

TRATAMIENTOS de la TUBERCULOSIS CON RESISTENCIA A FÁRMACOS.

PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS- CHLA-EP

(octubre 2020)

1) MARCO TEÓRICO DE TRATAMIENTOS de TB DR

En los últimos años se han introducido cambios sucesivos en el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente (TB DR), producto de la nueva evidencia científica surgida sobre el tema y que ha dado lugar a nuevas recomendaciones por parte de diferentes organizaciones (OMS, La Unión, ATS, IDSA, etc) así como a publicaciones de expertos.

Desde el Programa Nacional de Tuberculosis (PNT) y el Comité de Farmacorresistencia (CFR)* se ha decidido elaborar nuevas pautas de tratamiento de la TB DR que toman en cuenta las recomendaciones referidas así como el aporte de diferentes colegas que han participado en instancias formativas sobre el tema (cursos de La Unión).

Se ha contemplado además, la factibilidad de implementación de dichas pautas en base a las posibilidades de seguimiento adecuado de los pacientes a nivel de los Centros Periféricos (CP) de la CHLA-EP y de los prestadores de salud.

Los fármacos que incluyen los nuevos esquemas han sido adquiridos en su totalidad por la UdeF del Laboratorio Calmette que en conjunto con el PNT realiza una farmacovigilancia activa de los mismos.

De igual forma, el LNR cuenta actualmente con las pruebas de sensibilidad a drogas (PSD) de primera y segunda línea por métodos fenotípicos y/o moleculares, lo cual es esencial al indicar un esquema de tratamiento.¹

*En el año 2019 se conforma el Comité de Farmacorresistencia (CFR) con la integración de la Jefatura del PNT, el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR), la Unidad de Fármacos (UdeF) y Médicos Supervisores, siendo los nombramientos de los integrantes posteriormente avalados por la Comisión Honoraria. Los objetivos del CFR son analizar los casos de TB DR, elaborar los esquemas de tratamiento y actualizar el tema en sus diferentes aspectos

2) TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A ISONIACIDA

En el año 2018 la OMS realiza recomendaciones para el tratamiento de la TB con resistencia a la Isoniacida (H), agregando levofloxacina (Lfx) al esquema previo constituido por rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E)¹.

Este cambio se realiza en base a los resultados de estudios que mostraban una mayor tasa de éxito de tratamiento así como un menor porcentaje de recaídas y de amplificación de la resistencia (rifampicina) y por lo tanto de evolución a una TB MDR².

Las “Las Directrices Unificadas de la OMS sobre el Tratamiento de la Tuberculosis Farmacorresistente” en 2019 y las “Guías Consolidadas sobre Tratamiento para TB con Resistencia a Fármacos” de junio de 2020 recomiendan el mismo esquema, señalando que la Lfx debe ser administrada por 6 meses y contando con un resultado reciente de un test diagnóstico que descarte resistencia a R³.

Esquema de tratamiento para TB Resistente a H.

-RZE(H)Lfx, siempre que se cumplan con los siguientes requisitos: 1) conocimiento de resistencia a H previo al inicio del tratamiento (es deseable conocer sensibilidad a Lfx por las PSD a drogas de 2º línea) o 2) conocimiento de resistencia a H en el transcurso de la primera fase de tratamiento, siempre que se cuente con resultado reciente de sensibilidad a R.

La Lfx se debe administrar por 6 meses, por lo tanto el tratamiento se prolongará 1 a 2 meses más.

De conocer la resistencia a la H más allá de los primeros 2 meses de tratamiento con RZEH, se evaluará en cada caso en particular la introducción de Lfx, teniendo en cuenta forma de TB, extensión de lesiones pulmonares, historia previa de exposición a fármacos, etc.

3) TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS RR/MDR

En el año 2016 se introducen los primeros cambios en el tratamiento de la TB RR/MDR a partir de la evidencia surgida de ensayos clínicos aleatorizados (STREAM I) sobre el beneficio de utilizar un esquema acortado con inyectables versus los tratamientos prolongados convencionales con inyectables de 24 meses de duración⁴.

De acuerdo a esta evidencia se recomienda por la OMS utilizar un esquema acortado con inyectables de 9 a 12 meses de duración con la siguiente composición: 4-6 *Am Lfx(Mfx)CfzEto Z E H^{Hd}/ 5 Lfx(Mfx) Cfz E Z* en pacientes que cumplan criterios de inclusión específicos⁵.

En el año 2018 se propone por la OMS una nueva clasificación de los fármacos en grupos A, B y C para el tratamiento de la TB RR/MDR. En la misma se introducen nuevas drogas (Bedaquilina, Linezolid, Delamanid), se re-posicionan drogas conocidas (Clofazimine y Cicloserina) y se desaconseja usar los aminoglucósidos, teniendo en cuenta la alta tasa de efectos adversos y los inconvenientes de la vía de administración. Se recomienda utilizar un esquema completamente oral alargado compuesto por todos los fármacos del grupo A y por lo menos uno del Grupo B, de tal forma de contar con 3 fármacos efectivos una vez finalizada la Bedaquilina. En caso de no disponer del número mínimo de los fármacos de los grupos A y B, se debe recurrir a los fármacos del Grupo C⁵ (ver anexo 1 y 2).

En “Las Directrices Unificadas de la OMS sobre el Tratamiento de la Tuberculosis Fármacorresistente” de 2019, se reúnen las 2 opciones previas de tratamiento: esquemas orales alargados y esquemas acortados con inyectables, destacándose que para la indicación de uno u otro esquema se tengan en cuenta las preferencias de los médicos y los pacientes³.

La ATS/CDC/ERS/IDSA en noviembre del año 2019 publica las “Guías de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Tuberculosis Resistente a Fármacos”. Las recomendaciones en términos generales acerca del tratamiento de la TB RR/MDR en cuanto a composición y duración son similares al tratamiento oral alargado de la OMS, pero en cuanto al número de drogas plantea que el esquema debe tener no menos de 5 fármacos efectivos al inicio, asegurándose así continuar con 4 fármacos al finalizar la Bedaquilina⁷.

En los cursos dictados por La Unión (“Epidemiología de la Tuberculosis” y “Curso Internacional sobre el Tratamiento de la Tuberculosis Resistente a Fármacos”) realizados en abril y julio de 2019 en Perú respectivamente, se expuso un análisis extenso sobre los nuevos fármacos y el beneficio de los tratamientos acortados en relación a la tasa de éxito de tratamiento con la ventaja de su menor duración. Se proponen diferentes esquemas (estandarizados e individualizados) a implementar bajo condiciones programáticas y de investigación operativa⁸.

En enero de 2020, la OMS realiza una comunicación sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos acortados completamente orales destacando la mayor adherencia y menos pérdidas de seguimiento observadas. Se promueve que los Programas de TB de

los países hagan una transición hacia los mismos y adquieran los nuevos fármacos para los Programas de TB⁹.

Finalmente, en las “Guías Consolidadas sobre Tratamiento para TB con Resistencia a Drogas” publicadas en el mes de junio de 2020, se propone un esquema de tratamiento acortado completamente oral estandarizado (4-6 Bdq Lfx (Mfx) Cfz Eto Z E H^{Hd}/5 Lfx Cfz E Z). Esta recomendación surge del análisis de los resultados obtenidos del estudio realizado en Sudáfrica (año 2017) el cual demostró un mayor tasa de tratamiento exitoso en los pacientes que recibieron dicho esquema comparado con el tratamiento acortado con inyectables, mientras que no se observaron diferencias significativas en relación al tratamiento alargado oral ^{10,11}.

Actualmente existen otras propuestas de esquemas acortados que se están desarrollando bajo condiciones operativas para el tratamiento de la TB RR/ MDR y la TB con resistencia extendida a fluorquinolonas en diferentes países^{12,13}.

Se adjunta bibliografía (guías, artículos, exposiciones de conferencias, etc) de interés sobre el tema.

4) ESQUEMAS DE TRATAMIENTOS PARA TB RR/MDR URUGUAY

- Tratamiento oral acortado estandarizado o individualizado cuando se cumplan los criterios de elegibilidad (ver 4.1; 4.2).

- En caso de no cumplir los criterios referidos se indicará el tratamiento alargado oral.

4.1 TRATAMIENTO ACORTADO ORAL ESTANDARIZADO

4*-6 Bedaquilina-Levofloxacin-Clofazimine-Pirazinamida-Etambutol-H_(altas dosis)/ 5 Levofloxacin-Clofazimine-Pirazinamida-Etambutol

Duración: 9 a 12 meses

Criterios de inclusión:

- Sensibilidad a las Fluorquinolonas demostrada por las PSD.

- No haber recibido drogas de 2^o línea que integran el esquema por más de 1 mes en el pasado, excepto que se cuente con sensibilidad a las mismas por las PSD

- Personas con VIH
- Niños de 6 o más años de edad.

Criterios de exclusión

- TB pulmonar extensa: presencia de lesiones cavitadas bilaterales o extensas lesiones de consolidación uni o bilaterales
- TB con compromiso extra-pulmonar grave (SNC y osteoarticular)
- TB diseminada (afectación multiparenquimatosa)
- Embarazo
- Niños menores de 6 años de edad.

4.2 TRATAMIENTO ACORTADO ORAL INDIVIDUALIZADO

El esquema contará con las 3 drogas del Grupo A (Bedaquilina, Levofloxacina, Linezolid) y las 2 drogas del Grupo B (Clofazimine y Cicloserina).

Se opta por un esquema de 5 drogas efectivas inicialmente y 4 drogas al finalizar la administración de Bedaquilina. De esta forma, en caso de presentarse una reacción adversa (RAM) severa a alguno de los fármacos que obligue a su suspensión, se podrá continuar con un esquema efectivo (ver anexo 3)¹⁴.

Se considera que el PNT puede implementar este nuevo esquema cumpliendo con las condiciones generales de una investigación operativa y en un contexto programático

Composición:

***4-6 Bedaquilina-Levofloxacina- Linezolid- Clofazimine- Cicloserina/5
Levofloxacina-Linezolid-Cl ofazimine-Cicloserina.***

De tratarse de una TB resistente a R (sin demostración de resistencia a H), se agregará al esquema H a las dosis habituales

Duración: 9 a 12 meses

Criterios de inclusión:

- Sensibilidad a las Fluorquinolonas demostrada por las PSD.

- No haber recibido las drogas que integran el esquema por más de 1mes en el pasado, excepto que se cuente con sensibilidad a las mismas por las PSD

-Disponer de la totalidad de los fármacos del Grupo A y B.

-Personas con VIH. Tener presente potenciales interacciones de fármacos (ej: Bedaquilina y Efavirenz; Bedaquilina y Fluconazol, Itraconazol, etc).

-Niños de 6 o más años de edad.

Criterios de exclusión:

-TB pulmonar extensa: presencia de lesiones cavitadas bilaterales o extensas lesiones de consolidación uni o bilaterales.

- TB con compromiso extra-pulmonar grave o TB diseminada: TB del SNC y osteo-articular o con compromiso de varios órganos.

- Existencia de contraindicaciones para utilizar la totalidad de los fármacos del Grupo A y B.

-Posibilidades reducidas de seguimiento estrecho del paciente desde el punto de vista clínico (conurrencia a consultas médicas y supervisión de tomas de medicación) y paraclínico (realización de ECG, hemograma, hepatograma, etc.).

- Niños menores de 6 años de edad.

4.3 TRATAMIENTO ALARGADO ORAL

Composición:

Se incluirán las 3 drogas del Grupo A (Bedaquilina, Levofloxacin, Linezolid) y las 2 drogas del Grupo B (Clofazimine y Cicloserina). En caso de no poder incluir alguna de las drogas del Grupo A o del Grupo B se deben incluir las necesarias del Grupo C para completar el esquema.

El esquema debe contar con un mínimo de 5 drogas efectivas inicialmente y 4 drogas efectivas al finalizar la administración de Bedaquilina. De esta forma, en caso de presentarse una RAM severa a alguno de los fármacos que obligue a su suspensión se podrá continuar con un esquema efectivo.

De utilizarse fármacos del Grupo C, se individualizará la elección teniendo en cuenta las características del paciente (edad, co-morbilidades, posible adherencia, fármacos utilizados previamente), disponibilidad de fármacos, etc.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento será como mínimo de 15 a 17 meses luego de obtener el primer cultivo negativo. Se podrá extender a 20 meses si existen situaciones como la conversión tardía de cultivos, extensión de la enfermedad, etc.

Consideraciones particulares para aplicar el esquema.

TB resistente a R (sin demostración de resistencia a H), se agregará al esquema H a las dosis habituales.

TB extrapulmonar

Se utilizará el mismo esquema pero se debe tener en cuenta que no existen datos sobre la penetración de la barrera hemato-encefálica de drogas como la Bedaquilina, Clofazimine y Delamanid. Las Fluoroquinolonas, Linezolid, Cicloserina y Protionamida tienen buena penetración así como los aminoglucósidos en caso de inflamación de las meninges. La H principalmente a altas dosis y la Z también son efectivas por lo cual se agregarán al esquema en caso de TB RR del SNC.

TB RR/MDR y VIH

El esquema no difiere en este grupo de pacientes, teniendo en cuenta la importancia de la TARV concomitante con especial atención en potenciales interacciones de fármacos (ej: bedaquilina y efavirenz, bedaquilina y fluconazol e itroconazol).

Embarazo

No hay datos sobre seguridad de drogas como bedaquilina y delamanid.

Niños

La bedaquilina se puede administrar en niños a partir de los 6 años de edad. El esquema se individualizará por pediatras del PNT.

5) REQUISITOS PREVIOS AL INICIO DE LOS TRATAMIENTOS MDR/RR

-Los tratamientos serán definidos por el CFR o en su defecto por la Jefatura de Tuberculosis del PNT, en conjunto con los Médicos Supervisores tratantes del caso de TB.

- Confirmar con UdeF la disponibilidad de la totalidad de los fármacos integrantes del esquema elegido.

-El médico planteará al paciente las 2 opciones de tratamiento acertado oral (estandarizado o individualizado) siempre que se cumplan los criterios de inclusión y se decidirá en conjunto, informando sobre beneficios/riesgos de cada uno, eventuales efectos adversos y seguimiento del tratamiento (en los pacientes que se indique Tratamiento Acortado oral Individualizado deberá hacerse seguimiento por 2 años una vez finalizado).

- Consentimiento informado para todos los tratamientos, ver formato en anexo 4.

-Exámenes iniciales: ECG, Hemograma, ionograma, Azoemia y creatininemia, hepatograma, TSH (esquema acertado oral estandarizado) y consulta con oftalmólogo (en tratamientos con Linezolid).

6) SEGUIMIENTO CLÍNICO, BACTERIOLÓGICO Y PARACLÍNICO

Se ha establecido un cronograma de seguimiento clínico, bacteriológico y de exámenes paraclínicos (anexo 4), debiendo hacerse los registros correspondientes que se enviarán al Dpto. de TB y UdeF del Laboratorio Calmette (anexo 4).

7) CONTROL DE CONTACTOS

-Contactos de pacientes con TB Resistente a H

El estudio de contactos no difiere del indicado en casos de TB sensible. Cuando tengan indicación de quimioprofilaxis (QP), la misma se realizará con Rifampicina a dosis habituales, diaria por 4 meses.

- Contactos TB RR/MDR

El estudio de contactos no difiere del indicado en casos de TB sensible. La indicación de quimioprofilaxis (QP) de contactos de casos con TB MDR será individualizada, con prioridad de los contactos estrechos una vez realizado estudios exhaustivos que descarten TB.

La QP se realizará con Lfx a dosis habituales por 6 meses ^(7,15). En el caso de niños, la UdeF dispone de formulaciones pediátricas de Lfx.

Una vez completada la profilaxis, el seguimiento clínico se continuará por un período de 2 años.

La QP de los contactos de casos con TB RR se realizará con Isoniacida por 6 meses. Se realizará seguimiento clínico por un período de 2 años.

Bibliografía

1. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Suplemento de las directrices de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7)
2. Medea Gegia, Nicholas Winters, Andrea Benedetti, Dick van Soolingen, Dick Menzies. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016. Published **Online** November 16, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30407-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30407-8)
3. Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2019. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
4. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/WHO>).
5. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis: 2016 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4).
6. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.15).
7. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 200, Iss10, ppe93-e142, Nov 15, 2019.
8. Caminero JA. La Unión. XVI Curso internacional. Manejo clínico y operativo de la Tuberculosis con resistencia a fármacos
9. Comunicación rápida: cambios importantes en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2019. (OPS/CDE/19-018). Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
10. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

12. OMS. Paquete de investigación ShORRT (short, all Oral Regimen for Rifampicin-resistant Tuberculosis –Esquemas de tratamientos cortos y totalmente orales para la tuberculosis resistente a la rifampicina-)
13. Caminero JA, García Basteiro A, Rendon A. Multidrug-resistant tuberculosis. The Lancet, vol 394, 2019.
14. Guía para el manejo de la tuberculosis. Servicios de Salud locales, distritales, regionales y Unidades de la Familia. Décima quinta edición, Marzo 2018.
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS PARA TRATAMIENTO DE TB RR/MDR. OMS-

Grupos y etapas	Medicamento	
Grupo A: Incluir los tres medicamentos	levofloxacina <i>O</i>	Lfx
	moxifloxacina	Mfx
	bedaquilina ^{2,3}	Bdq
	linezolid ⁴	Lzd
Grupo B: Agregar uno o ambos medicamentos	clofazimina	Cfz
	cicloserina <i>O</i>	Cs
	terizidona	Trd
Grupo C: Agregar para completar el esquema y cuando no se puedan usar medicamentos de los grupos A y B	etambutol	E
	delamanid ^{3,5}	Dlm
	pirazinamida ⁶	Z
	imipenem-cilastatina <i>O</i>	Ipm-Cln
	meropenem ⁷	Mpm
	amikacina (<i>O</i> estreptomicina) ⁸	Am (S)
	etionamida <i>O</i>	Eto
	protionamida ⁹	Pto
ácido <i>p</i> -aminosalicílico ⁹	PAS	

1. El propósito de este cuadro es guiar el diseño de esquemas de tratamiento de la TB-MDR individualizados y alargados (la composición del esquema acordado de tratamiento de la TB-MDR recomendado está ampliamente estandarizada; véase la sección 4). Los medicamentos del grupo C se clasifican por orden decreciente de preferencia habitual de uso, sujeto a otras consideraciones. El metanálisis del 2018 de datos de pacientes individuales en esquemas alargados no incluyó a pacientes tratados con tioacetazona e incluyó a un número de pacientes tratados con gatifloxacina y con isoniacida en dosis altas demasiado escaso para que el análisis fuera significativo. No fue posible formular ninguna recomendación sobre la perclozona, el interferón γ o la sutezolida debido a la ausencia de datos finales sobre el resultado del tratamiento obtenidos en estudios adecuados (véase el anexo 9, en línea).
2. La evidencia sobre la seguridad y la efectividad del uso de la bedaquilina en pacientes mayores de 6 meses y menores de 6 años fue insuficiente para la revisión. El uso de la bedaquilina más allá de estos límites debería seguir las prácticas óptimas en el uso del medicamento “en indicaciones no autorizadas” (48).
3. La evidencia sobre el uso concomitante de bedaquilina y delamanid fue insuficiente para la revisión.
4. Se demostró que la administración de linezolid durante al menos 6 meses aumenta la efectividad, aunque la toxicidad puede limitar el uso. El análisis indicaba que el uso de linezolid durante todo el curso del tratamiento optimizaría su efecto (alrededor del 70% de los pacientes tratados con linezolid que disponían de datos la recibieron durante más de 6 meses, y el 30% durante 18 meses o durante todo el curso del tratamiento). No se pudieron deducir factores predictivos del cese prematuro del tratamiento con linezolid a partir del subanálisis de los datos de pacientes individuales.
5. La evidencia sobre la seguridad y la efectividad del delamanid después de los 6 meses de administración y en pacientes menores de 3 años fue insuficiente para la revisión. El uso del delamanid más allá de estos límites debería seguir las prácticas óptimas de uso del medicamento en “indicaciones no autorizadas” (48).
6. La pirazinamida se cuenta como un fármaco efectivo únicamente cuando los resultados de las PSD confirman la sensibilidad.
7. Cada dosis de imipenem-cilastatina y de meropenem se administra con ácido clavulánico, que solo se encuentra en formulaciones en combinación con amoxicilina. La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico no se cuenta como un medicamento adicional efectivo contra la tuberculosis, y no debe usarse sin administrar imipenem-cilastatina o meropenem.

8. Únicamente se planteará el uso de la amikacina y la estreptomina si los resultados de las PSD confirman la sensibilidad y si se puede garantizar el seguimiento de la pérdida de audición mediante audiometría de gran calidad. Solo se considerará el uso de la estreptomina si no se puede utilizar la amikacina (datos sobre resistencia no disponibles o resistencia no documentada) y si los resultados de las PSD confirman la sensibilidad (la resistencia a la estreptomina no es detectable con LPA moleculares de segunda línea y es necesario utilizar una PSD fenotípica). Ya no se recomienda usar la kanamicina y la capreomicina en los esquemas de tratamiento de la TB-MDR.
9. Se demostró la efectividad de estos fármacos únicamente en esquemas sin bedaquilina, linezolid, clofazimina o delamanid y, por lo tanto, se proponen únicamente cuando no existan otras opciones para configurar un esquema.

Fuente: Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis multirresistente, OPS, 2019.

Dosis por franja de peso para los medicamentos utilizados en los esquemas de tratamiento de la TB-MDR, adultos y pacientes pediátricos

Posología de los medicamentos utilizados en esquemas de segunda línea para la TB-MDR, por franja de peso, en pacientes mayores de 14 años

Grupo	Medicamento	Dosis diaria en función del peso	Formulación	Franjas de peso para pacientes mayores de 14 años ^a					Dosis diaria superior habitual ^b	Comentarios
				30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg	>70 kg		
A	Fluoroquinolonas Levofloxacina	- ^c	250 mg, comp	3	3	4	4	4	1,5 g	
			500 mg, comp	1,5	1,5	2	2	2		
			750 mg, comp	1	1	1,5	1,5	1,5		
	Moxifloxacina	Dosis estándar ^{c, d}	400 mg, comp	1	1	1	1	1	400 mg	Como se usa en el esquema estandarizado acordado para la TB-MDR
		Dosis alta ^{c, d}	400 mg, comp	1 o 15	1,5	1,5 o 2	2	2	800 mg	
Bedaquilina	- ^c	100 mg, comp	4 comp 1 v/d durante las 2 primeras semanas; luego 2 comp 1 v/d L/M/V durante 22 semanas					400 mg		
Linezolid	- ^c	600 mg, comp	(<15 años)	(<15 años)	1	1	1	1,2 g		
B	Clofazimina	- ^c	50 mg, cáp o comp	2	2	2	2	2	100 mg	
			100 mg, cáp o comp	1	1	1	1	1	100 mg	
	Cicloserina o terizidona	10-15 mg/kg	250 mg, comp	2	2	3	3	3	1 g	
C	Etambutol	15-25 mg/kg	400 mg, comp	2	2	3	3	3	-	
	Delamanid	- ^c	50 mg, comp	2, 2 v/d	2, 2 v/d	2, 2 v/d	2, 2 v/d	2, 2 v/d	200 mg	
	Pirazinamida	20-30 mg/kg	400 mg, comp	3	4	4	4	5	-	
			500 mg, comp	2	3	3	3	4		
	Imipenem-cilastatina	- ^c	0,5 g + 0,5 g, vial	2 viales (1 g + 1 g) 2 v/d					-	Se puede usar con ácido clavulánico.
Meropenem	- ^c	1 g, vial (20 ml)	1 vial 3 v/d o 2 viales 2 v/d					-	Se puede usar con ácido clavulánico.	
Amikacina	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml, vial ^f	2,5 ml	3 ml	3 a 4 ml	4 ml	4 ml	1 g		
Estreptomina	12-18 mg/kg	1 g, vial ^g	Calcular según la dilución utilizada					1 g		

Grupo	Medicamento	Dosis diaria en función del peso	Formulación	Franjas de peso para pacientes mayores de 14 años ^a					Dosis diaria superior habitual ^b	Comentarios
				30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg	>70 kg		
	Etionamida o proionamida	15-20 mg/kg	250 mg, comp	2	2	3	3	4	1 g	Se aconseja una dosis 1 v/d, pero se puede comenzar dividiéndola en 2 tomas hasta que mejore la tolerabilidad.
	Ácido <i>p</i> -aminosalicílico	8-12 g/día repartidos en 2-3 tomas	Sal sódica del PAS (4 g), sobre	1, 2 v/d	1, 2 v/d	1, 2 v/d	1, 2 v/d	1 a 1,5 2 v/d	12 g	
			Ácido PAS (4 g), sobre	1, 2 v/d	1, 2 v/d	1, 2 v/d	1, 2 v/d	1 a 1,5 2 v/d		
Otros medicamentos	Isoniacida	4-6 mg/kg (dosis estándar) ^d	300 mg, comp	2/3	1	1	1	1	-	Un comprimido de 100 mg de isoniacida puede facilitar la administración de ciertas dosis.
		10-15 mg/kg (dosis alta)	300 mg, comp	1,5	1,5	2	2	2		Piridoxina administrada con isoniacida en los pacientes en riesgo (como los que tienen infección por el VIH, desnutrición)
	Ácido clavulánico ^e	- ^c	125 mg, comp ^e	1 2 v/d	1 2 v/d	1 2 v/d	1 2 v/d	1 2 v/d	-	Solo debe usarse junto con fármacos carbapenémicos.
	Kanamicina	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml, vial ^f	2 a 2,5 ml	2,5 a 3 ml	3 a 4 ml	4 ml	4 ml	1 g	La administración de aminoglucósidos los L/M/V en dosis de 25 mg/kg/día puede limitar la toxicidad y las molestias cuando los fármacos inyectables se utilizan en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR
	Capreomicina	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml, vial ^f	2,5 ml	3 ml	3 a 4 ml	4 ml	4 ml	1 g	
	Gatifloxacina	- ^c	400 mg, comp	2	2	2	2	2	800 mg	No se utiliza en menores de 18 años (actualmente no se dispone de ningún producto de calidad asegurada)
	Tioacetazona	- ^c	150 mg, comp	1	1	1	1	1	-	No se utiliza en menores de 18 años (actualmente no se dispone de ningún producto de calidad asegurada)

ANEXO 2 – Manejo de RAM por drogas antituberculosas

MANEJO DE REACCIONES ADVERSAS A DROGAS ANTIBACILARES

Reacciones adversas	Medicamentos	Conducta a seguir	Comentarios
Gastritis y dolor abdominal	PAS Etionamida Clofazimina Fluoroquinolonas Isoniacida Etambutol Pirazinamida Rifampicina	El dolor abdominal puede estar asociado a efectos adversos severos como la pancreatitis, acidosis láctica y hepatitis. Realizar estudios laboratoriales para confirmar la sospecha y suspender el fármaco causante. Si los síntomas están asociados con gastritis (epigastalgia, ardor gástrico, sabor amargo en la boca relacionado con reflujo), iniciar tratamiento con bloqueadores H2 o con inhibidores de la bomba de protones: -Ranitidina 150 mg 2 veces al día o 300 mg una vez al día -Omeprazol 20 mgs una vez al día Si presenta dolor abdominal severo, suspender el fármaco sospechoso por 1 a 7 días. También se puede disminuir las dosis en el rango menor efectivo o suspender por completo el fármaco, si no compromete la efectividad del esquema terapéutico.	La gastritis severa siempre debe ser tratada para facilitar la adherencia al tratamiento. Evitar el uso de antiácidos ya que disminuye la absorción de fluoroquinolonas, si es necesario utilizarlas, administrar 2 horas antes o 3 horas después de la administración de los antibacilares. Suspender antiinflamatorios no esteroideos que el paciente pueda estar tomando. Diagnosticar y tratar la infección por H. Pylori. Dolores abdominales severos fueron notificados con el uso de la Clofazimina, aunque no son frecuentes, si esto ocurre evaluar la suspensión del fármaco.
Náuseas y vómitos	Etionamida PAS Isoniacida Pirazinamida Etambutol Clofazimina Bedaquilina Delamanid	Si los síntomas son leves, continuar con el esquema de tratamiento y dar medicación sintomática. Cuando los síntomas son más severos, evaluar riesgo de deshidratación, suspender temporalmente la medicación, iniciar terapia de hidratación y corregir disturbios electrolíticos. Iniciar estrategias de control de las náuseas y vómitos: Fase 1. Ajuste de medicamentos, sin reducción de la dosis: -Dar Eto a la noche - Dar Eto o PAS 2 o 3 veces al día -Dar PAS 2 horas después de otros fármacos anti- tuberculosos -Dar un aperitivo (galleta, pan, té) antes de la medicación. Fase 2. Inicio de tratamiento antiemético: -Metoclopramida 10 mg, 30 minutos antes de los antibacilares y luego administrar cada 8 horas -Ondansetron 8 mg, 30 minutos antes de los medicamentos antibacilares. El Ondansetron puede ser utilizado solo o junto con la Metoclopramida (si el Ondansetron no está disponible, puede utilizarse Prometazina). Fase 3: Disminuir dosis de droga sospechosa. Reducir dosis de Eto, Pto, PAS. Uso de ansiolíticos (diazepam 5 mg, alprazolam 0,5 mg en pacientes ansiosos por las náuseas.	Las náuseas y vómitos son frecuentes al inicio del tratamiento y por lo general pueden ser bien tolerados con tratamiento coadyuvante. Si el vómito es severo, realizar hidratación parenteral y controles de creatinina y electrolitos. Una vez que el vómito severo haya mejorado, reintroducir los medicamentos con las dosis más bajas dentro del rango de efectividad e ir aumentándolo en forma progresiva según tolerancia. En ocasiones la presencia de náuseas y vómitos es manifestación precoz de alteración hepática, por lo que es necesario solicitar un perfil hepático.
Toxicidad vestibular (tinnitus y mareos)	Kanamicina Capreomicina Amikacina Cicloserina Fluoroquinolonas Isoniacida Etionamida Linezolid	Administrar el inyectable a 3 veces a la semana. Considerar el uso de Capreomicina para reemplazar el aminoglucósido utilizado en el esquema. Si el tinnitus y el mareo persisten a pesar de la dosificación trisemanal, suspender la medicación. Esta es una de las pocas reacciones adversas que causan toxicidad intolerable permanente que puede requerir la interrupción del fármaco. Ajustar las dosis de los antibacilares orales sospechosos en el rango menor de efectividad.	Un grado de desequilibrio o mareos puede ser causado por Cs, FQ, Eto, INH o Linezolid. Se pueden suspender estas drogas durante algunos días para ver si los síntomas se atribuyen a estos fármacos. Los síntomas de toxicidad vestibular generalmente no mejoran con medicamentos sintomáticos. La alteración del VIII par por los aminoglucósidos se manifiesta en primera instancia con sintomatología de la rama vestibular, esto precede en 2 a 3 semanas a las manifestaciones de la rama auditiva, luego de lo cual el daño es irreversible.
Pérdida de la audición	Kanamicina Capreomicina Amikacina Claritromicina	Documentar la pérdida de la audición y comparar con la audiometría basal, si se dispone de la misma. Al identificarse los primeros síntomas de disminución de la audición, cambiar la dosis del inyectable a 3 veces a la semana. Considerar el uso de Capreomicina para reemplazar el aminoglucósido utilizado en el esquema. Si la pérdida auditiva continúa a pesar del ajuste de la dosis, evaluar el riesgo / beneficio de suspender el inyectable y añadir medicamentos adicionales para reforzar el esquema.	Los pacientes con exposición previa a aminoglucósidos pueden tener pérdida de audición de referencia. Se recomienda tener una audiometría basal antes del inicio del tratamiento para TB DR. La pérdida auditiva casi siempre es permanente. Continuar con el inyectable a pesar de que la pérdida auditiva resulta casi siempre en sordera. Considerar el uso de audífonos en pacientes con hipoacusia, quienes podrían beneficiarse con su uso.
Rash, reacciones alérgicas y anafilaxias	Es más frecuente con RIF, Z, FQ, PAS Sin embargo puede presentarse con cualquiera de las demás drogas.	<ul style="list-style-type: none"> Hacer cuidadosa historia de alergias previas. Evitar alimentos alergizantes en primeros meses de tratamiento anti-TB. En caso de anafilaxia manejar según protocolo de emergencia. <p>Eliminar otras causas de alergia: acarosis, agentes ambientales, dermatitis de contacto.</p> <p>Si la reacción alérgica es severa, suspender la medicación hasta la resolución de los síntomas. En caso de anafilaxia, suspender.</p> <p>Para las reacciones alérgicas leves en piel, tratamiento sintomático con antihistamínicos, corticoides tópicos, cremas humectantes.</p> <p>Luego de la resolución del rash, reintroducir las drogas de a uno, empezar por la que se considere que sea la menos probable.</p>	Para reintroducir las drogas de a una, empezar por aquella con menor probabilidad de ser responsable de la reacción (Rifampicina o Isoniacida) a una dosis pequeña de prueba (50 mg de INH). La dosis se agrega gradualmente durante 4 días. Se repite el procedimiento y se añade otro medicamento a la vez. De observarse una reacción adversa después de añadir una droga en particular, se identifica a la droga incorporada como posible responsable de la reacción. (Ver cuadro 3)

Reacciones adversas	Medicamentos	Conducta a seguir	Comentarios
Cefalea	Cicloserina Bedaquiline	Descartar causas más graves de dolor de cabeza, incluyendo meningitis y otras infecciones de la nervioso central (pacientes con coinfección TB/VIH deben realizarse TAC y análisis de LCR). Iniciar tratamiento con analgésicos como ibuprofeno o paracetamol. En cefaleas refractarias considerar dosis bajas de antidepresivos tricíclicos.	Durante el primer mes de tratamiento de la TBMDR, son comunes los dolores de cabeza, también pueden presentarse como migraña. Para disminuir los dolores de cabeza en el inicio del tratamiento, se puede dar la Cicloserina a dosis bajas de 250 a 500 mg / día e ir aumentando paulatinamente en 1 a 2 semanas hasta alcanzar la dosis kilo/peso correspondiente. Se recomienda dar Piridoxina (Vitamina B6) a todos los pacientes que reciban Cicloserina, para prevenir la neurotoxicidad, en dosis de 50 mg de Piridoxina por cada 250 mg de Cicloserina administrado.
Neuropatías periféricas	Isoniacida Fluoroquinolonas Menos frecuentes: Etionamida Cicloserina Aminoglucósido Linezolid	Incrementar Piridoxina a una dosis máxima de 200 mg/ día. Considerar la reducción de la dosis de la Cicloserina sin comprometer el esquema. Si se está usando dosis altas de Isoniacida, considerar la suspensión de la misma. Evaluar el reemplazo del aminoglucósido por Capreomicina iniciar terapia con antidepresivos tricíclicos tales como Amitriptilina, iniciar con 25 mg antes de acostarse, aumentar hasta un máximo de 150 mg. La Amitriptilina no se debe usar junta con los inhibidores de la serotonina y con antidepresivos. La Gabapentina puede utilizarse a 300 mg, tres veces al día con una dosis máxima de 3.600 mg / día dividida en tres o cuatro dosis. Los antiinflamatorios no esteroideos o acetaminofén podrían ayudar a aliviar los síntomas kinesioterapia.	Pacientes con comorbilidades (diabetes, VIH, alcoholismo) pueden ser más propensos a desarrollar neuropatía periférica, sin embargo no está contraindicado el uso de estas drogas en estos pacientes. La neuropatía puede ser irreversible, sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar mejoría con la suspensión del medicamento antibacilar.
Convulsiones	Cicloserina Isoniacida Fluoroquinolona	Suspender la medicación sospechosa hasta la resolución de las convulsiones. Iniciar anticonvulsivante (Carbamazepina, Fenitoína o ácido valproico). Controlar electrolitos séricos como potasio, sodio, bicarbonato, calcio, magnesio y cloro. Incrementar la piridoxina (Vitamina B6) a la dosis máxima diaria (200 mg día). Cuando las convulsiones se han resuelto, reiniciar los fármacos de a uno; la Cicloserina puede reiniciarse a dosis bajas, solo si es esencial en el esquema.	Continuar con el anticonvulsivante hasta terminar el tratamiento de la TBMDR o hasta que el medicamento sospechoso se suspenda. Los pacientes con historia de convulsiones previas/ pueden tener un mayor riesgo para convulsionar durante el tratamiento antibacilar, sin embargo no está contraindicado el uso de estos fármacos, si el paciente realiza un adecuado tratamiento anticonvulsivante. No incluir Cicloserina en el esquema de tratamiento si se dispone de otra droga alternativa. El ajuste de las dosis de Cicloserina según clearance de creatinina, puede ayudar a controlar las convulsiones.
Psicosis, alucinaciones	Isoniacida Fluoroquinolona Cicloserina	El fármaco más probable es la Cicloserina, seguida de dosis altas de Isoniacida. Suspender el fármaco sospechoso por un período corto (1 a 4 semanas) mientras los síntomas psicóticos estén bajo control. Iniciar medicamentos antipsicóticos como el haloperidol Hospitalizar al paciente, si hay riesgo de dañarse a sí mismo o a los demás. Aumentar piridoxina a la dosis diaria máxima (200 mg por día). Disminuir la dosis del fármaco sospechoso (con más frecuencia Cs) a 500 mg/día. Si los síntomas persisten, suspender el medicamento si no compromete el esquema de tratamiento. Una vez que todos los síntomas se resuelven y el paciente está sin Cicloserina y con tratamiento antipsicótico, la Cicloserina debe ser reiniciada a dosis bajas y continuar con los antipsicóticos con controles periódicos con un psiquiatra.	Algunos pacientes necesitarían continuar con el tratamiento antipsicótico durante el todo el tratamiento para TB DR. La historia previa de enfermedad psiquiátrica no es una contraindicación para el uso de los medicamentos pero se incrementa la probabilidad de desarrollar los síntomas psicóticos. Los síntomas psicóticos generalmente son reversibles después de completar el tratamiento antibacilar o al suspender el fármaco sospechoso. Evaluación por psiquiatra. Control de creatinina en pacientes con nuevo episodio de psicosis, la disminución de la función renal puede incrementar los niveles de Cicloserina en sangre, lo que puede causar psicosis.
Depresión, intento de suicidio	Isoniacida Fluoroquinolona Etionamida Cicloserina	Iniciar medicamentos antidepresivos (Amitriptilina, fluoxetina o similar). Si la depresión es severa suspender el medicamento si no compromete el esquema de tratamiento. Disminuir la dosis de la Cicloserina y de la Etionamida a 500 mg para ver si se disminuye la depresión. Si la depresión empeora suspender el fármaco causante, si no compromete la efectividad del esquema.	La historia previa de depresión no es una contraindicación para el uso de estos fármacos, sin embargo estos pacientes podrían tener un mayor riesgo de desarrollar depresión durante el tratamiento antibacilar. Si la depresión es severa, evitar el uso de Cicloserina en el esquema considerar los factores socioeconómicos y las patologías crónicas de base en la contribución de la depresión.
Insuficiencia renal	Aminoglucósido Rifampicina	Ajustar todos los medicamentos antibacilares de acuerdo con la depuración de creatinina. Evaluar riesgo/beneficio del retiro del medicamento considerar el uso de Capreomicina si tenía un aminoglucósido en el esquema de tratamiento. Considerar otras patologías contribuyentes (antiinflamatorios no esteroideos, deshidratación, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, obstrucción urinaria, etc.) y tratarlos adecuadamente. Monitoreo de la urea, creatinina y electrolitos, cada 1 a 2 semanas evaluar la administración del fármaco inyectable tres veces a la semana, con monitoreo estricto de la creatinina, si aun así la creatinina sigue aumentando, suspender el inyectable, ajustar todos los medicamentos según clearance de creatinina.	La historia de diabetes o enfermedad renal no es una contraindicación para usar los aminoglucósidos, aunque estos pacientes están en alto riesgo de desarrollar falla renal, por lo que la dosis debe ajustarse según clearance de creatinina. El daño renal puede ser permanente. Evaluación por especialista.

Reacciones adversas	Medicamentos	Conducta a seguir	Comentarios
Hepatitis	Pirazinamida Isoniacida Etionamida PAS Rifampicina	Si los valores de las enzimas hepáticas aumentan más de cinco veces el límite superior normal en pacientes asintomáticos (o mayor de 3 veces en pacientes sintomáticos), suspender todos los medicamentos hepatotóxicos y continuar con al menos tres medicamentos no hepatotóxicos (por ejemplo: el agente inyectable, fluoroquinolona y Cicloserina). Si la hepatitis empeora o no se resuelve con los tres medicamentos del esquema, suspender por completo todos los medicamentos. Identificación del fármaco. Al desaparecer la ictericia y normalizarse las bilirrubinas: reiniciar los fármacos suspendidos de a uno, iniciando por el menos sospechoso. Si vuelve a aparecer ictericia o se elevan las transaminasas hepáticas al triple del normal, se debe evaluar la suspensión definitiva de la droga causante y el reemplazo por otro fármaco efectivo. Evaluación por especialista.	Se debe analizar cuidadosamente la historia previa de hepatitis para analizar el agente causal más probable. Estos medicamentos se deben evitar en futuros esquemas. Descartar otras causas potenciales de hepatitis (hepatitis viral y hepatitis inducida por el alcohol, que son las causas más frecuentes). Generalmente es reversible cuando se suspenden los agentes sospechosos.
Neuritis óptica	Etambutol Etionamida Isoniacida Clofazimina Linezolid	Suspender el Etambutol. Remitir el paciente a un oftalmólogo.	El fármaco causante con más frecuencia es el Etambutol y usualmente es reversible con la suspensión del mismo. Se han reportado muy pocos casos de neuritis óptica atribuidos a Estreptomina. Mejorar el control de la diabetes en pacientes diabéticos.
Alteraciones hidroelectrolíticas (hipokalemia o hipomagnesemia)	Capreomicina Kanamicina Amikacina	Evaluar los niveles de potasio. Si el potasio está bajo, también se debe evaluar magnesio y calcio (si no se puede comprobar si el magnesio, considerar tratamiento empírico con magnesio en todos los casos de hipopotasemia). Administrar electrolitos según requerimiento y los electrolitos orales deben ser administrados lejos de las fluoroquinolonas pues disminuyen la absorción de las mismas.	Si el paciente presenta hipokalemia grave, debe ser hospitalizado. En casos refractarios de hipokalemia e hipomagnesemia se puede usar Amilorida 5 – 10 mg día o Espironolactona 25 mg/día. Las alteraciones en los electrolitos se presentan más frecuentemente con Capreomicina. Los sustitutos orales de potasio pueden causar náuseas y vómitos significativos. El magnesio oral puede causar diarrea.
Hipo o hipertiroidismo	PAS ETO	Iniciar terapia tiroidea de reemplazo. La mayoría de los adultos requerirán 100/150 mcg de levotiroxina al día. Iniciar la levotiroxina de la siguiente manera: - Adultos jóvenes pueden iniciar con 75 a 100 mg al día. - Pacientes mayores deben comenzar el tratamiento con 50 mg al día. - Pacientes con enfermedad cardiovascular significativa deben comenzar con 25 mg al día. Hacer seguimiento de la TSH, cada 1 o 2 meses y ajustar la tiroxina. Aumentar la dosis de 12,5 a 25 mcg hasta que se normalice la TSH, en pacientes ancianos y pacientes con enfermedades cardiovasculares el ajuste de dosis debe ser más lento.	Iniciar el tratamiento solo si el TSH está por encima de 1,5 o 2 veces más del límite superior normal. Es un efecto completamente reversible después de la suspensión del PAS o Eto. El hipotiroidismo se asocia con más frecuencia a la combinación de etionamida con el PAS, que cuando cada medicamento es utilizado en forma individual. Por lo general no es necesario suspender el medicamento antibacilar.
Artralgias	Pirazinamida Bedaquiline Fluoroquinolona	Iniciar terapia con antiinflamatorios no esteroideos, ibuprofeno 400 a 800 mg, 3 veces al día o diclofenac 50 mg cada 8 horas. Reducir las dosis al rango menor efectivo. Iniciar un esquema de ejercicios (fisioterapia) Suspender el medicamento si no compromete el esquema de tratamiento.	Este síntoma generalmente disminuye con el tiempo, incluso sin intervención. Los niveles de ácido úrico pueden estar elevados en pacientes con pirazinamida. El alopurinol no es efectivo para disminuir los niveles de ácido úrico, pero si hay gota, el alopurinol debe ser utilizado.
Tendinitis y ruptura del tendón	Fluoroquinolona	Dar antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno 400 mg cada 6 horas o diclofenac 50 mg cada 8 hs). Reposo de la articulación. Si persiste la inflamación del tendón, disminuir la dosis de la fluoroquinolona al rango menor efectivo, reposo estricto de la articulación. Evaluar el riesgo beneficio del uso de la fluoroquinolona.	La ruptura del tendón por el uso de fluoroquinolonas en el tratamiento de la TB DR es relativamente rara y es más frecuente en personas mayores de edad y diabéticos. Además está relacionada con las actividades físicas intensas, realizadas durante el tratamiento de TB DR.
Prolongación del Q-T	Fluoroquinolonas Bedaquiline Delamanid Clofazimina	Pacientes con valores de Q-T mayor de 500 ms deben ser manejados con cuidado. Repetir el ECG para confirmar la prolongación. La Bedaquiline y el Delamanid deben ser suspendidos si se tiene una prolongación mayor de 500 ms. Los niveles de electrolitos deben mantenerse en rango normal; se sugiere mantener los niveles de potasio por arriba de 4 mEq / l y los niveles de magnesio más de 1,8 mg / dl. Evitar otros medicamentos que aumentan el intervalo QT. Controlar la función renal y hepática del paciente y ajustar a dosis de fluoroquinolonas si hay alteración de la función hepática o renal. Considerar la suspensión de la fluoroquinolona si los riesgos superan al beneficio del tratamiento.	Los valores de QT por encima de 440 ms se denominan prolongados. Los pacientes con QT prolongado están en riesgo para el desarrollo de arritmias, como ser las Torsades De pointes (Arritmia ventricular rápida) que puede ser potencialmente mortal. Los pacientes con QT mayor de 500 ms tienen mayor probabilidad de desarrollar esta arritmia. La moxifloxacina y gatifloxacina son las que más producen prolongación del QT, mientras que la Levofloxacina y la ofloxacina Tienen menor riesgo de prolongar el QT. Se recomienda, la monitorización del ECG al inicio y durante el tratamiento de TB DR cuando se utiliza Bedaquiline, Delamanid, o cuando dos fármacos prolongadores del QT se utilicen en el esquema (por ej. Moxifloxacina + Clofazimina).

Reacciones adversas	Medicamentos	Conducta a seguir	Comentarios
Púrpura trombocitopénica. Anemia hemolítica aguda Agranulocitosis	PAS Aminoglucósidos Rifampicina	Suspensión total y definitiva de la droga.	Transfundir plaquetas si el niveles < 10.000/mm ³ o < 20.000 plaquetas/mm ³ más fiebre. Durante la administración de ATG mantener un nivel de plaquetas > 30.000/mm ³ . No transfundir durante la infusión de ATG. Mantener una Hb =7 g/dL, de acuerdo a las comorbilidad es y estado hemodinámico del paciente.
Anemia por mielodisplasia	Linezolid	Suspensión total y definitiva de la droga.	En el paciente neutropénico severo se recomienda: aislamiento, higiene bucal, antisepsia local, dieta baja en contenido bacteriano y habitación con filtros HEPA, de estar disponible esta opción. Dada la falta de evidencia y consensos sobre profilaxis antimicrobiana, evaluar en cada caso individual y en cada institución la administración de profilaxis antibiótica y antifúngica en los pacientes con neutropenia severa.

Fuente: Guía para el Manejo de la Tuberculosis. M. de Salud- Argentina¹⁴

ANEXO 3: FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (EJEMPLO)

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

..... de años de edad

(Nombre y dos apellidos del paciente)

Con domicilio en:..... y CI:

(Domicilio del paciente)

En calidad dede y CI.....

(Representante legal, familiar o allegado) *(Nombre y dos apellidos del paciente)*

DECLARO

Que el DOCTOR/A.....

(Nombre y dos apellidos del facultativo que facilita la información)

me ha explicado que es conveniente en mi situación de presentar una TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS FÁRMACOS: ISONIACIDA Y/O RIFAMPICINA recibir un esquema de tratamiento que incluye: BEDAQUILINA, FLUORQUINOLONAS, LINEZOLID, CLOFAZIMINE, Y CICLOSERINA.

Se me ha informado que los principales efectos adversos de los fármacos a recibir son:

Bedaquilina:- alteraciones del ritmo cardíaco; Fluorquinolonas- alteraciones del ritmo cardíaco, Linezolid, alteraciones hematológicas y afectación de nervios periféricos; Clofazimine, alteraciones del ritmo cardíaco y de la pigmentación de piel; Cicloserina- alteraciones desde el punto de vista del psíquico (depresión). Este esquema de tratamiento ha sido recomendado por la OMS desde enero de 2019 y utilizado previamente en algunos pacientes en nuestro país.

Se me ha explicado que se deben realizar exámenes de sangre, electrocardiograma y controles clínicos seriados para advertir los efectos adversos referidos.

En mi caso particular, se ha considerado que éste es el tratamiento más adecuado y he sido informada/o de las posibles consecuencias de no realizar el tratamiento que se me propone.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto. Por ello, manifiesto que estoy satisfecho/a con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Y en tales condiciones

CONSIENTO

que se me realice **TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS CON LOS FÁRMACOS QUE SE HAN DESCRIPTO..**

En.....,

(Lugar)

(Fecha)

Fdo: El/la Médico

Fdo: El/la Paciente

Fdo: El representante legal, familiar
o allegado

ANEXO 4: SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS DROGO - RESISTENTE



COMISIÓN HONORARIA PARA LA LUCHA ANTITUBERCULOSA Y ENFERMEDADES PREVALENTES

DEPARTAMENTO DE TUBERCULOSIS

NOMBRE :	
CI:	
FN:	

TB RESISTENTE:	
BACTERIOLOGÍA DE DIAGNÓSTICO:	
TRATAMIENTO INDICADO:	
FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO:	
ANTECEDENTES PERSONALES:	

FECHA:														
	Grupo A				Grupo B			Grupo C					Otros:	
Fármaco:	Lfx 500	Mfx 400	Bdq 100	Lzd 600	Cfz 100	Co 250	Dlm 50	Pto 250	Eto 250	Am 500	E 400	Z 400	H 300	
Dosis (mg):														

FECHA:														
	Grupo A				Grupo B			Grupo C					Otros:	
Fármaco:	Lfx	Mfx 400	Bdq 100	Lzd 600	Cfz 100	Co 250	Dlm 50	Pto 250	Eto 250	Am 500	E 400	Z 400	H 300	
Dosis (mg):														

FECHA:													
EFFECTOS ADVERSOS	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6	MES 7	MES 8	MES 9	MES 10	MES 11	MES 12	
Palpitaciones													
Síncope													
ECG (QTc)													
Naúseas, vómitos													
Diarrea													
TGO/TGP													
TSH													

Bilirrubina total/ B. directa												
Hemograma												
Azoemia/ creatininemia												
Lonograma												
Alts. Síquicas												
Hiperpigmentación de piel												
Reacciones cutáneas alérgicas												
PNP												
Neuritis óptica												
Mialgias												
Cefaleas												
Tendinitis												
Artralgias												
Astenia, malestar general												
Dolor ocular, alteración de visión colores, disminución visión												
Hipoacusia, acúfenos												
OTROS												

REALIZADO POR:

BACTERIOLOGÍA SEGUIMIENTO	1º MES	2º MES	3º MES	4º MES	5º MES	6º MES	7º MES	8ºMES	9º MES	10º MES
NOMBRE										
CI										
BACILOGRAFÍA										
CULTIVO										