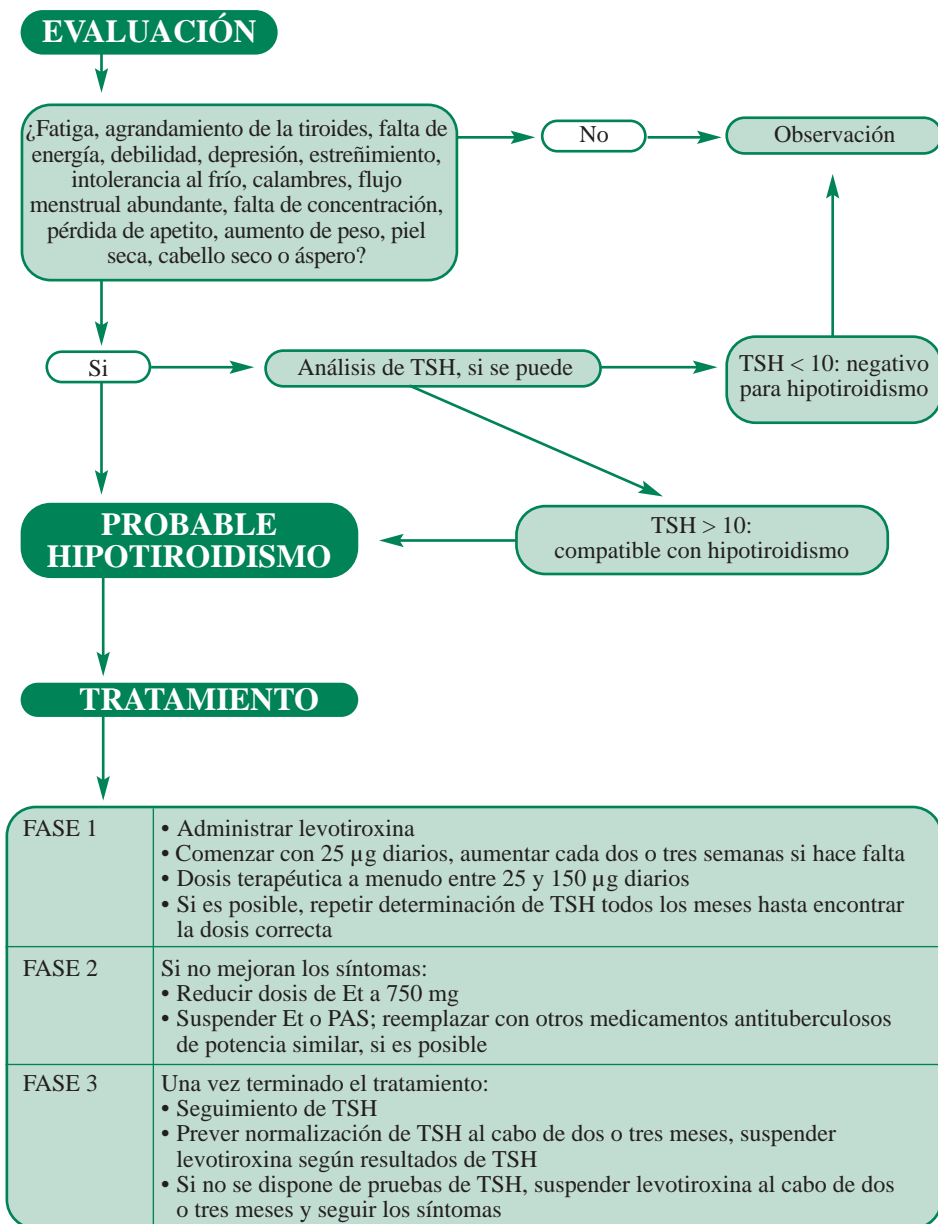


TRATAMIENTO

FASE 1:	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilar para ver si hay mejoría de síntomas • Seguir las pruebas de función hepática y mediante exploración clínica para ver si hay indicios de mejoría • Tratar los síntomas según corresponda
FASE 2: periódico	<ul style="list-style-type: none"> • Una vez iniciada la mejoría de los síntomas: • Reiniciar medicamentos antituberculosos, uno por uno, con monitoreo de las pruebas de función hepática; introducir en ultimo término los medicamentos que se sospecha pueden causar problemas • De ser posible, reemplazar los medicamentos hepatotóxicos con medicamentos antituberculosos igualmente eficaces
FASE 3:	<ul style="list-style-type: none"> • A lo largo de todo el tratamiento: • En lo sucesivo, seguir las pruebas de función hepática todos los meses o cada dos meses • Mantener vigilancia estrecha para detectar fracaso del tratamiento o ampliación de la resistencia dado el periodo de terapia irregular

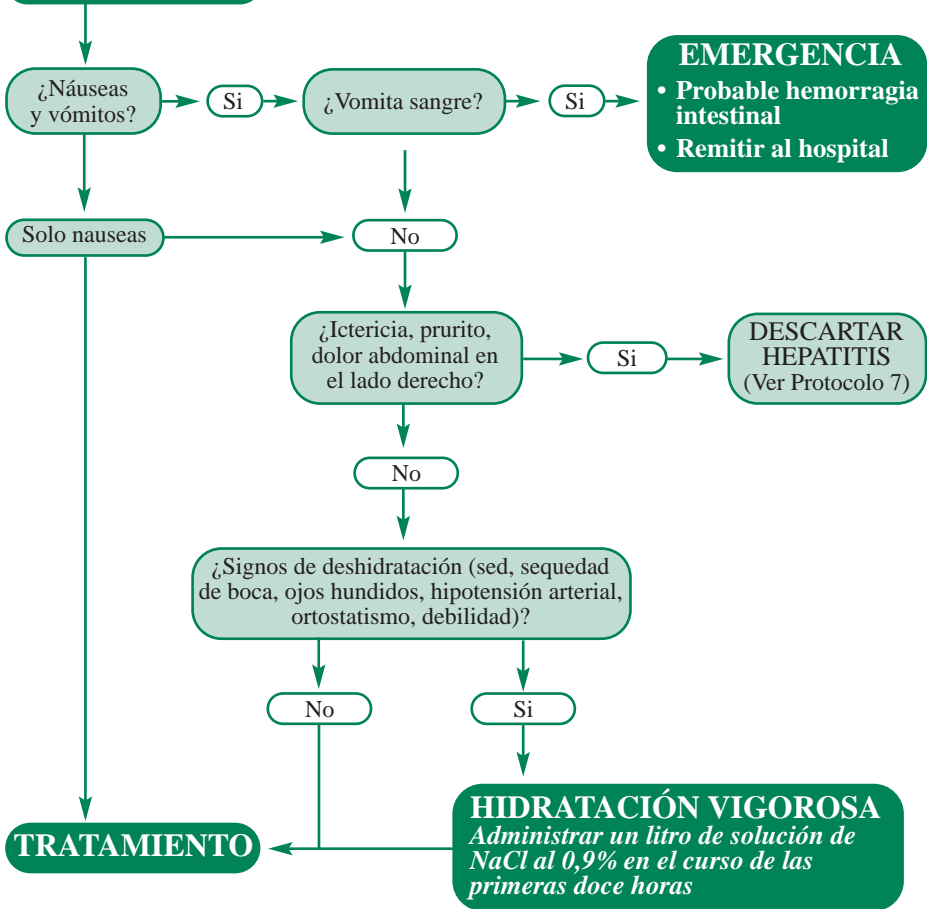
Tratamiento del hipotiroidismo

El hipotiroidismo es la supresión de la función de la glándula tiroides con elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) por encima de diez. Entre las principales causas del hipotiroidismo en pacientes con MDR-TB se encuentran los medicamentos, particularmente etionamida y PAS en asociación. El hipotiroidismo rara vez lleva a la suspensión de los medicamentos antituberculosos, ya que la enfermedad se puede manejar reemplazando con levotiroxina y cede una vez que el paciente ha finalizado el tratamiento.



Tratamiento de las náuseas y los vómitos

EVALUACIÓN

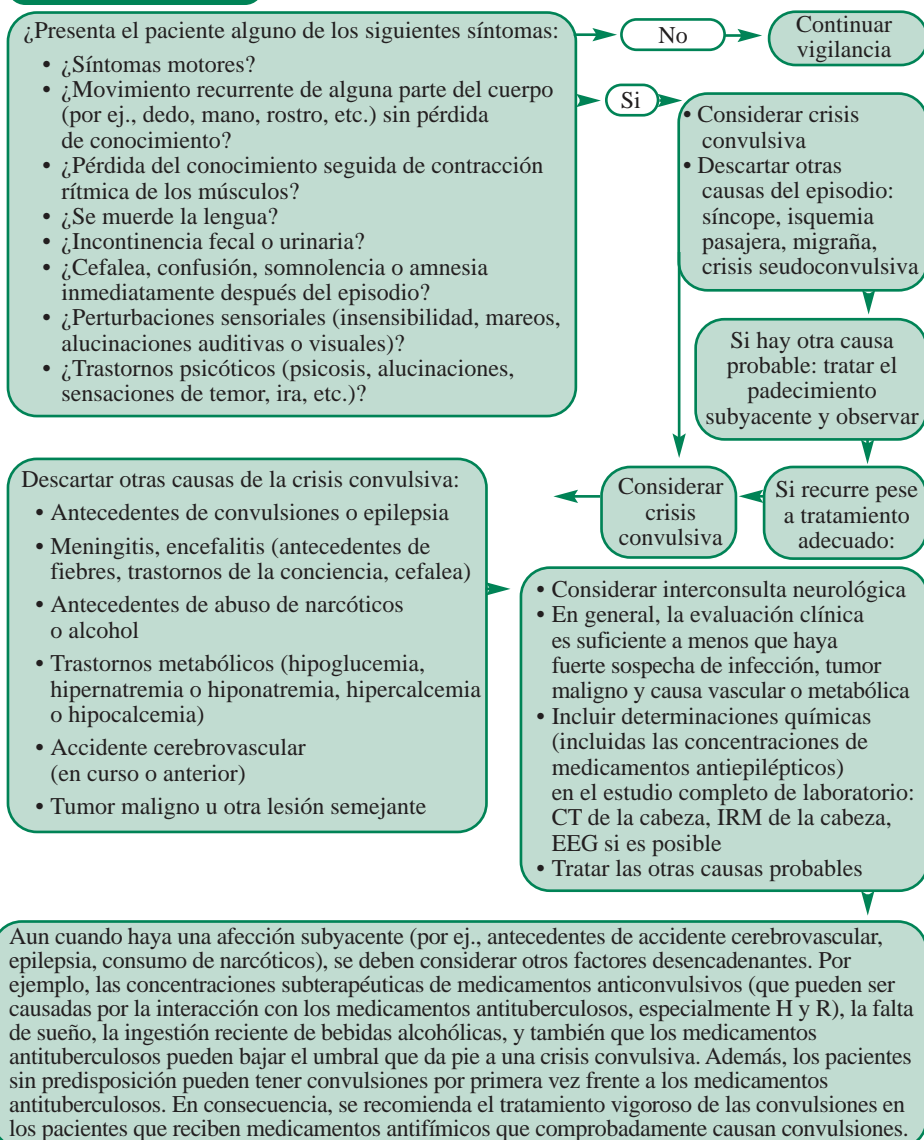


FASE 1	<ul style="list-style-type: none"> • Verificar electrolitos • Ajustar administración de medicamentos • Administrar Et o Cfz en tres dosis separadas • Administrar los medicamentos que provocan náuseas por la noche, junto con benzodiazepina de acción rápida, o • Administrar PAS una hora después de tomar otros medicamentos antituberculosos
FASE 2	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar antieméticos orales según sea necesario o como dosis permanente, 30 minutos antes de tomar medicamentos antituberculosos (antieméticos: proclorperazina, difenhidramina, lorazepam, dimenhidranato, metoclopramida, fenergán, etc.) • Evitar metoclopramida y proclorperazina si hay problemas neurológicos • Usar benzodiazepinas si hay ansiedad (evitar benzodiazepinas en pacientes con respiración tenue en riesgo de retención de CO₂)
FASE 3	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar antieméticos IV o IM como proceda
FASE 4	<ul style="list-style-type: none"> • Si toma Et, reducir a 750 mg una vez al día • Si toma Cfz, reducir a 200 mg una vez al día

Tratamiento de las convulsiones: primera parte

El término convulsión se refiere a una disfunción neurológica paroxística causada por actividad eléctrica anormal en el cerebro. Si bien la epilepsia es el síndrome de episodios recurrentes, una convulsión puede ocurrir como un episodio aislado. La pronta identificación de una convulsión es fundamental para un manejo oportuno. No obstante, la gama de manifestaciones es diversa, y a veces sutil. Si bien las crisis convulsivas se presentan con actividad motriz, otras se manifiestan como simples trastornos sensoriales o cognoscitivos. Junto con muchas otras causas, ciertos medicamentos antituberculosos pueden causar convulsiones, cosa que también puede hacer la tuberculosis del sistema nervioso central

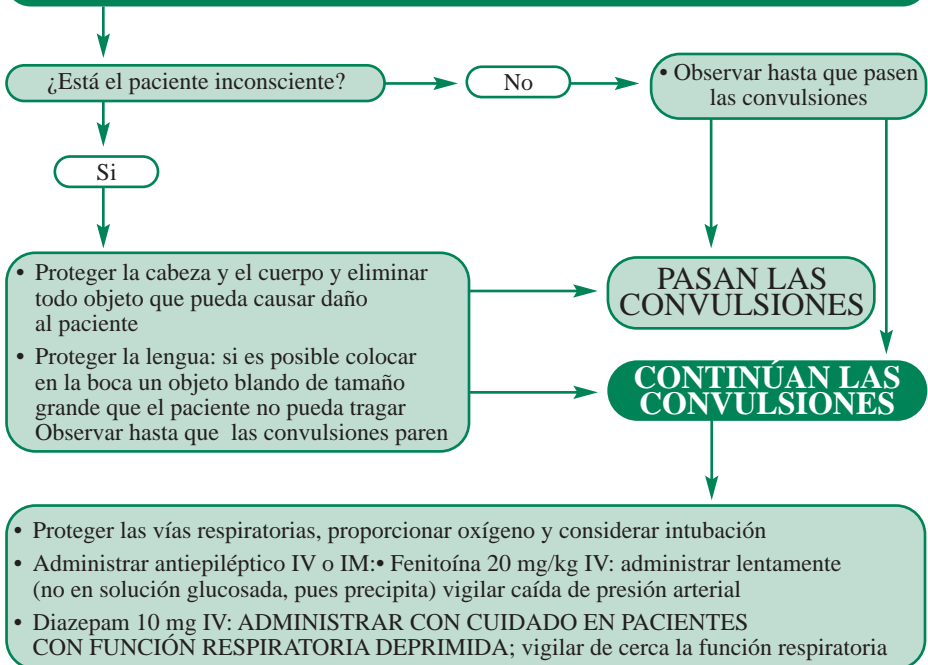
EVALUACIÓN



Tratamiento de las convulsiones: segunda parte

Los objetivos del manejo de las convulsiones consisten en estabilizar al paciente durante un episodio agudo y prevenir la recurrencia.

TRATAMIENTO DURANTE UN EPISODIO DE CONVULSIONES

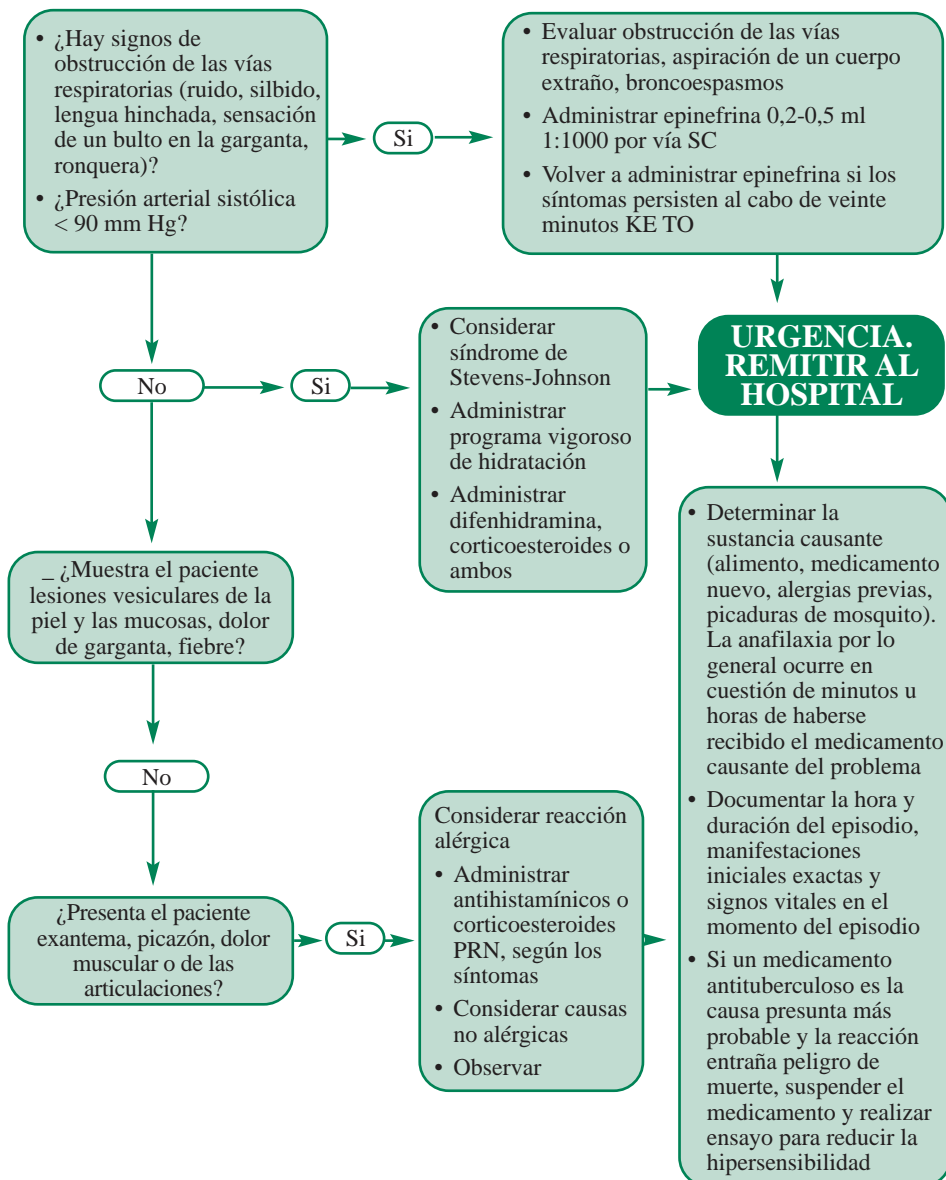


PREVENCIÓN DE CONVULSIONES FUTURAS

FASE 1:	<p>Iniciar tratamiento antiepiléptico y mantener hasta el final del tratamiento de la MDR-TB:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenitoína (3-5 mg/kg/día) Posibles efectos negativos: ataxia, falta de coordinación, confusión, exantema, disfunción cerebelosa, hepatotoxicidad, hiperplasia gingival, linfadenopatía, hirsutismo. Aumento de la concentración por efecto de H. • Carbamazepina (600-1200 mg/día) Posibles efectos negativos: ataxia, mareos, diplopia, vértigo, malestar digestivo, hepatotoxicidad; exantema • Fenobarbital (60-120 mg/día) Posibles efectos negativos: sedación, ataxia, confusión, mareos, reducción de la libido, depresión, exantema. Aumenta el metabolismo de otros medicamentos, especialmente de H. • Ácido valproico (750-1250 mg/día) Posibles efectos negativos: ataxia, sedación, temblores, hepatotoxicidad, supresión de la médula ósea, malestar digestivo, aumento de peso
FASE 2:	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir Cs a 750 mg o 500 mg/día • Si es posible, vigilar concentración de Cs y ajustarlo si es supratérmica • Reducir la dosis de fluoroquinolona

Tratamiento de la anafilaxia

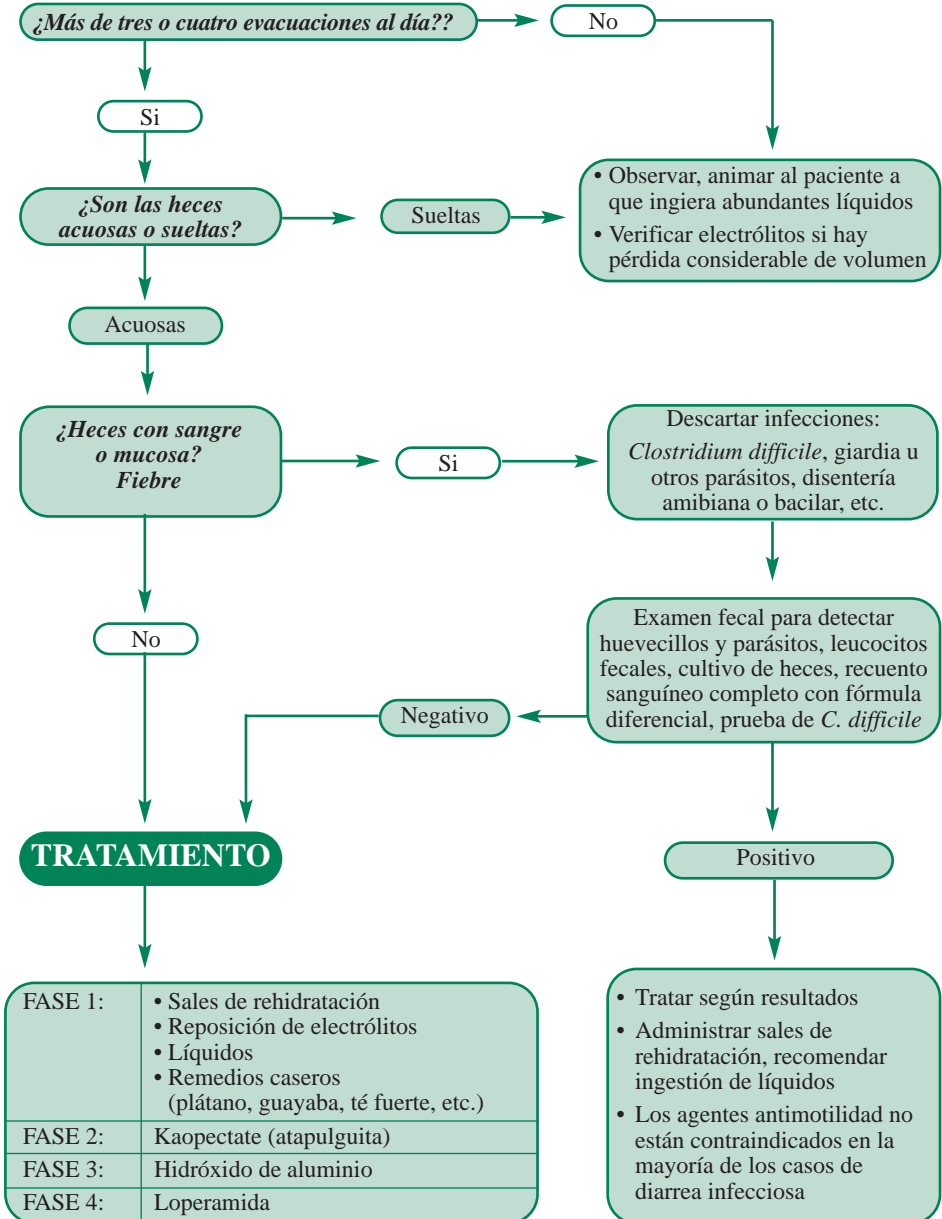
Hay muchos tipos de reacciones negativas, pero es importante poder identificar la anafilaxia sin demora. La respuesta anafiláctica puede ser mortal y aparece a los pocos minutos de haberse administrado el medicamento causante de la reacción. Los síntomas incluyen: dificultad para respirar (a menudo respiración sibilante), choque, prurito, urticaria (con o sin angioedema), náuseas, vómitos, calambres y diarrea. A veces, el paciente también puede presentar fiebre, artralgias (dolor de las articulaciones) y mialgias (dolores musculares).



Tratamiento de la diarrea

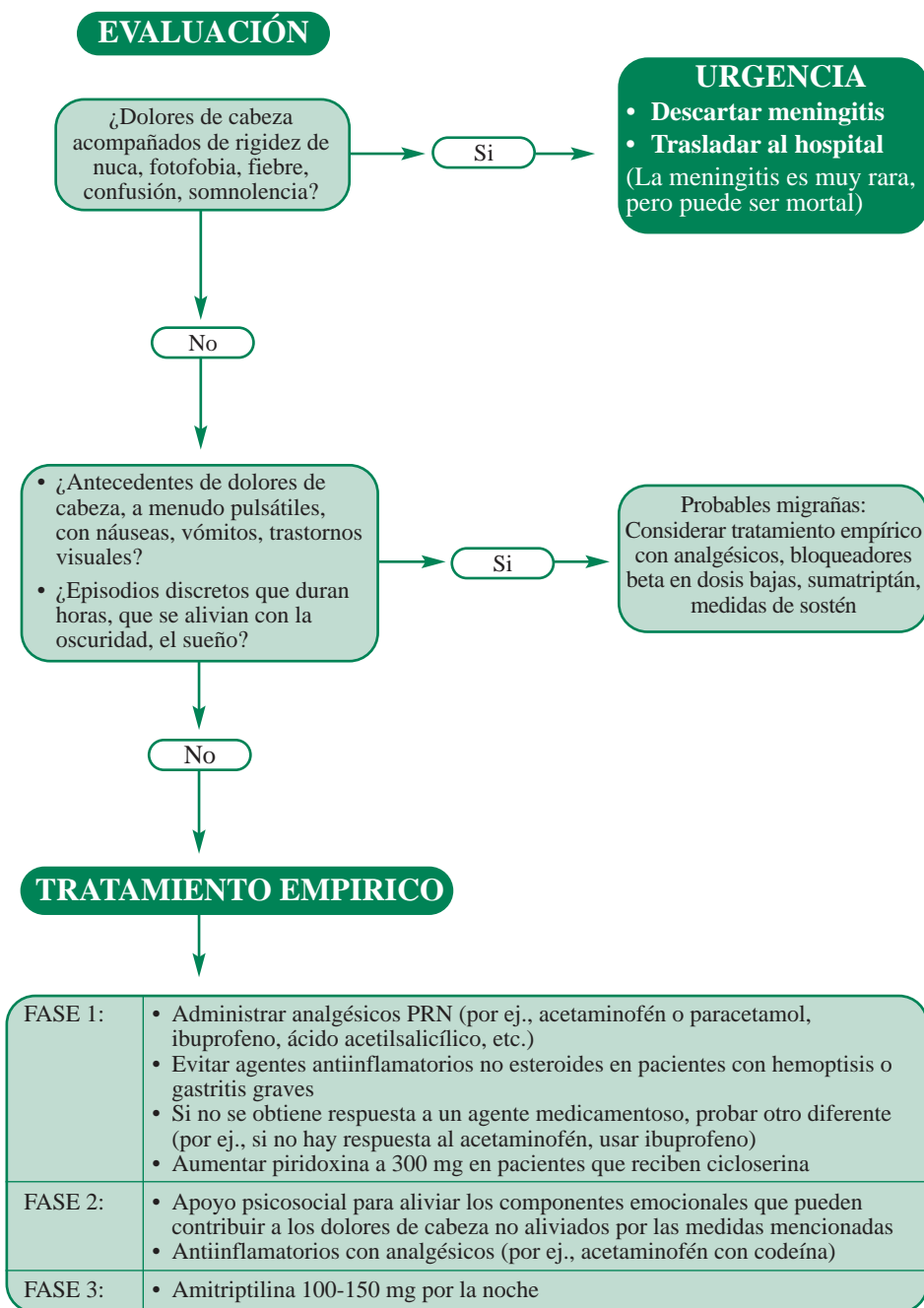
La diarrea se caracteriza por evacuaciones acuosas frecuentes. Puesto que muchos pacientes usan el término diarrea para describir evacuaciones más frecuentes o sueltas que lo normal, es importante determinar si las heces son realmente acuosas y ocurren más de tres o cuatro veces al día. Tanto las heces sueltas como la diarrea son efectos secundarios frecuentes de muchos medicamentos antituberculosos.

EVALUACIÓN



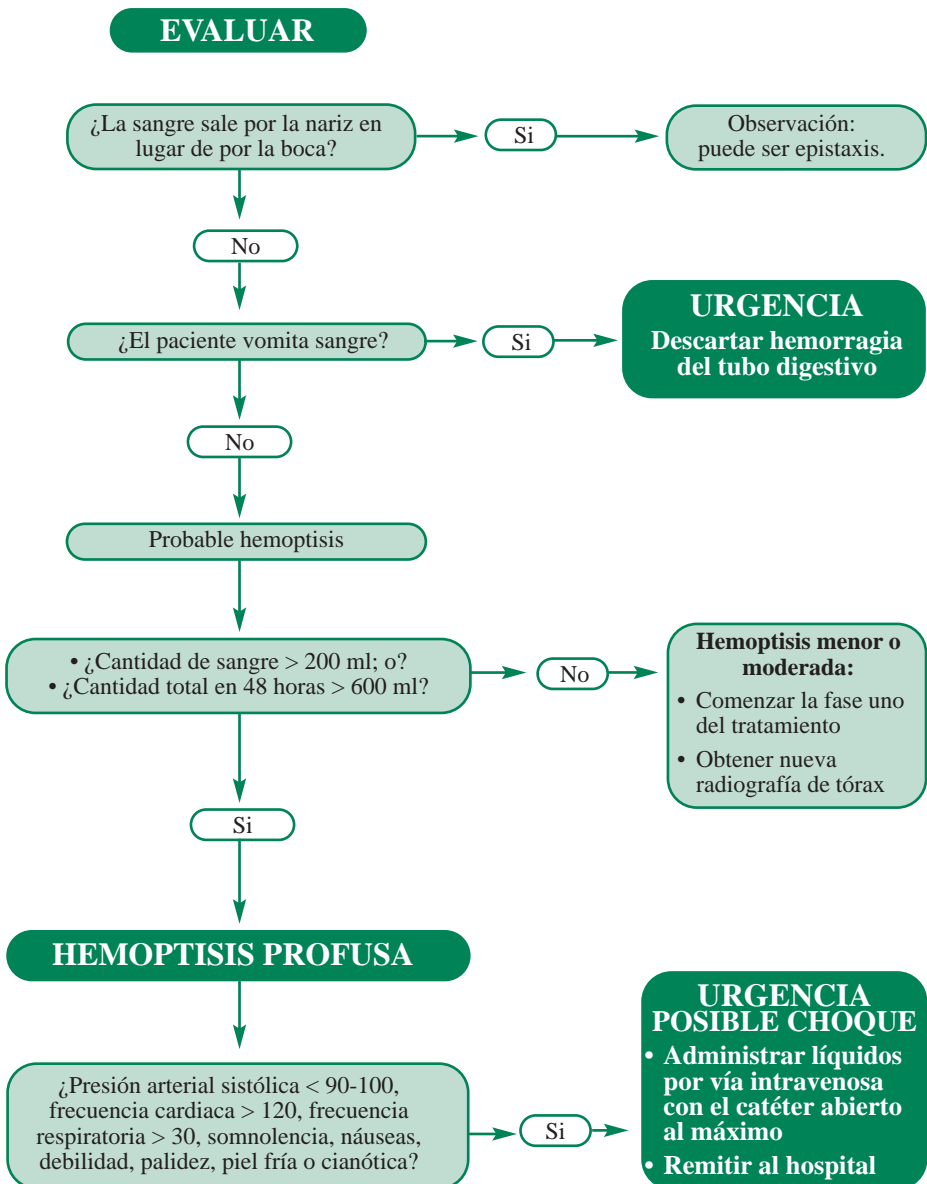
Tratamiento de la cefalea

Si bien las cefaleas por lo general son un efecto secundario del tratamiento antituberculoso, es importante descartar otras causas, entre ellas meningitis, migrañas y cefalea en brotes.



Tratamiento de la hemoptisis: primera parte

La hemoptisis es la expectoración de sangre proveniente de la laringe, la tráquea, los bronquios o los pulmones. Puesto que la hemoptisis puede variar desde un esputo sanguinolento hasta una cantidad importante de sangre, es esencial especificar la cantidad de sangre perdida y la duración de la pérdida. Durante un episodio de hemoptisis, la presión arterial y el frecuencia respiratoria deben medirse y documentarse enseguida. A todos los pacientes con antecedentes de hemoptisis se les debe determinar el grupo sanguíneo al comienzo del tratamiento, puesto que es posible que haga falta una transfusión de sangre.



Tratamiento de la hemoptisis: segunda parte

ANÁLISIS

- Radiografía de tórax
- Hematócrito
- Grupo sanguíneo y pruebas cruzadas
- Si hay fiebre y tos productiva: microscopía y cultivo de frotis de esputo, método de tinción de Gram y cultivo

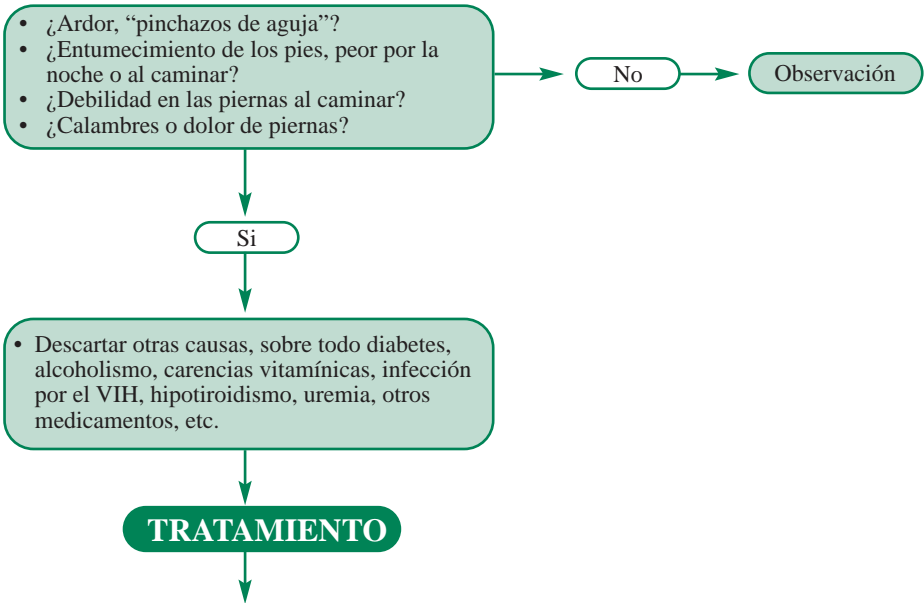
TRATAMIENTO

FASE 1:	<ul style="list-style-type: none"> • Prescribir reposo en cama • Vigilar de cerca al paciente • Evitar ANE y ácido acetilsalicílico • Si hay indicios de sobreinfección respiratoria, iniciar tratamiento con antibiótico
FASE 2:	<p>Para hemoptisis profusa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instalar venoclisis de calibre ancho y administrar 1-2 L de solución salina normal dentro de la primera hora • En adelante, mantener líquido (solución salina normal al 0,9%) • Colocar al paciente de manera que el sitio probable de la hemorragia quede en declive • Administrar oxígeno, si hace falta • Verificar signos vitales con frecuencia
FASE 3:	<p>Si el hematócrito < 30%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfusión de sangre del mismo grupo • Seguir el hematócrito de cerca
FASE 4:	<p>Si se producen episodios recurrentes sin mejoría:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considerar evaluación quirúrgica: bronquiectasias, cavidades o las lesiones numulares pueden ser fuente de hemorragias (por ej., destrucción tuberculosa, erosión de vasos sanguíneos, aspergiloma)

Tratamiento de la neuropatía periférica

El término neuropatía se aplica a un proceso degenerativo, infeccioso o inflamatorio que daña los nervios. El adjetivo “periférica” se refiere a las neuropatías ubicadas fuera del sistema nervioso central. En un paciente que presenta síntomas de neuropatía periférica, es importante considerar causas que no sean los medicamentos antituberculosos (por ej., alcoholismo, diabetes, otros medicamentos, etc.).

EVALUAR

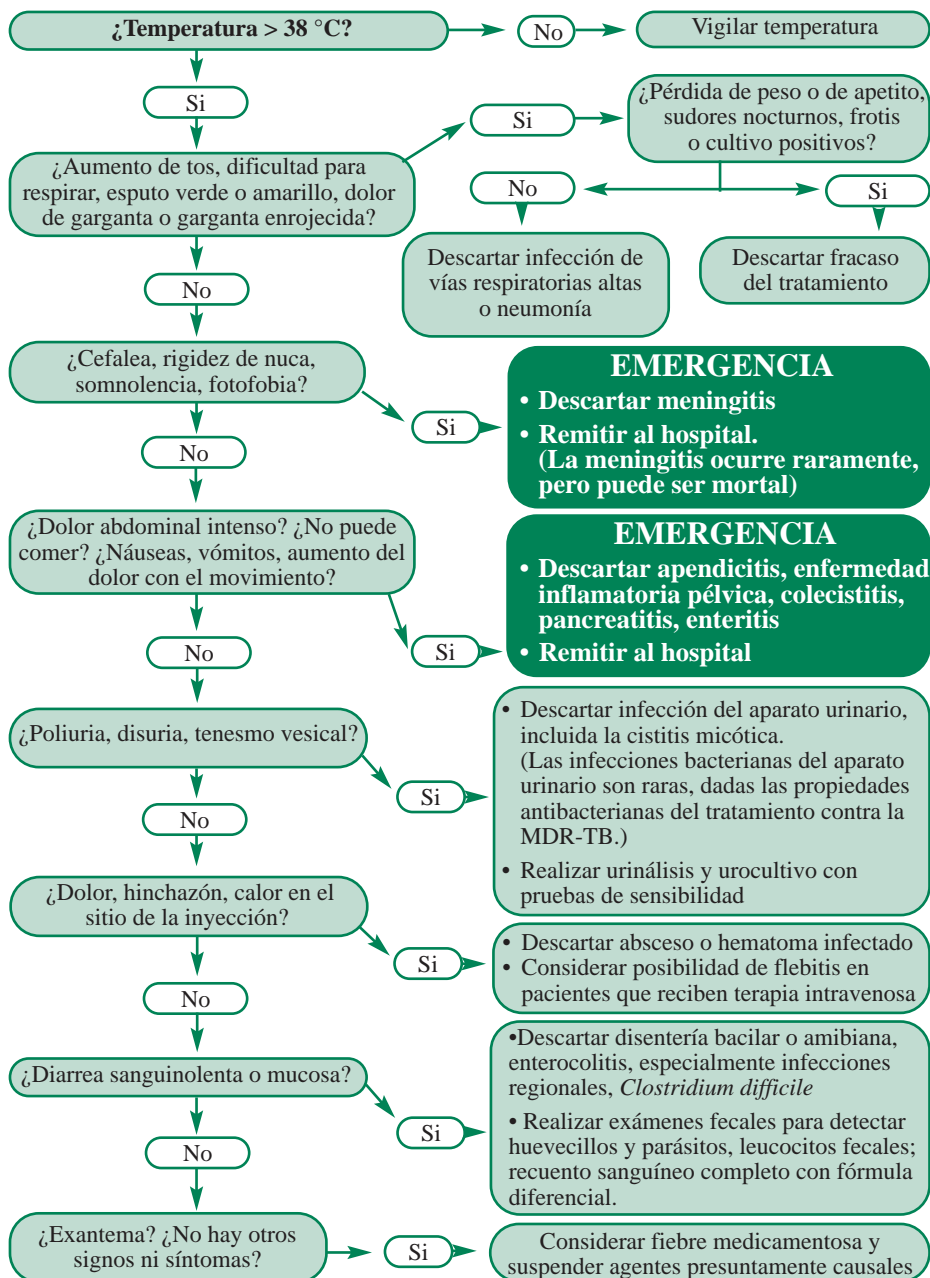


TRATAMIENTO

FASE 1:	Aumentar piridoxina a 300 mg, considerar preparados multivitamínicos
FASE 2:	Reemplazar los medicamentos que con más probabilidad estén causando el problema con medicamentos igualmente eficaces; (H, Km, Amk, Tha y Cs se han asociado con neuropatías)
FASE 3:	Para dolor fuerte: <ul style="list-style-type: none"> • Iniciar dosis baja de antidepresivo tricíclico (por ej., nortriptilina, amitriptilina, desipramina) • Comenzar con 25 mg al acostarse; aumentar 10-25 mg cada tres a siete días hasta 150 mg/día (aunque la mayoría responde a 75 mg/d)
FASE 4:	Si el dolor continúa: <ul style="list-style-type: none"> • Considerar interconsulta neurológica • Si no hay mejoría, reducir la dosis del medicamento causante (por ej., Eth a 750 mg, Cs a 750 mg, Km, Amk, a 750 mg, etc.), luego reanudar la dosis normal una vez controlado el dolor
FASE 5:	Si no hay mejoría: <ul style="list-style-type: none"> • Comenzar gabapentin, 300 mg antes de acostarse; aumentar 600 mg cada tres semanas hasta que se obtenga una respuesta; dosis máxima 1200 mg tres veces al día • Si no hay mejoría, considerar carbamazepina (comenzar con 200 mg dos veces al día; aumentar a 600 mg dos veces al día) • Considerar el uso de fenitofina

Tratamiento de la fiebre: primera parte

La fiebre se define como una elevación de la temperatura corporal que excede la variación normal, aunque las temperaturas dentro de uno o dos grados alrededor de lo normal (37 °C) por lo general no se consideran significativas. Cuando un paciente que recibe tratamiento contra la MDR-TB tiene fiebre, se deben descartar varias causas.



Tratamiento de la fiebre: segunda parte

CAUSA POSIBLE CUADRO CLINICO TRATAMIENTO

INFECCIÓN DE LAS VIAS URINARIAS

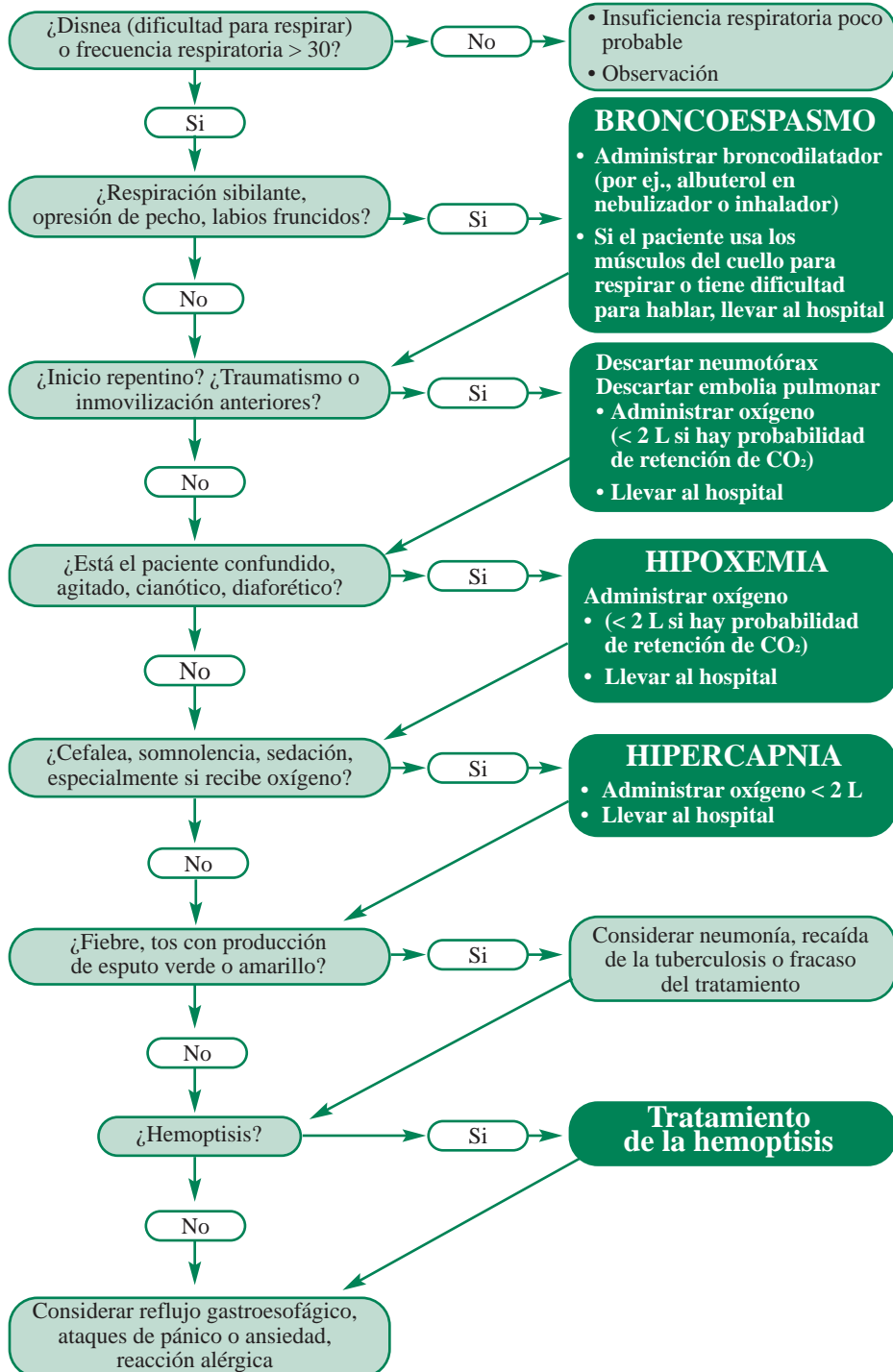
<i>Bacteriana</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos en la orina • Tinción de Gram positiva • Urocultivo positivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratar según las pruebas de sensibilidad
<i>Micótica</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos en la orina • Tinción de Gram positiva • Urocultivo negativo 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratar con fluconazol, 150 mg al día durante cinco días

ABSCESO, HEMATOMA

Sitio de la inyección <ul style="list-style-type: none"> • Dolor • Calor • Hinchazón • Fluctuación 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirar con aguja de calibre 18 o abrir y evacuar • Si hay absceso, tratar con 500 mg de docloxacilina cuatro veces al día (u otro medicamento antiestafilocócico)
--	---

GASTROENTERITIS, ENTEROCOLITIS

Vírica	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea, por lo general sin sangre ni moco • Exámenes fecales negativos 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar sales de rehidratación
Bacteriana, parasitaria	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea, puede ser mucosa o sanguinolenta • Leucocitos fecales positivos • Posible <i>C. difficile</i> si hay leucocitos fecales positivos, recuento elevado de glóbulos blancos, fiebre. Realizar examen de toxina de <i>C. difficile</i>, si se puede 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar sales de rehidratación • Tratar según resultados de exámenes fecales • Si se sospecha o se confirma <i>C. difficile</i>, tratar con metronidazol 500 mg tres veces al día durante diez a quince días



Tratamiento de la insuficiencia respiratoria: segunda parte

ANÁLISIS:

- Radiografía de tórax
- Recuento sanguíneo completo con fórmula diferencial
- Microscopía y cultivo de frotis de esputo, tinción de Gram y cultivo
- Oximetría de pulso, si se puede
- Si hay síntomas graves, análisis de gases en sangre arterial, si se puede

CAUSA POSIBLE	CUADRO CLÍNICO	TRATAMIENTO
<i>Broncoespasmo</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Respiración sibilante, espiración prolongada Puede estar asociada con sobreinfección respiratoria 	Fase 1 <ul style="list-style-type: none"> • Broncodilatadores inhalados • Tratar infección, si se sospecha Fase 2: <ul style="list-style-type: none"> • Administrar esteroides orales o intravenosos Fase 3: <ul style="list-style-type: none"> • Considerar uso a largo plazo de broncodilatador o esteroides inhalados Fase 4: <ul style="list-style-type: none"> • Broncodilatadores nebulizados
<i>Neumotórax</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor agudo, inicio súbito, traumatismo anterior • Radiografía de tórax positiva Puede tener saturación de O₂ y PO₂ reducidas 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar O₂ • Llevar al hospital • Interconsulta con cirugía de tórax
<i>Embolia pulmonar</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Puede tener fiebre, dolor de pecho, taquicardia, ECG positivo, radiografía de tórax positiva, disminución de la saturación de O₂ o baja de la PO₂ • Antecedentes de inmovilización u operación quirúrgica 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar O₂ • Llevar al hospital Realizar estudio de V/Q, si se puede Anticoagulación, si no hay contraindicaciones
<i>Infección respiratoria</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre, tos con producción de flema • Puede tener broncoespasmo • Infiltrado en la radiografía del tórax • Leucocitosis, esputo positivo Tinción de Gram y cultivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratar con antibióticos según los resultados de la tinción de Gram y el cultivo Tratar el broncoespasmo concomitante según sea necesario Administrar O₂ según sea necesario
<i>Recaída de la tuberculosis y fracaso del tratamiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tos con flema, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, reducción del apetito • Radiografía de tórax puede revelar nuevo infiltrado Frotis o cultivo positivos 	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmar frotis o cultivo positivos

Anexo 6

REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES QUE RECIBEN MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS DE SEGUNDA LÍNEA PARA EL TRATAMIENTO DE MDR-TB EN LETONIA (1997)

Medicamento	No. de pacientes	Número de reacciones adversas	Características de las reacciones adversas
Protionamida	106	6	5: náusea, vómitos
Kanamicina	54	5	1: reacción cutánea alérgica
Amikacina	8	1	1: ototoxicidad
Capreomicina	23	4	5: ototoxicidad 2: nefrotoxicidad
Estreptomina	5	1	1: ototoxicidad
Tioacetazona	93	2	1: reacción cutánea tóxica-alérgica 1: reacción alérgica
Ofloxacina	31	0	-
Ciprofloxacina	76	2	1: reacción cutánea alérgica 1: leucopenia
Ácido paraaminosalicílico	43	2	2: dolor o molestia abdominal, diarrea
Cicloserina	53	4	1: suicidio 2: reacción psiconeurótica 1: reacción cutánea alérgica
Pirazinamida	75	1	1: hipersensibilidad
Etambutol	76	0	-

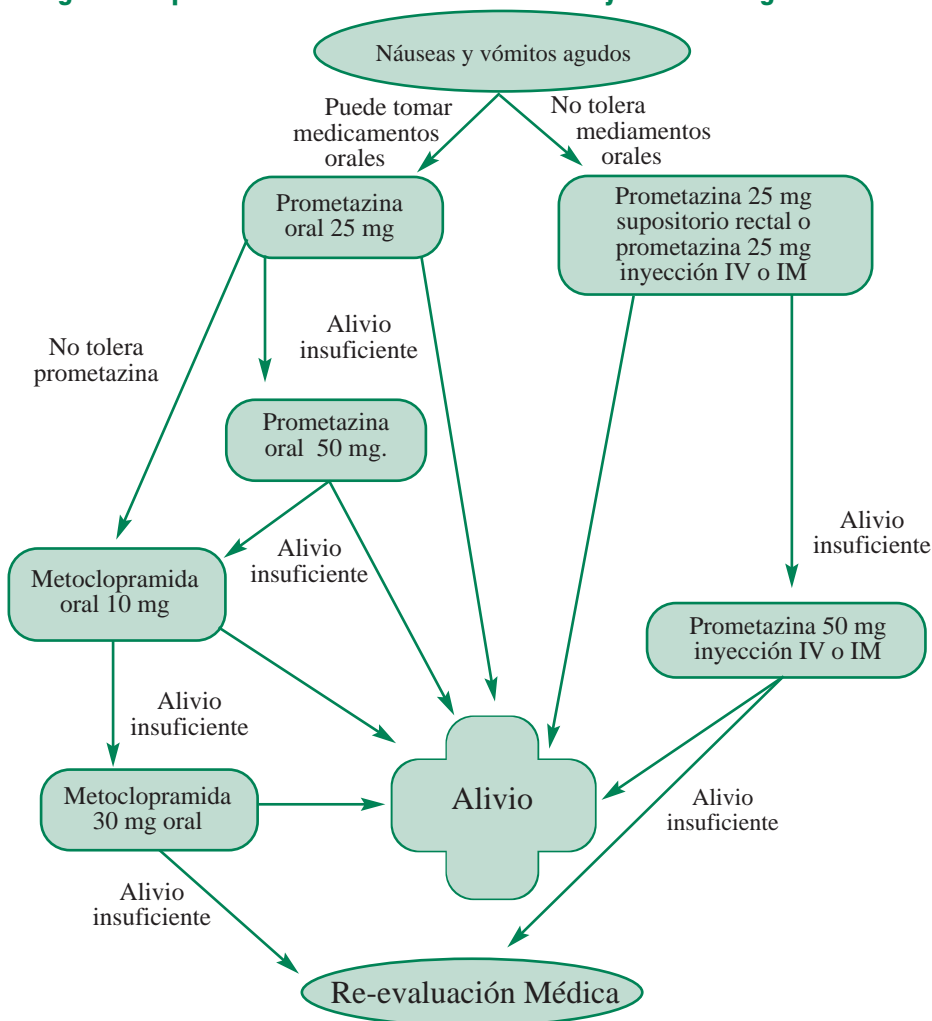


Anexo 7

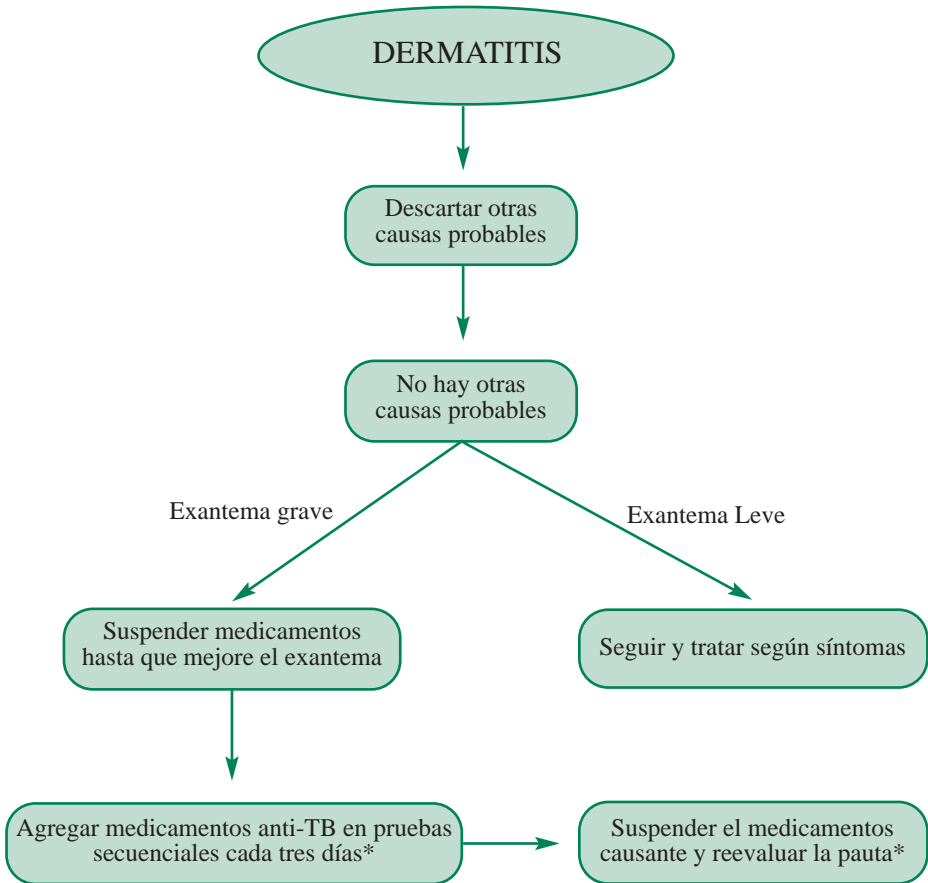
ESTRATEGIA DE MANEJO DE REACCIONES ADVERSAS PROPUESTA POR EL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD PÚBLICA/AUXILIO MÉDICO INTERNACIONAL DE URGENCIA/UNIVERSIDAD DE ALABAMA-BIRMINGHAM, EN TOMSK OBLAST, FEDERACIÓN DE RUSIA

Clave Para Abreviaturas	
IM	intramuscular
IV	intravenoso
PFH	pruebas de función hepática
SRO	sales de rehidratación oral
TSH	hormona estimulante de tiroides

Algoritmo para el tratamiento de náuseas y vómitos agudos



Algoritmo para el tratamiento de la dermatitis

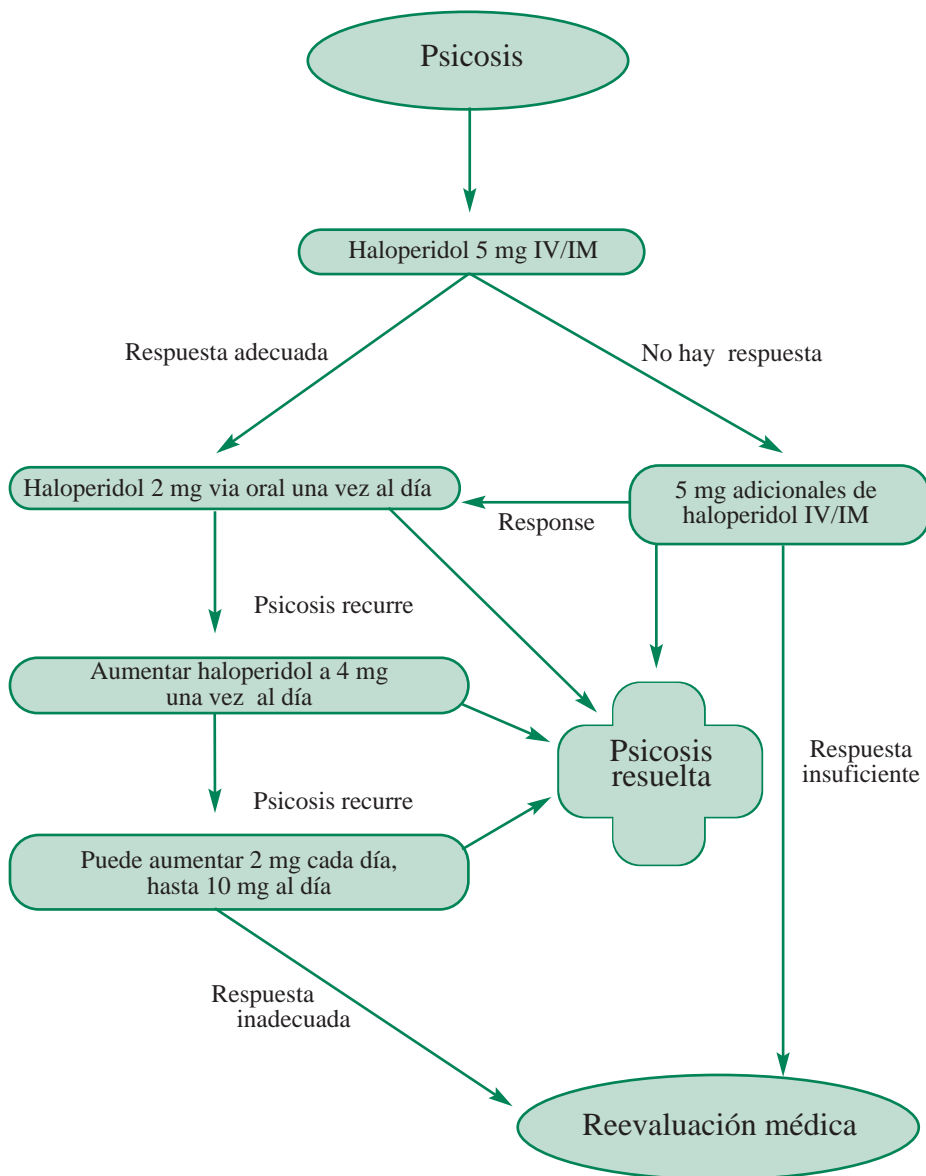


*Reanudar los medicamentos en el siguiente orden (ascendente, según la probabilidad de causar reacción cutánea):

Isoniazida
 Rifampicina
 Pirazinamida
 Etionamida
 Cicloserina
 Etambutol
 PAS
 Estreptomycinina y otros aminoglucósidos

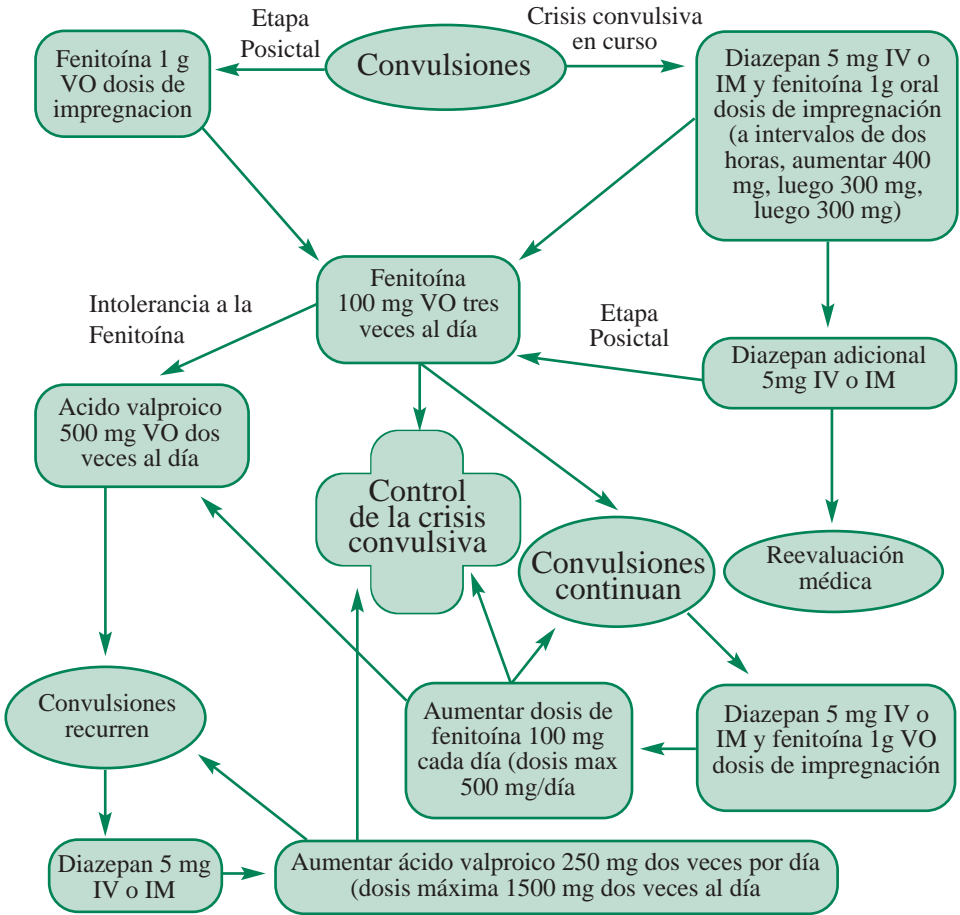
Si se observan reacciones graves, comenzar medicamentos a un décimo de su dosis inicial.

Algoritmo para el tratamiento de la psicosis



- Si el cuadro evoluciona a síndrome neuroléptico, suspender haloperidol inmediatamente.
- Si el cuadro evoluciona a distonía, síntomas de enfermedad de Parkinson o síndrome extrapiramidal.
- El haloperidol tiene efectos anticolinérgicos y antidopaminérgicos

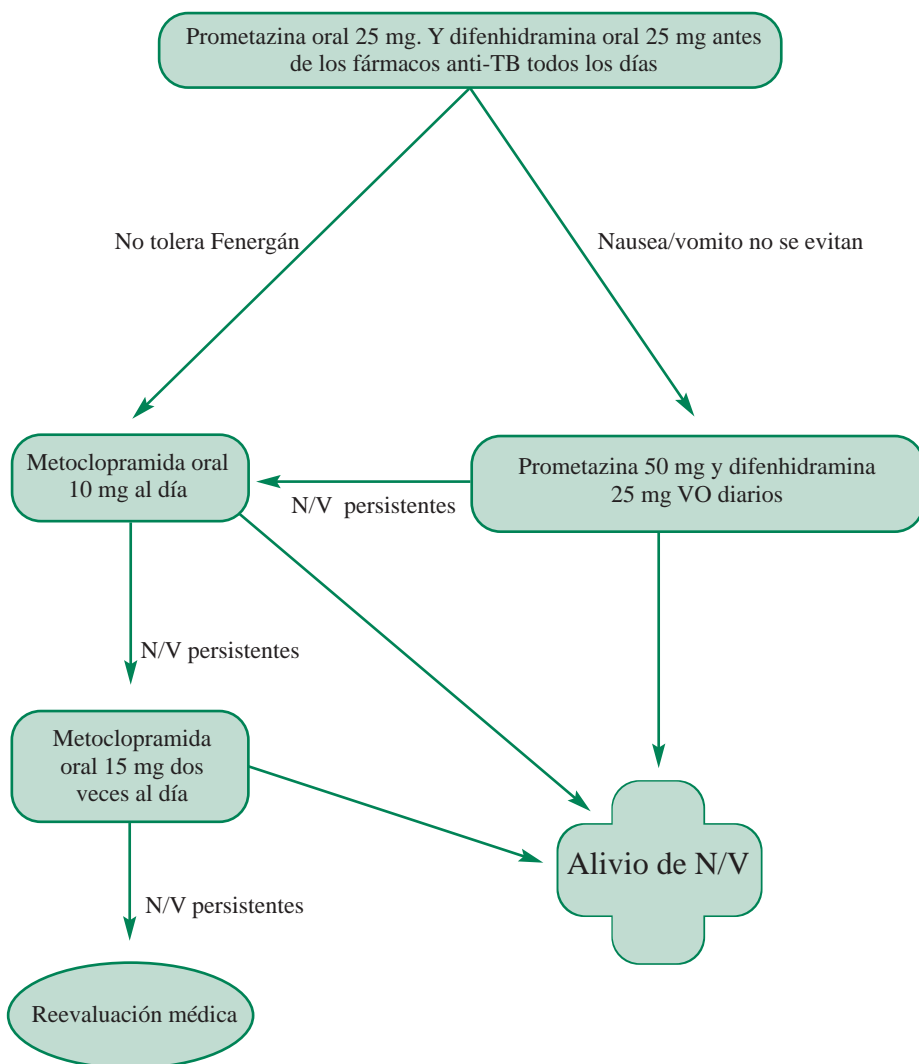
Algoritmo para el tratamiento de convulsiones



Si el paciente presenta crisis convulsivas recurrentes con la dosis máxima de fenitoína o de ácido valproico, agregar otro agente, gabapentina, si se puede.

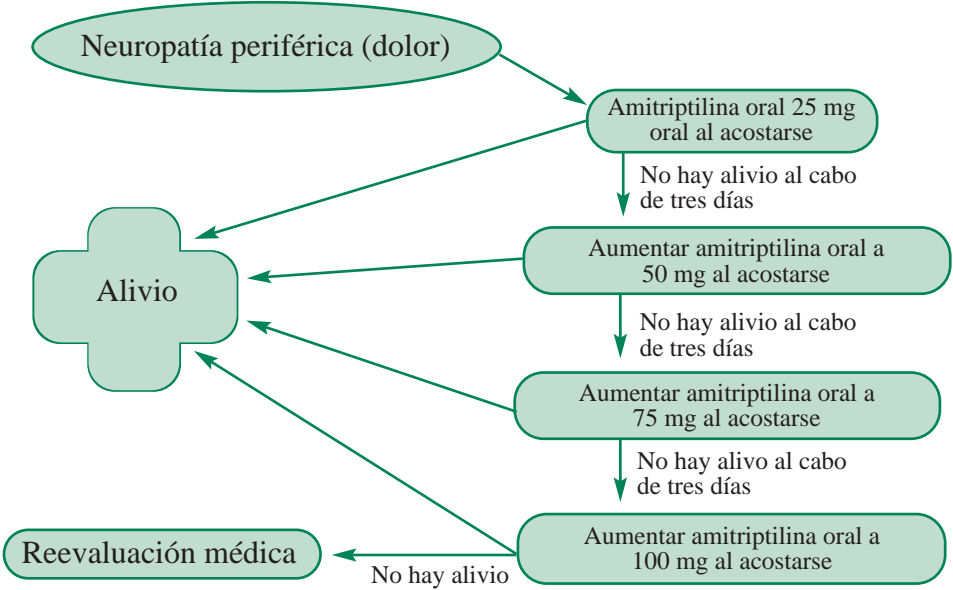
- Si el paciente demuestra intolerancia tanto a la fenitoína como al ácido valproico, se necesitará una Reevaluación médica.
- Los posibles efectos secundarios de la fenitoína son: alteraciones de la conciencia, ataxia, trastornos del habla, hiperplasia gingival, nistagmo, hepatitis y exantema.
- Los posibles efectos secundarios del ácido valproico son: sedación, nistagmo, malestar digestivo, trombocitopenia y hepatitis.
- Todos los pacientes deberán tomar un complejo de vitamina B además de folato, para reducir el peligro de convulsiones.
- Si las convulsiones recurrentes con cicloserina, la dosis diaria de cicloserina debe reducirse en 250 mg.
- Si las crisis convulsivas no se controlan con las medidas mencionadas, se puede usar fenobarbital.

Algoritmo para la prevención de náuseas y vómitos (N/V)



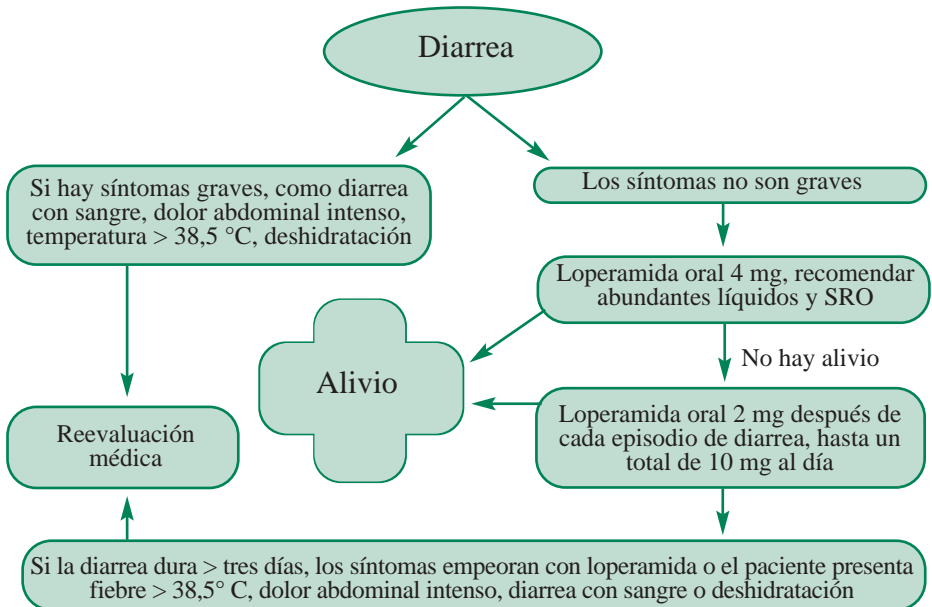
- Se administrarán antieméticos treinta minutos antes de todo medicamento oral en el curso del día, ya sea una, dos, tres o cuatro veces al día.
- La metoclopramida es un antidopaminérgico y puede causar síntomas de Parkinson y discinesia. Si se producen estos síntomas, administrar 25 mg de difenhidramina con cada dosis de metoclopramida.
- La prometazina tiene efectos anticolinérgicos y puede causar sequedad de la boca y retención de orina. En las personas mayores puede empeorar la demencia.

Algoritmo para el tratamiento de la neuropatía periférica

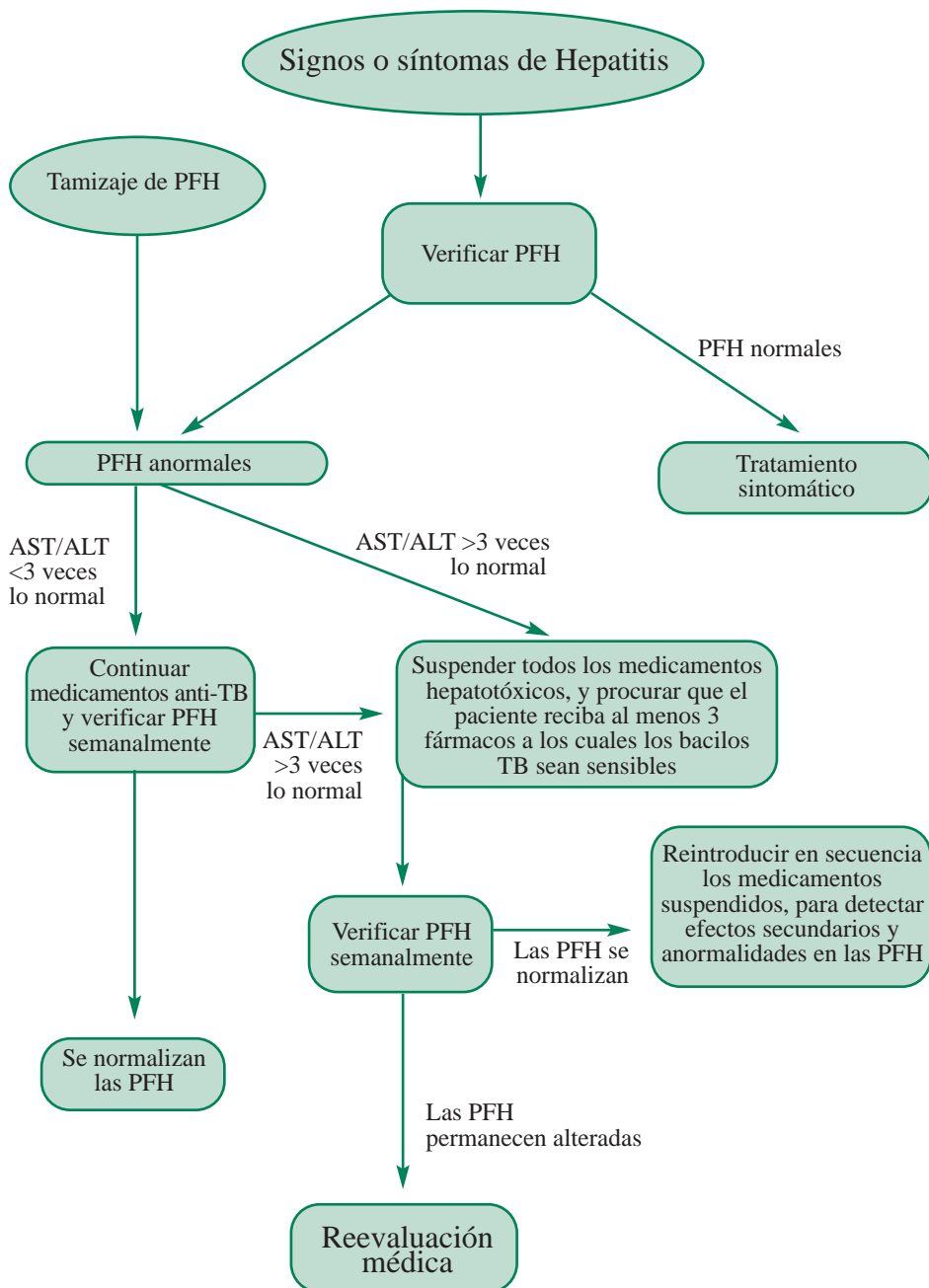


- Si el paciente tiene debilidad, incontinencia, pérdida de reflejos o trastornos de la marcha, se necesita una evaluación médica más extensa.
- Todos los pacientes deberán tomar un complejo de vitamina B además de piridoxina y ácido fólico para reducir el peligro de neuropatía.

Algoritmo para el tratamiento de la diarrea

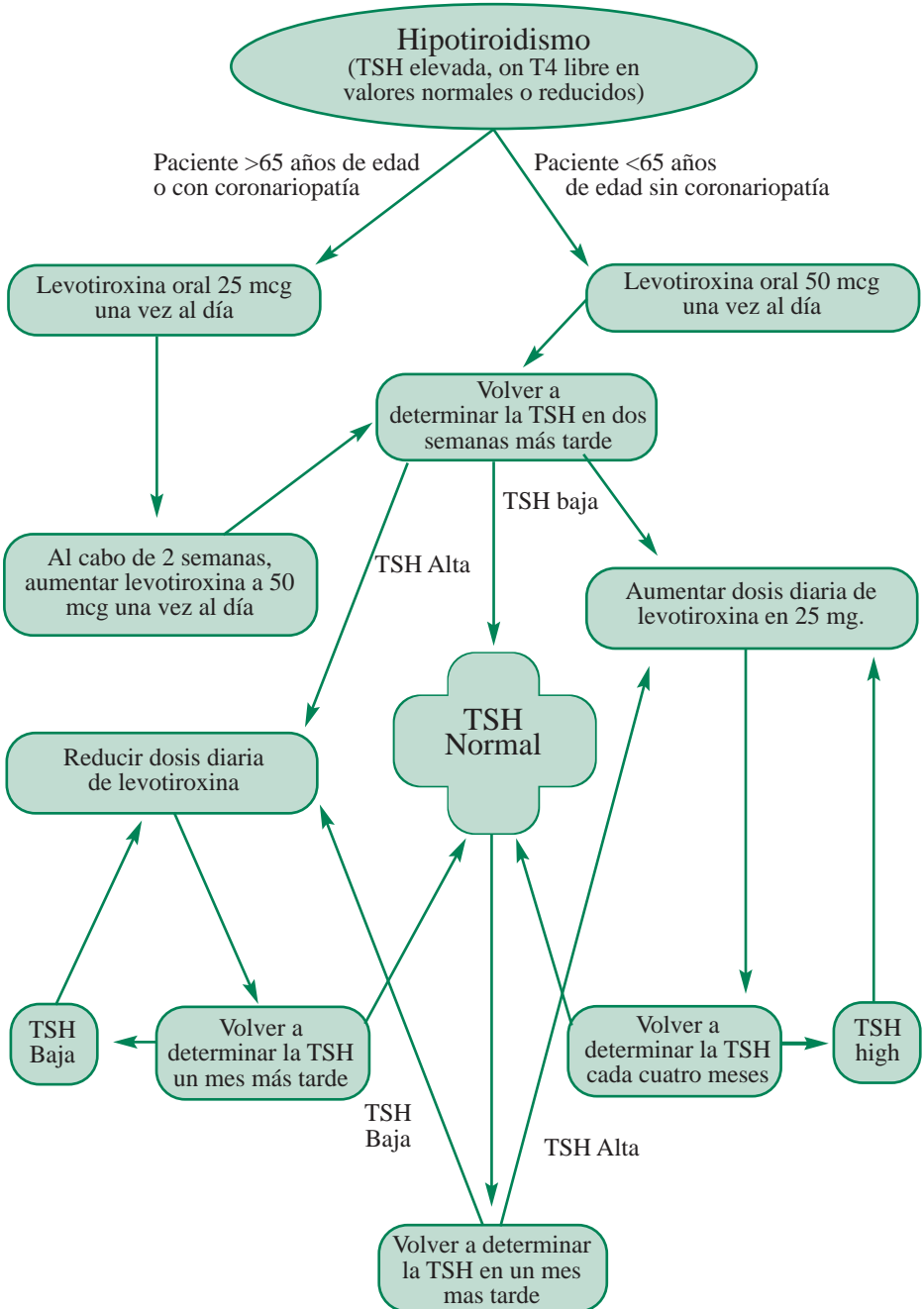


Algoritmo para el tratamiento de la hepatitis



- Los medicamentos con hepatotoxicidad potencial son la isoniazida, la rifampicina, la etionamida y la pirazinamida

Tratamiento del hipotiroidismo



No administrar levotiroxina al mismo tiempo que antiácidos o fenitoína, puesto que estos obstaculizan la absorción por el tubo digestivo

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR AL MÍNIMO LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO Y LA DESERCIÓN PROPUESTAS POR LOS CENTROS PARA EL CONTROL Y LA PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES EN IVANOVO OBLAST, FEDERACIÓN DE RUSIA

Quejas de los pacientes	Medidas para atender las quejas
Hacinamiento en el pabellón	Número limitado de camas; trasladar pacientes confiables a tratamiento externo lo antes posible, organizar actividades fuera del pabellón.
Comida mala e insuficiente	Fondos adicionales para mejorar el sabor, la cantidad y la calidad nutricional de los alimentos
Soledad/nostalgia del hogar y la familia	Permitir salidas los fines de semana, permitir visitas familiares (con cubrebocas); proveer actividades estructuradas para promover la camaradería entre los pacientes
Aburrimiento	Actividades estructuradas para los pacientes; acceso a libros, eventos deportivos en videocinta, espectáculos y películas; oportunidades educativas y de capacitación vocacional; ejercicios y deportes
Depresión	Evaluar síntomas depresivos con inventario normalizado de depresión; tratar con fármacos antidepresores; ofrecer psicoterapia de grupo
Desesperanza o pesimismo	Ofrecer esperanza mediante el uso de medicamentos de segunda línea, incentivos y premios por hitos definidos en el tratamiento; ofrecer capacitación vocacional.
Falta de medicamentos para reducir las reacciones secundarias de los fármacos antituberculosos	Proporcionar medicamentos para tratar las reacciones secundarias sintomáticas a los medicamentos antituberculosos: 1) digestivas: antagonistas H2 de la histamina, antiácidos, loperamida, reglan; 2) del sistema nervioso central o psiquiátricas: antidepresores, ansiolíticos, sedantes; 3) hipotiroidismo: hormonoterapia de restitución; hiperuricemia: diuréticos alopurinol; 4) mialgias o artralgias: analgésicos, ANE
Falta de entendimiento de lo que es la tuberculosis y los riesgos del contacto cercano con personas no infectadas	Proporcionar suficientes materiales y programas educativos
Presencia cuando mueren otros pacientes	Atención en hospicios, permitir que los pacientes terminales mueran en su casa

Quejas de los pacientes	Medidas para atender las quejas
Alcoholismo	Colaborar para elaborar y evaluar intervenciones; incluir a un narcólogo; prevenir o tratar síndrome de abstinencia, ansiedad, deseo de beber con dosis decrecientes de clordiazepóxido, naltrexona, acamprosat; considerar disulfiram; formar grupo local de apoyo; aconsejar a los pacientes que limiten el consumo de alcohol
Narcodependencia	Incluir a un narcólogo; prevenir o tratar síndrome de abstinencia; clonidina, naltrexona
Sistema de incentivos c ontraproducente	Ofrecer incentivos y premios por finalizar el tratamiento; proveer capacitación vocacional apropiada; considerar oportunidades de trabajo como trabajadores de extensión en programas contra la tuberculosis ; establecer un refugio para personas sin techo

Anexo 9

CONJUNTO NORMALIZADO DE RECOPIACIÓN DE DATOS

Este anexo *no debe considerarse ejemplo de un formulario normalizado para la recopilación de datos*, sino del conjunto *mínimo* de datos que se deben incluir en un formulario normalizado.

DATOS DEMOGRÁFICOS Y SOCIALES (DATOS DE REGISTRO)

Se recomienda que los datos se registren con el siguiente formato: mm/dd/aaaa. Si no se tiene el dd, usar mm/aaaa.

No.	Variable	Comentarios, explicación o ejemplos
1	¿Dónde vive el paciente? ¿Subunidad política de primer nivel? ¿Subunidad política de segundo nivel? ciudad, pueblo o aldea?	<u>Ejemplos</u> Rusia: oblast y (ciudad o raion) Repúblicas bálticas: ciudad, raion o distrito
2	Fecha de nacimiento	
3	País de nacimiento	Mencionar nombre del país
4	Sexo	M o F
5	¿Cuántos niños viven con	Hijos propios el paciente? Anotar cero si no viven niños con el paciente
6	Número de personas en el hogar	Número total de personas que viven en el hogar del paciente al momento del tratamiento
7	Sin techo (Sí/No)	Definición de persona sin techo: duerme al aire libre, en espacios públicos o en un refugio
8	Encarcelamiento	<u>Categorías sugeridas:</u> i. Nunca encarcelado ii. Actualmente encarcelado iii. Antecedentes de encarcelamiento iv. Si la respuesta es Sí a ii o iii, • número de instituciones en las cuales residió el paciente • nombre de las instituciones (si es posible) • duración de la estadía (en meses) en cada institución

ANTECEDENTES MÉDICOS

No.	Variable	Comentarios, explicación o ejemplos
9	Tuberculosis anterior	<p><u>Variables sugeridas</u></p> <ol style="list-style-type: none"> i. Número de pautas de tratamiento recibidas ii. Fecha del diagnóstico de cada tratamiento iii. Para cada tratamiento, si estuvo confirmado por microbiología o no iv. Resultados de sensibilidad a medicamentos (y fecha) de cada tratamiento v. Localización de la enfermedad para cada tratamiento <ol style="list-style-type: none"> 1) Pulmonar (con descripción) 2) Extrapulmonar (con descripción) vi. Radiografía de tórax para cada tratamiento <ol style="list-style-type: none"> 1) Cavitaria frente a no cavitaria 2) Extensión de la afección parenquimatosa vii. Fecha en que comenzó cada tratamiento y lugar donde fue tratado viii. Estado de cada tratamiento (terminado, interrupción, deserción, fracaso, nunca tratado); si desertó o hubo interrupción, incluir la duración ix. Indicar si cada tratamiento se realizó o no bajo observación directa (Sí/No) x. Pauta medicamentosa de cada tratamiento <ol style="list-style-type: none"> 1) Medicamentos usados 2) Frecuencia de uso (diario o intermitente) 3) Duración del uso (en meses) 4) Dosis (mg)
10	Uso de sustancia adictiva (Sí/No)	Si la respuesta es sí, inyectable o no inyectable
11	Infección por el VIH	Positivo, negativo, o dato no disponible
12	Otras afecciones graves	<p><u>Ejemplos que influyen en el manejo del caso:</u></p> <p>hepatitis o cirrosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • oído o vista disminuidos • enfermedad psiquiátrica u otra enfermedad del sistema nervioso central • úlcera péptica o pancreatitis crónica • insuficiencia renal • insuficiencia tiroidea • diabetes

EPISODIO ACTUAL DE TUBERCULOSIS

No	variable	Comentarios, explicación o ejemplos
13	Fecha de comienzo de los síntomas	
14	Fecha del diagnóstico	
15	Fecha de comienzo del tratamiento	
16	Microscopía	<u>VARIABLES SUGERIDAS</u> i. Tipo de muestra (esputo u otro fluido o tejido corporal) ii. No. de muestras examinadas iii. Resultado de cada muestra (del más antiguo al más reciente), expresado como 0, 1+, 2+, 3+ iv. Fecha
17	Cultivo	<u>VARIABLES SUGERIDAS</u> i. Fechas de recogida ii. Fechas de comunicación de resultados iii. Tipo de muestra iv. No. de muestras cultivadas v. Resultado
18	Prueba de sensibilidad a medicamentos	<u>VARIABLES SUGERIDAS</u> i. Fechas de recogida ii. Fechas de comunicación de resultados iii. Resultado iv. Control de calidad del laboratorio (Sí/No)
19a	Localización de la enfermedad	<u>VARIABLES SUGERIDAS</u> i. Pulmonar ii. Extrapulmonar Si se identifica pulmonar, seguir con 19b; de lo contrario, pasar a 20
19b	Radiografía de tórax	<u>VARIABLES SUGERIDAS</u> i. Cavitaria frente a no cavitaria ii. Extensión de la afección parenquimatosa
20	Nuevo o retratamiento	Si es retratamiento, identificar si es <i>interrupción, recaída o fracaso del tratamiento</i>
21	Pauta terapéutica inicial	<u>VARIABLES SUGERIDAS</u> i. Fármacos usados ii. Frecuencia de uso (diaria o intermitente) iii. Duración del uso (en meses) iv. Dosis (mg)
22	Peso (kg) y estatura (cm)	Calcular índice de masa corporal con datos de peso y estatura

VIGILANCIA

No.	Variable	Comentarios, explicación o ejemplos
23	Frotis de esputo (baciloscopia)	Variables sugeridas i. Fecha ii. Resultado • Intervalo preferido: 2, 3, 4, 5, 6 meses y luego cada tres meses hasta finalizar el tratamiento Nota: “conversión” no implica “curación”
24	Cultivo	Igual que en 23
25	Prueba de sensibilidad a medicamentos	cada tres meses hasta que el cultivo se convierta de positivo a negativo
26	Radiografía de tórax	Variables sugeridas i. Cavitaria frente a no cavitaria • Intervalo preferido: 3, 6, 12, 18, 24 meses (es decir, duración del tratamiento)
27	Peso	3, 6, 12, 18, 24 meses (por ej., duración del tratamiento)
28	Cambios en la pauta medicamentosa	<u>Variables sugeridas</u> i. Fecha ii. Medicamento suspendido (si lo hay) iii. Nuevo medicamento agregado (si lo hay) iv. Dosis cambiada (si la hay) v. Si hay cambio en iv, registrar cambios de dosis
29	Desempeño de DOT	Número de dosis directamente observadas / número total de dosis
30	Reacción adversa	<u>Variables sugeridas</u> i. Medicamento presuntamente causales ii. Fecha de comienzo de las reacciones iii. Descripción de las reacciones • Clasificar reacciones de la siguiente manera: a) Efectos secundarios menores b) Reacciones tóxicas c) Reacciones de hipersensibilidad d) Reacciones idiosincráticas e) Reacciones no clasificadas en ninguna de estas categorías
31	Interrupciones del tratamiento (si las hubo)	<u>Variables sugeridas</u> i. Fuente (médico o paciente) ii. Fecha de interrupción del tratamiento iii. Duración de la interrupción

RESULTADOS

No.	Variable	Comentarios, explicación o ejemplos
32	Resultado	<p>Categorías (estándar OMS/IUATLD)</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Tratamiento finalizado y fecha ii. Curación y fecha iii. Fallecimiento y fecha iv. Abandono y fecha (fecha de último contacto con los servicios de salud) v. Fracaso y fecha vi. Transferencia y fecha
33	Resultados provisionales	<p>Evalutados a los 6, 12, 18 y 24 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Condición vital (vivo o muerto) ii. Estado del tratamiento (abandonó, continúa o transferencia) iii. Resultado de baciloscopia iv. Resultado de cultivo



MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS DE SEGUNDA LÍNEA INCLUIDOS COMO AGENTES ANTIINFECCIOSOS DE RESERVA EN LA LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (REVISADA EN 1999)

Fármaco (clase)	Presentación
Amikacina (aminoglucósido)	polvo para inyección: 1000 mg/ampolla
Capreomicina	polvo para inyección: 1000 mg/ampolla
Ciprofloxacina (fluoroquinolona)	comprimido: 250 mg o 500 mg
Cicloserina	comprimido: 250 mg
Etionamida (tioamida)	comprimido: 125 mg o 250 mg
Kanamicina (aminoglucósido)	polvo para inyección: 1000 mg/ampolla
Levofloxacina (fluoroquinolona)	comprimido: 250 mg o 500 mg
Ofloxacina (fluoroquinolona)	comprimido: 250 mg o 400 mg
Ácido paraaminosalicílico (PAS)	comprimido: 500 mg gránulos: sobrecitos de 4 g
Protionamida (tioamida)	comprimido: 125 mg o 250 mg



LECTURAS SUPLEMENTARIAS RECOMENDADAS

Se recomienda encarecidamente que se lean y se consulten los siguientes documentos juntamente con estas Normas:

WHO. *Basis for the Development of an Evidence-based Case-management Strategy for FRM-TB within the WHO's DOTS Strategy*. Ginebra, 1999. WHO/CDS/CPC/TB/99.260.

WHO. *Guidelines for Drug-susceptibility Testing for Second-line Anti-tuberculosis Drugs for DOTS-Plus*. Ginebra, 2001.

WHO. *Guidelines for the Management of Drug-resistant Tuberculosis*. Ginebra, 1996. WHO/TB/96.210.

WHO. *Instructions for Applying to the Green Light Committee for Access to Second-line Anti-tuberculosis Drugs*. Ginebra, WHO/CDS/TB/2001.286.

WHO. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes*. Ginebra, 1997. WHO/TB/97.220.

WHO/IUATLD. *Guidelines for Surveillance of Drug-resistant Tuberculosis*. Ginebra, 1997. WHO/TB/96.216.

Se sugieren las siguientes lecturas adicionales:

Abate G, Miörner H, Ahmed O, et. al. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from re-treatment cases of pulmonary tuberculosis in Ethiopia: susceptibility to first-line and alternative drugs. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(7):580-4.

Bastian I, Portaels F. *Multidrug-resistant tuberculosis*. Dordrecht: Kluwer, 2000.

Bastian I, Rigouts L, Van Deun A, et. al. Directly observed treatment, short-course strategy and multidrug-resistant tuberculosis: are any modifications required? *Bull of World Health Organ* 2000; 78(2): 238-251.

Bifani PJ, Plikaytis BB, Kapur V, et. al. Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clone family. *JAMA* 1996; 275(6):452-7.

Chaulk CP, Chaisson RE, Lewis JN, et. al. Treating multidrug-resistant tuberculosis: compliance and side effects. *JAMA* 1994; 271(2):103-5.

Codina G, Vidal R, Martin-Casabona N, et. al. Multidrug-resistant tuberculosis caused by 'W'-related strains in three immunocompetent foreign-born patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(1):82-4.

LECTURAS SUPLEMENTARIAS RECOMENDADAS

- Coninx R, Mathieu C, Debacker M, et. al. First-line tuberculosis therapy and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in prisons. *Lancet* 1999; 353:969-73.
- Dye C, Garnett GP, Sleeman K, et. al. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet* 1998; 352:1886-1891.
- Espinal MA, Dye C, Raviglione MC, et. al. Rational 'DOTS Plus' for the control of FRM-TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(7):561-3.
- Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, et. al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis. *JAMA* 2000; 283(19):2537-2545.
- Farmer PE, Furin JJ, Bayona J et. al. Management of FRM-TB in resource-poor countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(8):643-5.
- Farmer PE, Furin JJ, Shin SS. Managing multidrug-resistant tuberculosis. *J Respir Dis* 2000; 21(1):53-6.
- Farmer PE and Kim JY. Community based approaches to the control of multi-drug-resistant tuberculosis. *BMJ* 1998; 371:671-674.
- Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, et. al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis— epidemiology and clinical outcomes. *JAMA* 1996; 276(15):1229-35.
- Furin JJ, Mitnick DC, Becerra M, et. al. Absence of serious adverse reactions in a cohort of Peruvian patients receiving community-based treatment for multi-drug resistant tuberculosis (FRM-TB). *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(9 S1): S81.
- Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et. al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993; 328(8):527-32.
- Heifets LB, Cangelosi GA. Drug-susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*: a neglected problem at the turn of the century. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(7):564-81.
- Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329(11):784-91.
- Kimerling ME, Kluge H, Vezhnina N, et. al. Inadequacy of the current WHO re-treatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and FRM-TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(5):451-3.
- Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(3):423-30.

LECTURAS SUPLEMENTARIAS RECOMENDADAS

Park MM, Davis AL, Schluger NW, et. al. Outcome of FRM-TB patients, 1983-1993. Prolonged survival with appropriate therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1):317-24.

Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, et. al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998; 338(23):1641-9.

Program in Infectious Disease and Social Change/Open Society Institute. *The Global Impact of Drug Resistant Tuberculosis*. Boston, MA: Harvard Medical School, 1999.

Salomon N, Perlman DC, Friedman P, et. al. Predictors and outcome of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21(5):1245-52.

Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, et. al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 333(14):907-11.

Turett GS, Telzak EE, Torian LV, et. al. Improved outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21(5):1238-44.

WHO. *Coordination of DOTS-Plus Pilot Projects for the Management of FRM-TB*. Ginebra, 1999. WHO/CDS/CPC/TB/99.262.

WHO. *Global tuberculosis control: WHO Report 2000*. Ginebra, 2000. WHO/CDS/TB/2000.275.

WHO. *Procurement of Second-Line Anti-tuberculosis Drugs for DOTS-Plus Pilot Projects*. Ginebra, 2000. WHO/CDS/CPC/TB/2000.276.

WHO/IUATLD. *Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. 1st Report*. Ginebra, 1997. WHO/TB/97.229.

WHO/IUATLD. *Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. 2nd Report*. Ginebra, 2000. WHO/CDS/TB/2000.278.

© Organización Mundial de la Salud, 2002

El presente documento no es una publicación formal de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y todos los derechos están reservados por la Organización. El documento puede no obstante ser citado, resumido, reproducido o traducido libremente en cualquier otra lengua, pero no venderse con propósitos comerciales.

Las opiniones expresadas competen exclusivamente a los autores mencionados.

Printed in Italy
Design and printing: Jotto Associati s.a.s. - Biella - Italy

