Guía para la Atención de Personas con

Tuberculosis Resistente a Fármacos

Guía para la Atención de Personas con Tuberculosis Resistente a Fármacos
ISBN: 978-607-460-154-1

Primera edición, Septiembre 2010
© Secretaría de Salud
Lieja No. 7, Col. Juárez Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06600, México D.F.

El material contenido en este documento se puede reproducir parcial o totalmente por métodos manuales, fotográficos o digitales siempre y cuando se cite la fuente.

Hecho en México
Made in Mexico

Secretaría de Salud

Dr. José Ángel Córdova Villalobos
Secretario de Salud

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez
Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud

Dr. Mauricio Hernández Ávila
Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud

Lic. Laura Martínez Ampudia
Subsecretaria de Administración y Finanzas

Lic. Carlos Amado Olmos Tomasini
Director General de Comunicación Social

Lic. Bernardo Emilio Fernández del Castillo
Coordinador de Asuntos Jurídicos y Derechos Humanos

Dr. Miguel Ángel Lezana Fernández
Director General del Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE)

Dr. Carlos Humberto Álvarez Lucas
Director General de Programas Preventivos del CENAPRECE

Dra. Celia Mercedes Alpuche Aranda
Directora General Adjunta del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE)

Dr. Hugo López-Gatell Ramírez
Director General Adjunto de Epidemiología

Instituciones

Dr. Daniel Karam Toumeh
Director General del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

Lic. Jesús Villalobos López
Encargado del Despacho de la Dirección General del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)

Lic. Carolina Gómez Vimales
Titular de la Unidad IMSS Oportunidades

Dr. Víctor Julio Camacho Ortega
Gerente de Servicios Médicos de PEMEX

Contralmirante SSN. M.C.
Dr. Miguel Ángel López Campos
Director General Adjunto de Sanidad Naval

Gral. de Brigada M.C.
Dr. Víctor Manuel Rico Jaime
Director General de Sanidad Militar Secrtetaría de la Defensa Nacional

Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate
Subdirector de Servicios de Salud de PEMEX

Dr. Humberto José Montiel Paredes
Asesor de Epidemiología OPS/OMS México

Dr. Rogelio Pérez Padilla
Director General del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)

Dr. Fernando Bernardo Gabilondo Navarro
Director del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Francisco Navarro Reynoso
Director General del Hospital General de México O.D.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

Participantes en la Elaboración de la Guía

Dr. Martín Castellanos Joya
Director de Micobacteriosis

Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama
Líder Clínico y Asesor Nacional en Tuberculosis Fármacorresistente. INER

Dra. Martha Angélica García Avilés
Subdirectora de Micobacteriosis

Dra. Raquel Romero Pérez
Coordinadora TB-MFR Nacional. PNT

Lic. Arcelia Avena Peralta
Coordinadora RED TAES Nacional de Enfermería en Tuberculosis. PNT

Dr. Marco Ricaño Puentes
Coordinador TB/VIH; TB/DM Nacional. PNT

Dra. Elcy Areli Paredes García
Programa Nacional de Tuberculosis

Dra. Verónica Ramos Nieto
Programa Nacional de Tuberculosis

Lic. Carlos Talancón Espinosa
Programa Nacional de Tuberculosis

Dra. Ernestina Ramírez Casanova
Hospital General de México O.D.

Dra. Claudia Bäcker
Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. InDRE

Dr. Alfredo Ponce de León
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. José Sifuentes Osornio
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Rafael Ricardo Valdez Vázquez
Hospital General Gea González

Asesores Internacionales

Lic. M.S.P. Edith Alarcón
Consultora Regional en Tuberculosis
Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias

Dr. Raimond Armengol
Consultor Regional en Tuberculosis
Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias

Dr. David Zavala Rosas
Asesor de TB-CAP en México por La UNIÓN

Dr. José Antonio Martínez
Asesor de TB-CAP en México por La UNIÓN

Dra. Rosa Ivonne Orejel Juárez
TB-CAP República Dominicana

Índice

Agradecimientos 11

Presentación 13

Siglas Acrónimos y Abreviaturas 15

Capítulo 1. Antecedentes 19
Capítulo 2. Marco conceptual 28
Capítulo 3. Organización y funciones del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis en el manejo de la fármacorresistencia en México 33
Capítulo 4. Definiciones, registro de casos, bacteriología y condiciones de egreso 49
Capítulo 5. Estrategias de búsqueda de casos 57
Capítulo 6. El laboratorio 64
Capítulo 7. Estrategias para el tratamiento de la tuberculosis multifármacorresistente y con resistencia extendida 81
Capítulo 8. Tratamiento de casos con tuberculosis producida por cepas mono y polirresisentes (tuberculosis fármacorresistente distinta de la TB-MFR) 95
Capítulo 9. Tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente en condiciones y situaciones especiales 100
Capítulo 10. La infección por el VIH y la tuberculosis fármacorresistente 111
Capítulo 11. Atención integral: evaluación inicial y seguimiento de pacientes con TB-FR 124
Capítulo 12. Reacciones adversas a fármacos antituberculosis 137
Capítulo 13. Manejo de pacientes tras el fracaso del tratamiento de TB-MFR 151
Capítulo 14. Manejo de contactos de los enfermos de TB-FR 157
Capítulo 15. Fármacorresistencia y control de infecciones 163
Capítulo 16. Recursos humanos: personal necesario y capacitación 178
Capítulo 17. Logística y abastecimiento de fármacos de segunda línea 181
Capítulo 18. Sistema de registro y reporte de casos de TB con Categoría IV 189

Anexo. Algoritmo y formularios 201

Agradecimientos

A los responsables Estatales del Programa de Tuberculosis.

A los responsables Estatales de la RED TAES de Enfermería en Tuberculosis.

Al personal del Laboratorio de Micobacteriosis del InDRE.

A todos aquellos que con sus aportaciones enriquecieron este documento, cuyo propósito es ofrecer atención con calidez y calidad a las personas afectadas por tuberculosis fármacorresistente.

Expresamos un especial agradecimiento a la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud, México, por su apoyo para la impresión de esta Guía.

Presentación

La tuberculosis es un problema de salud pública que demanda atención constante y diseño de estrategias innovadoras para su combate por parte del Sistema de Salud. El panorama es más que elocuente: de acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis,* y de 5 a 10 por ciento de los infectados podría desarrollar la enfermedad en algún momento de su vida.

En México la mortalidad por esta causa, si bien presenta una tendencia descendente (1.8 defunciones por cada 100,000 habitantes en 2006, contra 2.8 en 2000), continúa siendo un problema grave de salud pública que exige redoblar el esfuerzo desde campos diversos como el técnico, médico, farmacológico y social para consolidar equipos multidisciplinarios que atiendan de forma efectiva la amenaza latente que representa la tuberculosis multifármacorresistente.

La fármacorresistencia, como su nombre lo indica, es aquella condición en la que *in vitro* se confirma la presencia de cepas infectantes de *M. tuberculosis* resistentes a los medicamentos de primera y/o segunda línea. Este hecho representa un grave problema para quien padece la enfermedad, para su ámbito inmediato y para la sociedad en su conjunto.

La Organización Mundial de la Salud estima que existen cerca de 600,000 casos nuevos cada año de multifármacorresistencia. Si bien no se conoce con exactitud el número de casos con tuberculosis extremadamente resistente que existe, un cálculo conservador señala que por lo menos 19 por ciento de aquellos que padecen multifármacorresistencia son extremadamente resistentes.

En mayo de 2009, la Asamblea Mundial de la Salud instó a todos los Estados Miembros a lograr el acceso universal al diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis multifármacorresistente y extremadamente resistente. En atención a este llamado, México lleva a cabo las gestiones necesarias ante el Green Light Comitee (GLC por sus siglas en inglés) para asegurar el acceso a medicamentos de segunda línea, lo que ha permitido este año alcanzar una cobertura de tratamiento de más del 90% de los casos en espera de tratamiento registrados.

De ahí la necesidad de contar con un instrumento técnico, como es la presente Guía, que ofrezca herramientas para homologar criterios y procedimientos que permitan un abordaje integral adecuado en el Sistema Nacional de Salud, además de concretar un frente común para la prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis multifármacorresistente en México, desde una perspectiva basada en evidencias científicas.

La *Guía para la atención de personas con tuberculosis resistente a fármacos* está compuesta de 18 capítulos, los cuales abordan temas que van desde lo conceptual hasta el uso de sistemas de registro de casos, e incluye información detallada sobre bacteriología: estrategias de detección de casos; el papel del laboratorio; tratamiento, reacciones adversas y fracasos, así como el manejo de contactos.

Estimado trabajador de la salud, estoy seguro que el documento que tiene en sus manos, síntesis de experiencias de gente dedicada a combatir esta milenaria enfermedad, contribuirá, junto con sus propias destrezas, al avance por un *México Libre de Tuberculosis.*

Dr. Mauricio Hernández Ávila
Subsecretario de Prevención
y Promoción de la Salud

Siglas, Acrónimos y Abreviaturas

ACMS	Estrategia de abogacía, comunicación y movilización social
APP	Alianza Público-Público y Público-Privada
BAAR	Bacilos ácido-alcohol resistentes
Cat.	Categoría
CENAPRECE	Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades
CENSIDA	Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA
CLV	Comité Luz Verde
COEFAR	Comité Estatal de Fármacorresistencia
DGE	Dirección General de Epidemiología
DGPS	Dirección General de Promoción de la Salud
FR	Fármacorresistencia
GANAFAR	Grupo Asesor Nacional en Fármacorresistencia
IM	Intramuscular
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
InDRE	Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
INP	Instituto Nacional de Pediatría
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
IV	Intravenosa
LUV	Luz ultravioleta
MNT	Micobacteria No tuberculosa
M. tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH / SIDA

OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAE	Proceso de Atención de Enfermería
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PFS	Prueba de fármacosensibilidad
PNT	Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis
PRR-R	Pruebas rápidas de resistencia para rifampicina
RAFA	Reacción adversa a fármacos antituberculosis
RLSN	Red de Laboratorios Supra Nacional
SCNFR	Subcomité Nacional de Fármacorresistencia
SEDENA	Secretaría de la Defensa Nacional
SSA	Secretaría de Salud
TAES	Tratamiento acortado estrictamente supervisado
TAR	Tratamiento antirretroviral
TB	Tuberculosis
TB-FR	Tuberculosis fármacorresistente
TB-MFR	Tuberculosis multifármacorresistente
TB-XFR	Tuberculosis con resistencia extendida
TDO	Tratamiento directamente observado
TSH	Hormona estimulante tiroidea
UNIÓN (La)	Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades respiratorias
VIH/SIDA	Virus de inmunodeficiencia humana / Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

Abreviaturas de fármacos antituberculosis

Grupo	Descripción	Fármaco	Abreviatura
1	Orales de primera línea	Isoniazida	H
		Rifampicina	R
		Etambutol	E
		Pirazinamida	Z
2	Inyectables	Kanamicina	Km
		Amikacina	Am
		Capreomicina	Cm
		Estreptomicina	S
3	Fluoroquinolonas	Ofloxacino	Ofx
		Levofloxacino	Lfx
		Moxifloxacino	Mfx
4	Bactereostáticos orales de segunda línea	Etionamida	Eto
		Protionamida	Pto
		Cicloserina	Cs
		Teridizona	Trd
		Ácido p-aminosalicílico	PAS
5	Con eficacia poco clara en tratamiento para TB-MFR*	Linezolid	Lzd
		Amoxicilina/clavulanato	Amx/Clv
		Tioacetazona	Th
		Claritromicina	Clr
		Imipenen	Ipm
		Clofazimina	Cfz

* *No recomendados por la* OMS *para uso rutinario en personas con* TB-MFR.

Categorías de esquemas de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales

Grupo	Categoría	Esquema utilizado en México	Duración del esquema
Tratamiento primario	I	**2HRZE/4H_3R_3**	6 meses
Retratamiento primario	II	**2HRZES/1HRZE/5$H_3R_3E_3$**	8 meses
Extrapulmonar pediátrico	III	Véase referencia **NOM-006-SSA2-1993**	Véase referencia **NOM-006-SSA2-1993**
TB-MFR	IV Estandarizado/ individualizado	**6PtoCsOfxZEAm-Km/18PtoCsOfx**	24 meses

Capítulo 1

Antecedentes

El capítulo describe los antecedentes del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (PNT), la situación epidemiológica nacional y mundial; ofrece, además, un panorama de la tuberculosis fármacorresistente (TB-FR) en México.

1.1 Antecedentes epidemiológicos
1.2 Causas de fármacorresistencia y multifármacorresistencia
1.3 Líneas de acción de la Estrategia TAES en fármacorresistencia
1.4 Aspectos a considerar en los pacientes con resistencia a fármacos
1.5 Bibliografía recomendada

1.1 Antecedentes epidemiológicos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que un tercio de la población mundial está infectada con *M. tuberculosis* y en riesgo de desarrollar la enfermedad. Calcula asimismo que anualmente hay una ocurrencia superior a los 10 millones de casos nuevos con dos millones de defunciones.

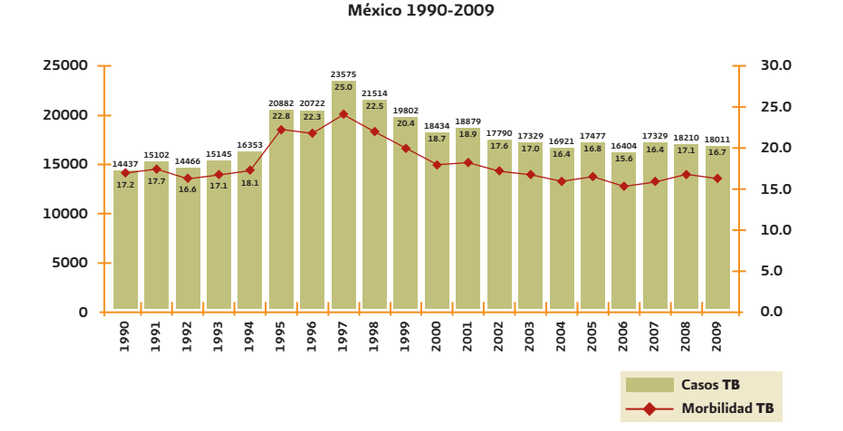
En México, la mortalidad por tuberculosis pulmonar ha mostrado una tendencia descendente en los últimos ocho años, presentándose una tasa de 2.1 defunciones por TB pulmonar por cada 100,000 habitantes, lo que corresponde 2,837 defunciones en el año 2000, comparada con una tasa de 1.8 muertes por TB pulmonar por 100,000 habitantes, lo que corresponde a 1,950 defunciones por esta causa durante 2008. Lo anterior refleja un descenso de la tasa de mortalidad de 14%, tal y como puede apreciarse en la **figura 1.1.**

Figura. 1.1 Mortalidad por Tuberculosis Pulmonar. México, 1990-2009

Fuente: *Sistema Única de Información para la Vigilancia Epidemiológica DGE/SS/INEGI.*

En el último reporte de la OMS, México está considerado entre los países con incidencia estimada de tuberculosis en todas sus formas menor a 24 por 100 mil habitantes (**figura 1.2**). La cobertura TAES de los casos registrados, es mayor a 95%.

Figura. 1.2 Incidencia de Tuberculosis



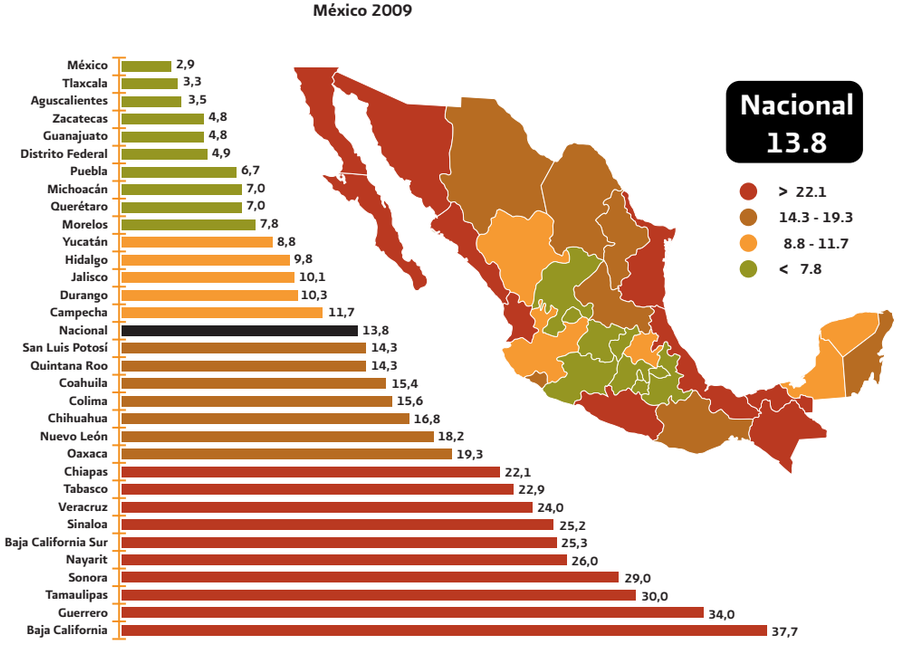
Fuente: *Plataforma Única de Información, módulo Tuberculosis. 02/03/2009.*

Tasa por cada 100,000 habitantes.

Si bien la mayoría de casos de tuberculosis son sensibles a medicamentos, la tuberculosis multifármacorresistente (TB-MFR) representa una amenaza emergente para el control mundial de la enfermedad. Las cepas de TB-MFR son aquellas que presentan resistencia a los medicamentos más potentes (isoniazida y rifampicina), lo que significa una mayor dificultad para curar a este tipo de enfermos.

De acuerdo con la información del componente de tuberculosis del SINAVE, en nuestro país se registran cada año cerca de 15 mil casos nuevos de tuberculosis pulmonar y cerca de dos mil defunciones por esta causa, lo que representa una importante pérdida de años potenciales de vida saludable y, por consiguiente, un obstáculo para el desarrollo socioeconómico de México, ya que el promedio de edad de muerte por este padecimiento es de 54 años (**figura 1.3**).

Figura. 1.3 Morbilidad por tuberculosis pulmonar



Fuente: *Plataforma Única Módulo Tuberculosis, SSA. Indicadores Demográficos 2009 CONAPO.*

Tasa por cada 100,000 habitantes.

La situación de la TB pulmonar en las entidades federativas presenta patrones de concentración bien definidos de estados con tasas de incidencia elevadas, principalmente en occidente y Golfo de México y con menor incidencia en los estados del centro. Cabe señalar que Baja California, Guerrero y Tamaulipas duplican la tasa nacional (13.8), y junto con Veracruz, Chiapas, Nuevo León, Jalisco, Sinaloa, Nayarit, Guerrero, Sonora, Oaxaca y Chihuahua, concentran 70% de los casos identificados en el país. En la figura anterior se muestra la distribución de esta incidencia según entidad federativa. El rango de tasas entre los estados varía desde 2.9 en el Estado de México a 37.7 en Baja California, lo que refleja diferencias importantes en el riesgo de enfermar.

La TB sigue siendo más frecuente en los varones (razón hombre:mujer 1.5:1), aunque varía de un estado a otro, lo que puede deberse a factores sociales y de comportamiento, ya que en la edad pediátrica prácticamente no existe diferencia (razón 1.1:1).

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

1.2 Causas de fármacorresistencia y multifármacorresistencia

La TB-FR es multifactorial, y su origen se centra en tres grandes componentes:

Cuadro 1.1 Causas probables de Fármacorresistencia

Personal de Salud. Tratamientos inadecuados:	Medicamentos:	Pacientes. ingesta inadecuada de medicamentos:
La existencia de una prescripción de dosis no suficiente para que sea efectiva. Prescripción incompleta o inadecuada de quimioterapia. Adición de un fármaco suplementario en un caso de fracaso o recaída. Empleo de medicamentos o combinaciones de fármacos con eficacia no demostrada. Fracaso organizacional del Programa de Tuberculosis.	Mala calidad de los medicamentos. Tratamientos incompletos. Falta de disponibilidad de medicamentos. Malas condiciones de almacenamiento.	Poca adherencia al tratamiento. Información incompleta sobre el tratamiento. Efectos adversos. Falta de recursos económicos para transporte. Barreras sociales. Mala absorción. Presencia de toxicomanías. Factores socioculturales: • El paciente se siente avergonzado. • El paciente se siente culpable. • Falta de comunicación con el personal de salud.

1.3 Líneas de acción de la estrategia TAES en fármacorresistencia

1. Identificación oportuna, evaluación clínico-epidemiológica de casos que fracasaron al tratamiento primario, retratamiento, o contacto de casos con TB-MFR.

2. Diagnóstico mediante laboratorio con cultivo y aislamiento de *M. tuberculosis* y prueba de susceptibilidad a fármacos.

3. Evaluación de casos complicados por el COEFAR, quien dictamina el plan de tratamiento y seguimiento.

4. Tratamiento mediante un esquema estándar y supervisado de manera obligatoria por personal de salud; y para los casos que así lo requieran, tratamiento individualizado. Para ambos, se supervisará el 100% de las dosis administradas.

5. Control y evaluación del tratamiento: clínico y bacteriológico mensual (baciloscopia mensual y cultivo bimensual).

6. Vigilancia epidemiológica: notificación y estudio epidemiológico que incluya estudio completo de contactos y seguimiento de casos y análisis de la información.

7. El GANAFAR apoya las acciones y definiciones de la estrategia TAES para la TB-MFR, coordinado por el PNT e integrado por médicos especialistas, expertos en el diagnóstico y tratamiento de TB-MFR, líderes del Programa y todos aquellos comprometidos con éste.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

1.4 Aspectos a considerar en los pacientes con resistencia a fármacos

Tratar de curar a un paciente portador de una cepa resistente es un reto técnico, médico y social, sobre todo si consideramos los siguientes aspectos:

1. El costo del tratamiento individualizado de un caso de tuberculosis multifármacorresistente y extremadamente resistente (TB-MFR/XFR), puede ser mayor de 900%, en comparación con el tratamiento primario.

2. La eficacia de los fármacos antituberculosis de segunda línea es menor.

3. El tiempo de tratamiento es mayor y puede durar como mínimo dos años.

4. Los efectos adversos son más intensos que con los fármacos primarios y, por consiguiente, es más difícil mantener la adherencia del paciente al tratamiento.

5. Mayor dificultad para el envío de muestra y obtención de resultados oportunos y de calidad del cultivo y pruebas de sensibilidad.

6. La necesidad de atención médica especializada para la atención de la TB-MFR en diferentes complicaciones por enfermedades asociadas y las reacciones adversas.

7. Un costo adicional para el tratamiento de los efectos secundarios y reacciones adversas a fármacos antituberculosis.

En México, los esquemas de tratamiento que se han utilizado se encuentran dentro de la Norma Oficial Mexicana (NOM-006), tal y como se muestra en el **cuadro 1.2.**

Cuadro 1.2 Esquemas de tratamiento históricamente utilizados en México

Casos nuevos:	Primario acortado (seis meses)* **$2HRZE/4H_3R_3$**
Recaída, fracaso** o abandono al tratamiento primario acortado:	Retratamiento primario (ocho meses) **$2HRZES/1HRZE/5H_3R_3E_3$**
Recaída, fracaso o abandono al retratamiento primario:	Tratamiento estandarizado de segunda línea Paciente con resistencia al menos a H y R, sin el antecedente de haber recibido en los tratamientos previos fluoroquinolonas y aminoglucósidos. **3Km ó AmPtoEZCfx /15PtoEZCfx ó 3CmEtoEZOfx/15EtoEZOfx** (Esquemas CLV)
Tratamiento individualizado:	No ha sido utilizado ampliamente en todo el país. Utilizado en algunas regiones de la frontera, y en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

* Excepto formas graves: meníngea, ósea y miliar (diseminada).
** A todos los casos con fracaso se les realiza Pruebas de Fármacosensibilidad (PFS) y a los casos de TB-MFR se les ingresa a retratamiento estandarizado de segunda línea.

En todos los pacientes con tuberculosis del Sistema Nervioso Central, miliar (diseminada) u ósea, el tratamiento debe ser administrado durante un año aproximadamente, dividido en dos etapas: fase intensiva de 2 meses (diario de lunes a sábado con HRZE) y fase de sostén de 10 meses (intermitente, 3 veces a la semana, con HR).

1.5 Bibliografía recomendada

Bates, J.H. y Otead, W.W., "The History of Tuberculosis as a Global Epidemia", *Med. Clin. North. Am. 1993, 77:1205.*

Buman, Cohn, *et al.,* "Short-Term Incarceration for the Management of Nocompliance with Tuberculosis Treatment". Chest 1997; 111:5-12.

Buman, W.J. *et al.,* "Nocompliance with Directy Observed Therapy for Tuberculosis". Chest 1997; 111:5-24.

Croftn, S.J, Chaulet, P. y Maher, D., Directrices para el tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente, Organización Mundial de la Salud, 1997.

García-García, M.L. *et al.,* "*Mycobacterium Tuberculosis* Drug Resistance in a Suburban Community in Southern Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000 Dec; 4(12 Suppl 2):S168-70.

Granich, R.M., *et al.,* "Survey of Drug Resistance of *Mycobacterium Tuberculosis in* 3 Mexican States". *Arch Intern Med* 2000;160:639-644.

Secretaría de Salud, Guía para la atención de pacientes con tuberculosis drogorresistentes. Diciembre, 2004.

Sifuentes-Osornio, "Epidemiología de la resistencia antimicrobiana en *Mycobacterium tuberculosis* en México", Simposio. *Gaceta Médica de México* 2003; 139(5):477-480.

UICTER, *Guía de la tuberculosis para médicos especialistas,* 2004.

World Health Organization, *Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World.* Fourth Global Report. Ginebra, 2008.

World Health Organization, *Global Tuberculosis Control,* WHO Report. Ginebra, 1999.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

Capítulo 2

Marco Conceptual

Describe las acciones realizadas en la atención de la TB-MFR *en México, así como la situación epidemiológica en el país. También se introduce un enfoque sistemático para adaptar estos componentes a la situación local, integrándolos al Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis* (PNT) *basado en la estrategia Tratamiento acortado estrictamente supervisado* (TAES).

2.1 Estructura de la Estrategia TAES *aplicada al manejo de la* TB-FR
2.2 Bibliografía recomendada

2.1 Estructura de la estrategia TAES aplicada al manejo de la TB-FR

El manejo de la TB-FR está organizado alrededor de los cinco componentes de la estrategia TAES, puesto que los principios fundamentales son los mismos:

1. Compromiso político sostenido.

2. Estrategia racional de búsqueda de casos, de la que forman parte el diagnóstico certero y oportuno mediante el cultivo con garantía de calidad y las Pruebas de fármacosensibilidad (PFS).

3. Estrategias apropiadas de tratamiento con medicamentos de segunda línea en condiciones adecuadas de manejo de casos.

4. Suministro sin interrupciones de medicamentos antituberculosis con garantía de calidad.

5. Sistema estandarizado de reporte y registro.

Cada uno de estos componentes incluye operaciones más complejas y costosas que las del control de la tuberculosis sensible a los medicamentos. Sin embargo, al hacer frente a la tuberculosis fármacorresistente suele fortalecerse el PNT.

2.1.1 Compromiso político sostenido

El compromiso político sostenido es esencial para establecer y mantener la estrategia TAES. Requiere tanto de inversión a largo plazo como liderazgo para asegurar un entorno apropiado para integrar el tratamiento de la TB-FR en los programas nacionales de control de la tuberculosis. Por entorno apropiado hay que entender infraestructura adecuada, conseguir y mantener recursos humanos, cooperación interinstitucional, promulgar la legislación necesaria, elaborar políticas de control de la tuberculosis que permitan la puesta en práctica racional del Programa, y facilitar la adquisición de medicamentos de segunda línea con garantía de calidad.

2.1.2 Estrategia racional de búsqueda de casos, de la que forman parte el diagnóstico certero y oportuno mediante el cultivo con garantía de calidad y las PFS

El diagnóstico certero y oportuno es la médula del PNT. La TB-FR debe diagnosticarse correctamente antes de poder ser tratada con eficacia. Las estrategias de búsqueda de casos pueden variar según la situación epidemiológica y la capacidad local. El capítulo 5 describe las estrategias de detección de casos de TB-FR.

El cultivo y las PFS con garantía de calidad son imprescindibles, por lo que se ha dispuesto realizar control de calidad en los tres laboratorios de referencia: InDRE, INER, INCMNSZ, incluida la verificación y control de calidad por el laboratorio supranacional.

2.1.3 Estrategias apropiadas de tratamiento con medicamentos de segunda línea en condiciones adecuadas de manejo de casos

Una estrategia apropiada de tratamiento consta de un método racional para diseñar la pauta de tratamiento óptima, un enfoque centrado en la persona para aplicarla bajo observación directa y un plan para vigilar y controlar las reacciones medicamentosas adversas. El diseño de un

tratamiento óptimo requiere pericia profesional, para lo cual es necesario considerar los siguientes factores:

- Datos representativos sobre vigilancia de la resistencia a los medicamentos antituberculosis, bajo protocolos de la OMS y de La UNIÓN.
- Historia del uso de medicamentos de segunda línea en el país.
- Presentación específica de los medicamentos de segunda línea disponibles.
- Disponibilidad de las PFS para los medicamentos de primera línea y algunos de segunda línea.
- Administrar tratamiento directamente observado (TDO) durante dos años.

Se ha seleccionado un esquema de tratamiento estandarizado para los casos que fracasan al esquema de tratamiento y retratamiento primario, así como un esquema de tratamiento individualizado, el cual requiere de aprobación previa por el GANAFAR (**véase el capítulo 7**).

En lo posible, se hospitalizará a los pacientes al inicio de su tratamiento hasta la conversión bacteriológica; luego, se continuará el tratamiento en forma ambulatoria. Además, se cuenta con el INER, como centro de referencia para tratar a los pacientes con complicaciones, con presencia de reacciones adversas y en aquéllos en los que la gravedad de su enfermedad no les permita recibir su tratamiento en forma ambulatoria; para lo cual se cuenta con infraestructura adecuada, además de un grupo de médicos especialistas y capacitados para tal fin.

2.1.4 Suministro sin interrupción de medicamentos antituberculosis con garantía de calidad

El manejo de los medicamentos de segunda línea es complejo, especialmente cuando se usan esquemas de tratamiento individualizados. Los medicamentos se cambian con frecuencia como resultado de efectos adversos, retrasos de los resultados de las PFS o mala respuesta al tratamiento. Además, la mayoría de los medicamentos de segunda línea tienen un periodo máximo de almacenamiento y uso corto, la producción mundial de los medicamentos con garantía de calidad es limitada y el registro de medicamentos puede ser un proceso prolongado y costoso, no siempre atractivo para los fabricantes de medicamentos. Por tanto, es importante garantizar el suministro sin interrupción de medicamentos seis o más meses antes del momento previsto para su utilización. Las necesidades de medicamentos deben calcularse con la mayor exactitud posible.

2.1.5 Sistema estandarizado de reporte y registro

Entre las características específicas de un Programa de Control de la Tuberculosis Fármacorresistente, se incluye un sistema de reporte y registro con definición de categorías para el registro del paciente, cultivos, resultados de las PFS, seguimiento de la administración del tratamiento y de la respuesta al mismo durante 24 meses. El análisis de cohortes contiene indicadores provisionales y resultados de tratamiento al cabo de dos o más años, así como los resultados del tratamiento, desglosados por esquemas de acuerdo a los resultados de las PFS.

2.2 Bibliografía recomendada

IUATLD, *Interventions for Tuberculosis Control and Elimination.* 2002.

Laserson, K.F., *et al.,* "Speaking the Same language: Treatment Outcome Definitions for Multidrug-Resistant Tuberculosis". *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease,* 2005, 9(6):640-645.

Organización Mundial de la Salud, *Directrices para el tratamiento programático de la tuberculosis drogorresistente.* Actualización de emergencia, 2008.

Suárez, P.G., *et al.,* "The Dynamics of Tuberculosis in Response to 10 Years of Intensive Control Effort in Peru". *J Infect Dis.* 2001; 184:473-8.

World Health Organization, *An Expanded TAES Framework for Effective Tuberculosis Control.* Ginebra, 2002.

World Health Organization, *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes,* 3ª ed. Ginebra, 2003.

Capítulo 3

Organización y funciones del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis en el manejo de la fármacorresistencia en México

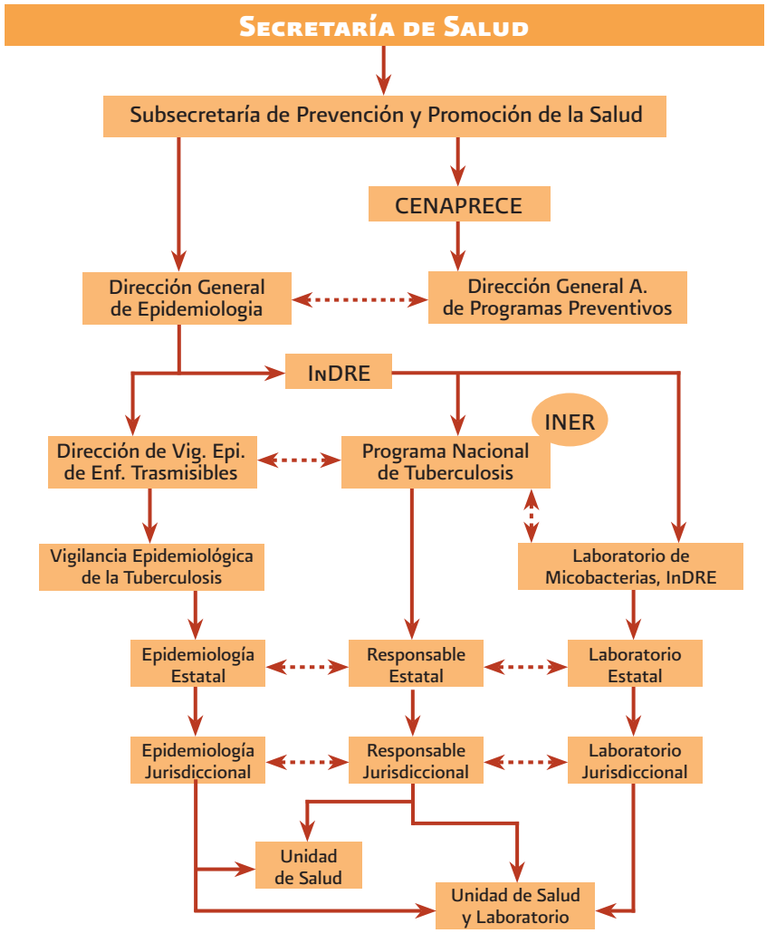
Define la estructura del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (PNT)*, con énfasis en el componente de fármacorresistencia; identifica las funciones y responsabilidades del personal en la atención de los pacientes fármacorresistentes.*

3.1 Estructura del PNT
3.2 Estructura del componente TB-FR
3.3 Subcomité Nacional de Fármacorresistencia (SCNFR)
3.4 Grupo Asesor Nacional de Fármacorresistencia (GANAFAR)
3.5 Comité Estatal de Fármacorresistencia (COEFAR)
3.6 Funciones del personal de epidemiología y del responsable del Programa estatal
3.7 Funciones del responsable jurisdiccional
3.8 Funciones del médico operativo a cargo del caso TB-MFR
3.9 Funciones de la Red TAES *de Enfermería en unidades de salud*
3.10 Referencia y contrarreferencia del paciente afectado con TB-MFR
3.11 Referencia de casos complicados al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)
3.12 Bibliografía recomendada

3.1 Estructura del PNT

El PNT se ubica en la Dirección de Micobacteriosis del Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE), que pertenece a la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud de la Secretaría de Salud, México (SSA).

Figura 3.1 Organigrama colaborativo del PNT



El PNT está a cargo en su operación de la Dirección y Subdirección de Micobacteriosis, las cuales manejan dos programas: Tuberculosis y Lepra; el primero, cuenta con un Departamento de Tuberculosis, que a su vez se divide en siete componentes: *I)* Tuberculosis con resistencia a fármacos; *II)* Indicadores y sistemas de información; *III)* Red TAES de enfermería; *IV)* Búsqueda activa, ACMS; *V)* Tarjeta binacional / investigación operativa; *VI)* TB-VIH/SIDA, y *VII)* TB-DM (**Figura 3.2**), con líneas de acción específicas para cada uno de ellos:

1. Fortalecimiento de las competencias técnicas y operativas en detección, diagnóstico y tratamiento al personal médico, paramédico y microscopistas en unidades y laboratorios del Sector Salud y de la práctica privada, para la intensificación y expansión de las acciones en la población y grupos vulnerables.

2. Consolidación de la Alianza Público-Público y Público-Privada (APP) mediante la difusión del documento *Estándares para la atención de la tuberculosis en México.*

3. Fortalecimiento del Sistema de Vigilancia Epidemiológica con carácter sectorial mediante el impulso de la Plataforma Única de Información: Módulo tuberculosis, además del análisis de la mortalidad por esta causa.

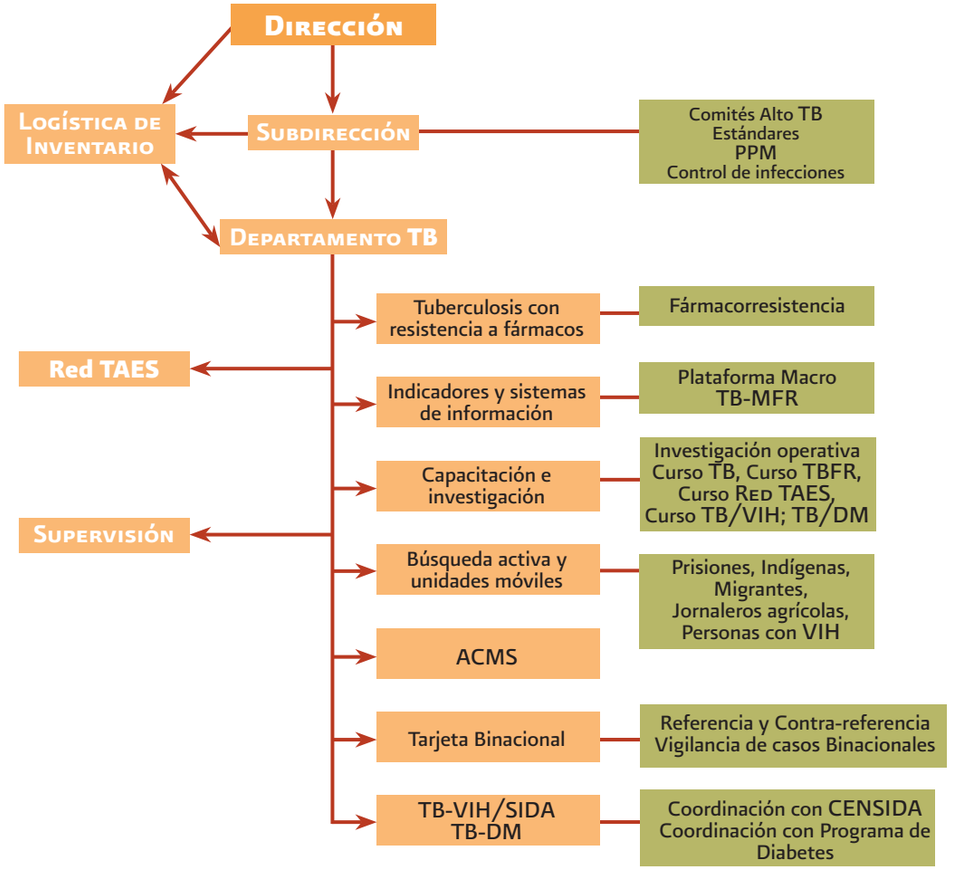
4. Integración de la Red de expertos especialistas en TB con resistencia a fármacos y actualización de las directrices para la atención de pacientes con monorresistencia, polirresistencia, TB-MFR y TB-XFR, con participación institucional y de organismos internacionales.

5. Fortalecimiento de la colaboración interprogramática con el CENSIDA para hacer frente a la coinfección TB-VIH/SIDA.

6. Fomento en la participación comunitaria y la sociedad civil organizada, a través de estrategias de abogacía, comunicación y movilización social (ACMS), para el empoderamiento de los afectados, sus familias y comunidades, a fin de incrementar la corresponsabilidad social en la prevención y control de la tuberculosis.

7. Fortalecimiento de la investigación en tuberculosis para el mejoramiento de la operación y toma de decisiones en el Programa.

Figura 3.2 Organización del Programa Nacional de Tuberculosis de México



3.2 Estructura del componente TB-FR

El componente TB-FR se encuentra integrado al Departamento de Tuberculosis con la siguiente estructura:

- Un coordinador, quien es responsable de garantizar la gestión y buen funcionamiento del componente.
- Un responsable del sistema de registro e información, quien concentrará lo relacionado a la notificación de casos, seguimiento a quienes se encuentran en tratamiento y clasificación final de cada uno de los casos.
- Un responsable de coordinar las actividades de monitoreo y supervisión. De acuerdo al análisis epidemiológico de cada entidad federativa, se ofrecerá supervisión a los estados que así lo requieran.
- Un responsable de la logística de medicamentos, quien se encargará del manejo de los fármacos, desde su gestión, concentrado, condiciones de almacenamiento y distribución de los mismos a los estados, así como realizar un balance mensual de las existencias de fármacos.
- Un apoyo en computación, quien concentrará la información de los casos a nivel nacional y apoyará en lo que sea solicitado por el coordinador del componente TB-FR.

El componente TB-FR tiene las siguientes funciones:

- Promover el cumplimiento de la presente Guía en los diferentes niveles de atención.
- Convocar semestralmente al SCNFR para definir estrategias del componente, a través de la Dirección de Micobacteriosis.
- Convocar mensual o bimestralmente al GANAFAR para el dictamen de casos complicados o que ameriten revisión por el grupo de expertos.
- Evaluar y aprobar, en colaboración con el GANAFAR, los expedientes que requieren ingreso a retratamiento para TB-FR de los lugares en donde el COEFAR se encuentre en proceso de integración y/o consolidación.
- Colaborar con el GANAFAR en la realización del plan de capacitación de TB-FR, de conformidad con la normatividad del PNT.
- Concentrar, analizar y definir la colaboración de los expertos nacionales para la toma de decisiones a favor de los pacientes con TB-FR.

- Realizar la programación anual de fármacos de segunda línea.
- Gestionar y definir el plan para el buen uso de los fármacos en los servicios de salud.
- Implementar y monitorear el sistema de información en el seguimiento de los casos de TB-FR en el país.
- Consolidar y analizar la información clínica y epidemiológica de la situación de la TB-FR.
- Informar mediante un boletín trimestral los avances del componente TB-FR a todos el personal de salud involucrado.
- Evaluar trimestral y anualmente los indicadores operacionales y epidemiológicos, así como proponer, junto con los involucrados en los estados, las actividades a realizar para TB-FR.
- Participar en el desarrollo de la red de soporte social para el seguimiento de los casos de TB-FR.
- Fomentar la formación y consolidación de los COEFAR.

3.3 Subcomité Nacional de Fármacorresistencia (SCNFR)

Se encuentra integrado por los directivos de las instituciones que cuentan con pacientes TB-FR (IMSS, ISSSTE, SEDENA, INER, INCMNSZ), e involucra a otras instancias como el InDRE y la OPS-México; es dirigido por el director del CENAPRECE.

Su función principal es establecer la toma de decisiones de la TB-FR, TB-MFR, y TB-XFR en el país, así como validar, vigilar y brindar asistencia técnica con personal capacitado para que colabore en el GANAFAR. Asimismo, celebrarán dos sesiones ordinarias al año o cuando la situación lo amerite.

3.4 Grupo Asesor Nacional en Fármacorresistencia (GANAFAR)

Está integrado por el director del PNT, el líder clínico nacional en TB-FR, el coordinador del componente TB-FR del PNT, el coordinador de la Red TAES de enfermería del PNT, el responsable del laboratorio de micobacterias del InDRE y médicos especialistas con experiencia en TB-MFR de las principales instituciones del país (IMSS, ISSSTE, SEDENA, INER, INCMNSZ, entre otras), así como un representante de bioética de la Comisión Nacional de los Derechos Humanos.

Sus funciones son:

- Promover el cumplimiento de la Guía para la atención de pacientes con TB-FR, en los diferentes niveles de atención.
- Establecer los lineamientos para diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada paciente en particular, de acuerdo con la normativa vigente.
- Proponer modificaciones a las políticas, lineamientos, normas y guías a fin de fortalecer la operación en el seguimiento y control de los casos de TB-MFR y casos complicados.
- Revisar, recomendar y ratificar en concordancia con esta Guía, el dictamen de los expedientes previamente analizados por el COEFAR relacionados con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento correcto de los afectados con TB-FR.
- Contribuir a la actualización de la Guía de atención de personas con fármacorresistencia del país.
- Asesorar a los COEFAR en los aspectos que se requiera.
- Participar en la formación de recursos para la atención de los casos fármacorresistentes.

3.5 Comité Estatal de Fármacorresistencia (COEFAR)

Son grupos de apoyo al PNT en cada uno de los 32 estados del país;

están conformados por el responsable del Programa de Tuberculosis y el líder clínico de TB-FR en el estado, así como médicos consultores (neumólogos, internistas, infectólogos), médicos tratantes de casos TB-FR identificados por el estado, responsables de la Red TAES y responsables de la red estatal de laboratorios.

Las decisiones del COEFAR serán tomadas de forma consensuada por todos los integrantes, siendo requisito indispensable la participación de por lo menos un consultor y /o líder clínico capacitado en TB-FR.

Funciones:

- Cumplir con las normas y procedimientos establecidos en la presente Guía.
- Evaluar y aprobar expedientes de pacientes que requieran el ingreso a tratamiento estandarizado Cat. IV y demás casos complicados.
- Promover la vigilancia epidemiológica de la fármacorresistencia.
- Promover la observación de la normativa, capacitación y asesoría continua entre el personal de salud y las instituciones relacionadas con la práctica médica.
- Promover ante las autoridades del Sector Salud la atención integral de estos pacientes, incluida la dotación oportuna de los insumos requeridos en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.
- Enviar copia del dictamen al expediente del paciente (**Formulario 6**) al responsable de la unidad de salud que atiende al afectado.
- Determinar el hospital de referencia para el ingreso de los pacientes TB-FR aprobados por el COEFAR y el SCNFR.

El COEFAR deberá reunirse bimestral o trimestralmente; se deberá contar con la minuta correspondiente y enviar copia de la misma al componente nacional TB-FR.

Para los casos complicados o que requieran un esquema de tratamiento individualizado deberán ser remitidos al GANAFAR para su aprobación y recomendaciones.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

3.6 Funciones del personal de epidemiología y del responsable del Programa estatal

- Cumplir con las normas y procedimientos establecidos en la Guía para la atención de pacientes con TB-FR.
- Verificar que el caso cumpla con los criterios para ser analizado por el COEFAR.
- Convocar al COEFAR para la revisión de casos de tuberculosis que, por su evolución clínica o bacteriológica, lo requieran.
- Evaluar la calidad de la información y corroborar que el expediente clínico de cada caso se encuentre completo.
- Analizar la información con el COEFAR con objeto de realizar la clasificación inicial del caso e iniciar su tratamiento respectivo, así como las actividades de prevención y control.
- Gestionar y asegurar la dotación completa de medicamentos para cada paciente.
- Enviar la documentación de casos al PNT.
- Actualizar la base de datos de pacientes con TB-FR y enviarla al PNT.
- Concentrar y analizar el seguimiento de los casos de TB-FR, así como su evolución durante el tratamiento.
- Verificar que el seguimiento de los casos sea anotado en el Sistema de Información MACRO TB-MFR.
- Asegurar que la información de los casos y defunciones sea correcta.
- Asegurar la capacitación continua del personal de salud involucrado con las actividades de la estrategia TAES.
- Supervisar, asesorar y evaluar que las acciones de vigilancia, prevención y control en los niveles jurisdiccional y local se ajusten a lo establecido.
- Verificar el llenado correcto del Libro de registro y seguimiento de casos con fármacorresistencia (**Formulario 12**).
- Actualizar y enviar mensualmente el Sistema de Información (MACRO-TB) al PNT.
- Coordinar las transferencias de los pacientes desde los hospitales hacia los establecimientos de salud y viceversa, de acuerdo a las necesidades.

- Vigilar que se cumpla con las normas de control de infecciones en tuberculosis en los centros de salud donde se administra el tratamiento de los pacientes con TB-FR.

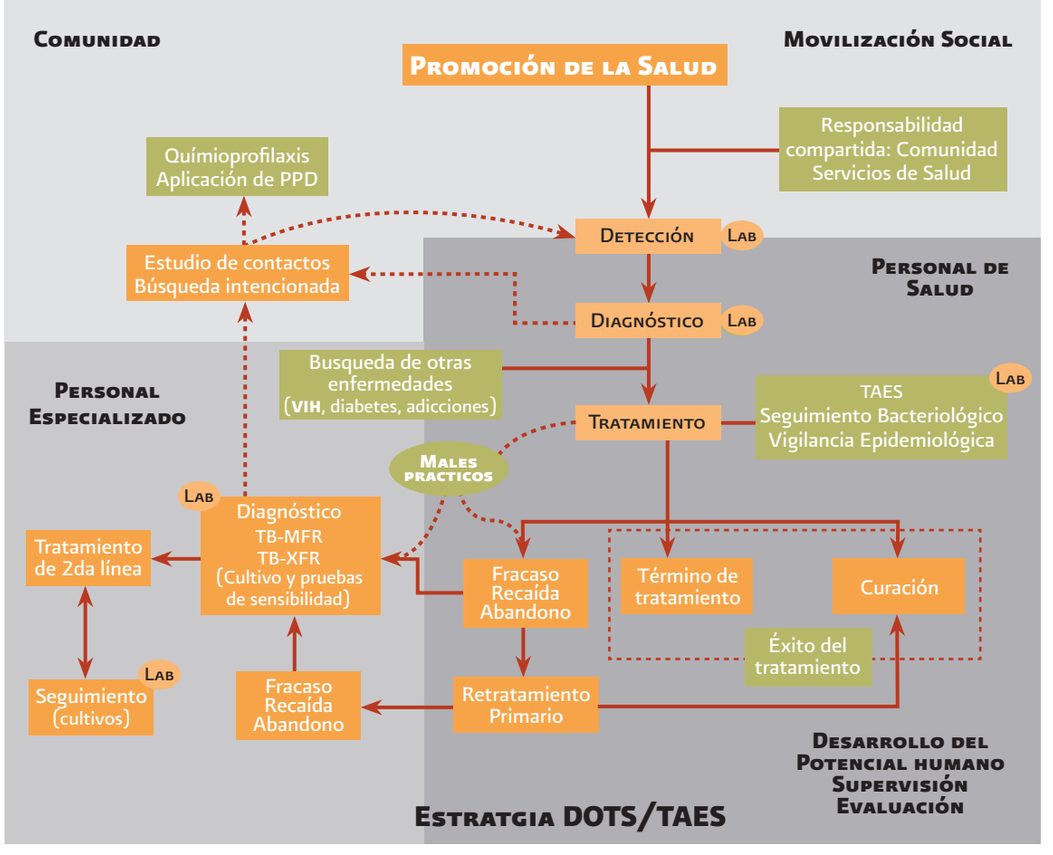
3.7 Funciones del responsable jurisdiccional

- Cumplir con las normas y procedimientos establecidos en la Guía para la atención de pacientes con TB-FR.
- Verificar que el caso cumpla con la definición operacional de caso sospechoso, probable o confirmado de TB-MFR.
- Recabar, revisar y enviar el expediente completo al responsable estatal para su evaluación en el COEFAR.
- Verificar que se realicen los procedimientos de estudio de casos de TB-FR y contactos en forma oportuna.
- Concentrar la información en el Libro de registro y seguimiento de casos con fármacorresistencia (**Formulario 12**) para cada caso que se encuentre en los centros de salud tratantes.
- Mantener organizada la información correspondiente a TB-FR y analizarla para disponer de un panorama actualizado de la morbi-mortalidad y de los posibles factores que condicionan la ocurrencia de casos de TB-FR en el área de su responsabilidad.
- Prescribir a los pacientes con TB-MFR confirmada el tratamiento en forma estrictamente supervisada, de acuerdo con el esquema indicado por el COEFAR.
- Garantizar el seguimiento clínico, cuando menos una vez al mes, con la finalidad de identificar signos y síntomas secundarios o reacciones adversas del tratamiento y reportar de manera inmediata si éstos se presentan durante su seguimiento.
- Realizar el control bacteriológico de todos los casos en tratamiento: baciloscopia mensual y cultivos, con base en lo establecido por el COEFAR.
- Coordinar con el laboratorio de referencia asignado a la jurisdicción sobre el envío de las muestras para el diagnóstico y seguimiento (baciloscopia, cultivo y PFS) de los casos de TB-FR, así como en la obtención oportuna de los resultados de los exámenes.

3.8 Funciones del médico operativo a cargo del caso TB-FR

Es el médico encargado de la atención de pacientes con tuberculosis en el centro de salud; de ser posible, deberá de permanecer en el cargo por un tiempo mínimo de un año y deberá ser designado por el médico jurisdiccional.

Figura 3.3 Procesos críticos



Puesto que existen muchos procesos críticos, es conveniente poner énfasis en que de ninguna manera podrá ser el médico pasante de servicio social a quien se le asignen las siguientes funciones:

- Realizar el seguimiento diagnóstico del pacientes sospechosos de TB y TB-FR, así como sus contactos.
- Identificar de forma oportuna los casos probables de fracaso a tratamiento primario y retratamiento.
- Coordinar con el responsable jurisdiccional las interconsultas referentes al seguimiento diagnóstico, evolución, fracaso al tratamiento o manejo de las reacciones adversas a fármacos antituberculosis.
- Elaborar el expediente del caso con los Formularios establecidos para ser presentados al COEFAR.
- Realizar la evaluación, seguimiento y monitoreo mensual de los casos TB-FR y reportarlos al responsable estatal en los Formularios correspondientes (**Formularios 8 y 9**).
- Solicitar la bacteriología de seguimiento del caso de acuerdo a la presente Guía.
- Aplicar normas de control de infecciones en el manejo de los pacientes con TB-FR.

3.9 Funciones de la RED TAES de Enfermería en Unidades de Salud

Comparte la responsabilidad con el médico de la unidad de salud en el manejo del paciente con TB-FR, siendo responsable de organizar a su equipo en la atención integral del paciente, realizar visitas domiciliarias y de supervisión del TDO del paciente, además de:

- Aplicar normas de control de infecciones en el manejo de los pacientes con TB-FR (**véase capítulo 15**).
- Complementar la ficha de notificación inmediata de inicio, interrupción y fin de tratamiento (**Formulario 7**) y de la tarjeta de tratamiento (**Formulario 11**), además de notificar el seguimiento de los casos en tratamiento al médico operativo.

- Intervenir en la educación continua del paciente y de su familia.
- Colaborar con el médico de la unidad de salud para el estudio de contactos.
- Realizar consejería y ofrecer la detección para VIH/SIDA y diabetes.
- Organizar el tratamiento supervisado.
- Suministrar y verificar la ingesta de medicamentos orales, además de aplicar el medicamento inyectable.
- Identificar y vigilar las reacciones adversas a los fármacos suministrados, y canalizar oportunamente al médico tratante.
- Aplicar el proceso de atención de enfermería (PAE).
- Participar en el desarrollo de la red de soporte social para el seguimiento de los casos de TB-FR.

3.10 Referencia y contrarreferencia del paciente afectado con TB-MFR

- Identificación del hospital de eferencia para atención del caso.
- Llenado correcto del Formulario 10.
- Resumen clínico epidemiológico (**Formulario 1**).
- Notificación al responsable estatal y/o al líder clínico que atenderá el caso en el hospital de referencia.
- Líder clínico envía el resumen del caso al responsable estatal, quien a su vez presenta el caso al COEFAR, donde se dictaminará la conducta a seguir en el tratamiento para el paciente.
- El paciente, en la medida de las posibilidades, deberá ser hospitalizado para el inicio del tratamiento.
- Una vez que el paciente sea contrarreferido al centro de salud y presente conversión bacteriológica, será referido al líder clínico para nueva valoración.
- El personal a cargo de la unidad de salud que reciba el caso, deberá de ser capacitado previamente por el COEFAR.
- Se firmarán cartas compromiso del paciente y del personal de salud, en las cuales se responsabilizan de que el paciente tome

el tratamiento prescrito y de que el personal de salud realice la estrategia TAES.

- Una vez que el paciente regresa a su unidad de salud, se deberán de enviar los Formularios correspondientes del seguimiento al responsable jurisdiccional.
- El responsable jurisdiccional deberá de integrar la información en el Libro de registro y seguimiento de casos Cat. IV.
- El responsable jurisdiccional notificará al responsable estatal cualquier necesidad presentada durante el tratamiento del paciente, para que éste realice las actividades correspondientes para la atención del caso, informando al PNT.

El líder clínico del COEFAR valorará al paciente cuando menos una vez al mes.

3.11 Referencia de casos complicados al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Con la finalidad de optimizar los recursos disponibles y agilizar la atención de los pacientes en tratamiento con fármacos de segunda línea que presenten complicaciones, se deberá de realizar lo siguiente a la brevedad, considerando que la atención de un caso de TB-FR es una Urgencia:

a. Notificar por escrito al PNT, con hoja de referencia al INER.

b. El PNT notificará al jefe de la Clínica de Tuberculosis del INER el caso por escrito.

c. El INER informa oficialmente al PNT para que éste notifique al estado.

d. La Clínica de Tuberculosis del INER admitirá a la persona afectada por TB-FR para su atención clínica.

e. Valoración por el INER y notificación oficial al estado a cargo del paciente, con copia al PNT.

f. Una vez dado de alta, se enviará al paciente a su lugar de origen con informe por escrito del tratamiento a seguir, con copia al PNT (**Formulario 10**).

3.12 Bibliografía recomendada

Cohn M.L., *et al.,* "Combined Drug Treatment of Tuerculosis. Prevention of Emergence of Mutant Populations of Tubercle Bacilli Resistant to Both Streptomycin and Isoniazid in vitro". *J. Clin Invest.* 1959;38:1349-55.

Espinal, M.A., *et, al.,* "Drug Resistant Tuberculosis in the Dominican Republic: Results of a Nationwide Survey". *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998. 2(6):490-498.

García-García, M.L., *et al.,* "Clinical Consequences and Transmissibility of Drug Resistant Tuberculosis in Southern Mexico". *Archives of Internal Medicine* 2000;160(5):630-636.

García-García, M.L., *et al.,* "Tuberculosis y SIDA en México". *Salud Pública Mex.* 1995;37:539-548.

Granich, R.M., *et al.,* "Survey of Drug Resistance of Mycobacterium Tuberculosis in 3 Mexican States, 1997". *Arch Intern Med.* 2000;160:639-44.

Heymann, D.L., ed. *El control de las enfermedades transmisibles.* 18a ed. OPS, 2005.

Olvera, C.R., "Fármacorresistencia secundaria en tuberculosis. Tendencia en el Instituto de Enfermedades Respiratorias". *Rev Inst Nal Enf Resp, Mex.* 2001;14(3);151-159.

Organización Mundial de la Salud, Nota descriptiva núm. 104. Revisada en marzo de 2006.

Secretaría de Salud, *Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.*

Secretaría de Salud. *Manual de procedimientos en tuberculosis para personal de enfermería.* México, 2009.

Capítulo 4

Definiciones, registro de casos, bacteriología y condiciones de egreso

Establece las definiciones, categorías de registro de casos, términos bacteriológicos y condiciones de egreso, utilizados para el manejo integral de los casos de tuberculosis fármacorresistente (TB-FR).

4.1 Finalidad de la información
4.2 Desafíos de la información
4.3 Definiciones de resistencia y diagnóstico de TB-FR
4.4 Clasificación de acuerdo a la localización de la enfermedad
4.5 Definición bacteriológica y conversión del esputo
4.6 Clasificación de grupos de registro de los casos, basada en el historial de tratamientos anteriores
4.7 Grupos de clasificación, de acuerdo a los fármacos tomados
4.8 Definiciones de condición de egreso
4.9 Bibliografía recomendada

4.1 Finalidad de la información

Contar con información necesaria para vigilar el desempeño de las acciones del Programa, así como conocer los resultados de tratamiento.

4.2 Desafíos de la información

- Larga duración del tratamiento.

- Retraso en los resultados de seguimiento; en el cultivo principalmente.
- Retraso en el envío de la información de los casos al PNT.

4.3 Definiciones de resistencia y diagnóstico de TB-FR

Las definiciones están enfocadas a facilitar:

- El registro estandarizado y la notificación de los casos.
- La asignación de esquemas adecuados de tratamiento.
- La evaluación de los casos en función del historial farmacológico y a los resultados del laboratorio.
- El análisis de los resultados de las cohortes de casos registrados como TB-FR.

Se establece que un enfermo tiene fármacorresistencia sólo mediante la confirmación de la resistencia *in vitro* a uno o más medicamentos antituberculosis de primera línea.

La fármacorresistencia antituberculosis se clasifica según las siguientes cuatro definiciones:

1. ***Monorresistencia confirmada:*** Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes *in vitro* a un medicamento antituberculosis de primera línea.

2. ***Polirresistencia confirmada:*** Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes *in vitro* a más de un medicamento antituberculosis de primera línea menos a la isoniazida y la rifampicina simultáneamente.

3. ***Multifármacorresistencia confirmada (***TB-MFR***):*** Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes *in vitro* como mínimo a la isoniazida y a la rifampicina, simultáneamente.

4. ***Tuberculosis con resistencia extendida (***TB-XFR***):*** Resistencia a isoniazida y rifampicina (MFR) más una quinolona y uno o más de los tres inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina, y capreomicina).

El diagnóstico de los casos de Categoría IV, incluyen a:

- ***Casos confirmados*** TB-MFR.

- ***Casos sospechosos de*** TB-MFR: Dentro de ellos, se encuentran los casos crónicos (más de dos tratamientos previos), antecedentes de abandono, fracaso al tratamiento primario y al retratamiento primario, contactos de paciente con TB-MFR**,** personas privadas de la libertad, asilos, personal de salud que atiende afectados con TB-MFR**,** personas con VIH y casos con antecedentes de mala atención. En todos ellos se debe realizar cultivo y PFS para confirmarla.

- ***Polirresistencia confirmada:*** Algunos casos de polirresistencia requieren tratamientos con fármacos de segunda línea, o ajustar el tratamiento de acuerdo a la resistencia presentada, por lo que deberán de anotarse en el sistema de registro para un mejor control del caso; también deberán de ser valorados periódicamente por el COEFAR.

4.4 Clasificación de acuerdo a la localización de la enfermedad

Los esquemas de tratamiento recomendados para las formas fármacorresistentes de tuberculosis son similares, independientemente de la localización. El hecho de determinar la ubicación es, desde luego, importante, sobre todo con fines de registro y notificación.

- TB ***Pulmonar:*** La que afecta al parénquima pulmonar.

- TB ***Extrapulmonar:*** La de órganos distintos a los pulmones,

como la pleura, los ganglios linfáticos, el abdomen, las vías genitourinarias, la piel, las articulaciones, huesos y meninges. La definición de un caso extrapulmonar con afección de varias localizaciones se hará en la ubicación que presenta la forma más grave de la enfermedad.

En los casos en los que se presenten ambas (pulmonar y extrapulmonar), operacionalmente se clasificará como caso pulmonar.

4.5 Definición bacteriológica y conversión de esputo

Los exámenes bacteriológicos para la TB-FR son la baciloscopia y el cultivo del esputo. Estas técnicas deben de usarse al comienzo del tratamiento para confirmar la tuberculosis e identificar a los casos más infecciosos (baciloscopia positiva).

La conversión bacteriológica se define como el conjunto de dos baciloscopias negativas, en un intervalo de 30 días, confirmada por un cultivo que corresponda al periodo de una de las baciloscopias. Ambas técnicas bacteriológicas (baciloscopia y cultivo) se usan para el seguimiento de los casos en tratamiento.

4.6 Clasificación de grupos de registro de los casos, basada en el historial de tratamientos anteriores

Los grupos de registro que se presentan a continuación se refieren explícitamente al tratamiento anterior. Los grupos se definen en función de los antecedentes del tratamiento antituberculosis en el momento de la recolección de la muestra del esputo de quienes presentaron TB-FR, o si ésta es presunta en el momento en que el caso se registró como tal.

Cuadro 4.1 Clasificación por grupo, de acuerdo a los tratamientos anteriores

Nuevo:	Paciente que nunca ha recibido tratamiento antituberculosis, o quien recibió el tratamiento por menos de un mes. Se incluye aquí a los pacientes que tenían PFS al inicio de un tratamiento en Cat. I y que luego mudaron a uno de Cat. IV, debido a la resistencia.
Recaída:	Pacientes tratados anteriormente contra la tuberculosis que fueron clasificados en la categoría de curados o tratamientos terminados, y a quienes luego se le diagnostica TB-FR.
Abandono:	Pacientes que interrumpieron su tratamiento por uno o más meses y que vuelven a tratarse como TB-FR.
Fracaso al tratamiento primario:	Persistencia de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes al final del 4° mes de tratamiento confirmado por cultivo, o a quien después de un periodo de negativización durante el tratamiento tiene baciloscopia positiva confirmada por cultivo.
Fracaso al retratamiento:	Persistencia de bacilos en la expectoración, o de otros especímenes al final del 4° mes de retratamiento primario confirmado por cultivo, o a quien después de un periodo de negativización durante el retratamiento primario tiene baciloscopia positiva confirmada por cultivo.
Otro:	Paciente que no encaja en las definiciones anteriores. Se incluyen en este grupo los tratados fuera de los programas TAES y aquellos de quienes se desconoce el resultado del último tratamiento.
Transferencia (Recibida):	Paciente TB-MFR que viene transferido de otro registro de TB-MFR para continuar su tratamiento de segunda línea. Los resultados del tratamiento deben ser informados a la unidad que los envió, para que puedan incluirlos en la cohorte original.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

4.7 Grupos de clasificación, de acuerdo a los fármacos tomados

Cuadro 4.2 Clasificación de acuerdo al historial farmacológico

Nuevo:	Pacientes que nunca han recibido el tratamiento antituberculosis, o quienes recibieron el tratamiento por menos de un mes. Se incluye aquí a los pacientes que tenían PFS al inicio de un tratamiento en Categoría I y que luego mudaron a uno de Categoría IV, debido a la resistencia.
Uso de fármacos de primera línea	Pacientes que han sido tratados por más de un mes con medicamentos de primera línea (H,R,E,Z,S).
Uso de fármacos de primera y segunda línea:	Pacientes que han sido tratados por más de un mes con medicamentos de primera línea (H,R,E,Z,S) y segunda línea (quinolonas y aminoglucósidos, polipéptidos).

4.8 Definiciones de condición de egreso

Todos los casos deben ser clasificados con base en los resultados del tratamiento, al término del mismo.

Cuadro 4.3 Definiciones operacionales

Curado:	Enfermo con TB-MFR/TB-XFR que finalizó el tratamiento indicado y presenta al menos cinco (5) cultivos negativos de muestras obtenidas en intervalos mínimos de 30 días durante los últimos 12 meses de tratamiento. Si en este lapso se notifica un solo cultivo positivo* y no ocurre ningún otro signo clínico de deterioro, todavía el paciente puede considerarse curado, si dicho cultivo va seguido de un mínimo de tres (3) cultivos negativos consecutivos de muestras recolectadas en intervalos de 30 días como mínimo.
Tratamiento completo:	Enfermo de TB-MFR/TB-XFR que ha finalizado el tratamiento siguiendo el protocolo establecido, pero sin satisfacer la definición de curación por falta de resultados bacteriológicos (es decir, menos de cinco cultivos negativos realizados durante los últimos 12 meses de tratamiento).
Defunción:	Paciente que muere por cualquier motivo durante el tratamiento antituberculosis.
Fracaso:	Se considera fracaso si dos (2) o más de los últimos cinco cultivos realizados durante los últimos 12 meses de tratamiento son positivos, o si uno de los tres (3) últimos cultivos es positivo. También se considera fracaso si se tomó la decisión clínica de interrumpir el tratamiento debido a una respuesta deficiente o a reacciones adversas. Este tipo de fracaso se puede informar en forma separada o realizando una explicación detallada de las causas del fracaso al tratamiento.
Abandono:	Paciente que interrumpió el tratamiento durante dos o más meses consecutivos por cualquier razón.
Transferencia sin confirmar:	Paciente TB-MFR/TB-XFR a quien se envía a otra unidad de atención y de quien se desconoce el resultado de tratamiento.

**Un cultivo positivo requiere de más de 10 colonias en medio sólido; hay que obtener dos cultivos positivos consecutivos si se detectan menos de 10 colonias en el primer cultivo, y si en el segundo cultivo también se obtienen menos de 10 colonias, el cultivo debe ratificarse como positivo.*

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

4.9 Bibliografía recomendada

Secretaría de Salud, *NOM-006-SSA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.*

The PIH, "Guide to Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis". Boston, MA, Partners In Health, Program in Infectious Disease and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities. Brigmhan and Women's Hospital, 2003.

World Health Organization, Revised TB Recording and Reporting and Registers Version, 2006, Available at (http://www.who.int/entity/tb/TAES/r_and_r_forms/en/index.html).

World Health Organization, *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes,* 3a ed. Ginebra, 2003, (revision 2008).

World Health Organization, *Laboratory services in tuberculosis control* (Parts I, II y III). Ginebra, 1998.

Capítulo 5

Estrategias de búsqueda de casos

El capítulo describe las estrategias para la búsqueda de casos y el diagnóstico de las personas con sospecha de tuberculosis fármacorresistente.

5.1 Consideraciones generales
5.2 Grupos de riesgo en quienes se deben realizarse las PFS y estrategias de localización de casos
5.3 Estrategias de localización de casos en pacientes infectados con VIH
5.4 Información sobre la recolección de muestras para las PFS
5.5 Búsqueda de casos mono y polirresistentes
5.6 Utilización de pruebas rápidas para diagnóstico de fármacorresistencia
5.7 Utilización de las PFS de segunda línea en la búsqueda de casos
5.8 Bibliografía recomendada

5.1 Consideraciones generales

Las estrategias programáticas están orientadas a identificar a las personas con TB-FR e iniciar oportunamente el tratamiento adecuado para los casos TB-FR. Con la identificación oportuna y el inicio inmediato del tratamiento se evita que la persona afectada por TB-MFR transmita la enfermedad, desarrolle más resistencia y adquiera una afección pulmonar permanente.

Los datos representativos de las PFS para los casos nuevos y las diferentes categorías de retratamiento (fracaso del tratamiento de Cat. I, fracaso del retratamiento Cat. II, abandono recuperado y recaída),

así como otros grupos de riesgo elevado, permiten el diseño de una estrategia eficaz de búsqueda de casos. Dichos datos también permiten calcular el número de casos que se espera diagnosticar, lo que a su vez facilita mucho la planificación de programas y la adquisición de medicamentos.

5.2 Grupos de riesgo en quienes deben realizarse las PFS y estrategias de localización de casos

A todos los pacientes con un riesgo elevado de tener TB-MFR se les debe realizar las PFS, así como a todos los pacientes infectados con VIH y con baciloscopia positiva, se les debe realizar cultivo y PFS al inicio del tratamiento para evitar el incremento de la mortalidad causado por la tuberculosis en estos casos.

Los métodos rápidos para hacer las PFS deberán emplearse cuando estén disponibles y validados.

A los pacientes con un riesgo elevado de tener TB-XFR se les debe realizar las PFS de primera y segunda línea (inyectables de segunda línea y fluoroquinolonas).

En el **cuadro 5.1** se presentan las condiciones y antecedentes del paciente que orientan hacia un mayor riesgo de tener fármacorresistencia.

Cuadro 5.1 Grupos de riesgo para TB-FR en quienes se les debe solicitar cultivo y PFS

Factores de riesgo para TB-FR	Observaciones
Fracaso de los retratamientos primarios (Cat. II) y casos crónicos:	Los casos de tuberculosis crónica se definen como pacientes que aún presentan baciloscopia positiva al final del 4° mes de retratamiento. Estos pacientes tienen las tasas más altas de TB-MFR de cualquier grupo.
Contacto de un caso conocido de TB-MFR:	La mayoría de los estudios han revelado que las personas en estrecho contacto con enfermos de TB-MFR que se enferman de tuberculosis, tienen tasas altas de TB-MFR. El manejo de los contactos de TB-MFR se describe en el capítulo 14.
Fracaso del tratamiento Cat. I:	Los fracasos de Categoría I son pacientes que, en pleno tratamiento, presentan baciloscopia positiva al final del cuarto mes o después. No todos los pacientes en los que fracasa un tratamiento tienen TB-FR o TB-MFR.
Fracaso del tratamiento antituberculosis manejado en el sector privado:	Los tratamientos antituberculosis en el sector privado pueden variar enormemente. Es esencial disponer de los antecedentes detallados de los medicamentos usados. Si se usaron isoniazida y rifampicina, las probabilidades de TB-MFR pueden ser altas. A veces pueden haberse usado medicamentos antituberculosis de segunda línea, y esta información es importante para diseñar el retratamiento.
Pacientes que siguen presentando baciloscopia positiva al segundo o tercer mes del tratamiento Cat. I y Cat. II:	Debe hacerse el cultivo y PFS a enfermos que siguen presentando baciloscopia positiva al segundo y tercer mes. Este grupo de pacientes está en riesgo de tener TB-MFR, pero las tasas pueden variar considerablemente.
Recaída y reingreso por abandono:	Debe hacerse cultivo y PFS previo al inicio de retratamiento primario.
Exposición en instituciones en las que hay brotes o alta prevalencia de TB-MFR:	Las personas que frecuentan albergues o que están privadas de libertad y los trabajadores de salud de consultorios, laboratorios y hospitales, tienen un riesgo más elevado de TB-MFR.
VIH/SIDA y diabetes mellitus:	El VIH y la diabetes mellitus son un factor de riesgo.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

5.3 Estrategias de localización de casos en pacientes infectados con VIH

Es recomendable el uso de algoritmos para diagnóstico de casos de TB-FR en personas con VIH. A todas las personas con VIH se les debe realizar investigación de TB de acuerdo a las normas establecidas y, en caso de presentar baciloscopia y/o cultivo positivo, pruebas de fármacosensibilidad.

Se deben realizar técnicas rápidas para diagnóstico de fármacorresistencia, debiéndose emplear cuando estén disponibles y validadas. Todos los casos con PFS que demuestran TB-MFR se les debe realizar adicionalmente las PFS de segunda línea, si es posible.

5.4 Información sobre la recolección de muestras para las PFS

Las PFS forman parte de la estrategia de búsqueda de casos de fármacorresistencia. Es recomendable recolectar al menos dos muestras de esputo para el cultivo, y realizar las PFS con la muestra que haya producido el mejor cultivo. No es necesario realizar sistemáticamente las PFS por duplicado. Los procedimientos para recolectar y procesar las muestras para el cultivo y las PFS se describen en el **capítulo 6.**

No obstante haber realizado PFS en el pasado, éstas pueden no reflejar el perfil de resistencia actual. Para el diseño del tratamiento basado en dichas pruebas (tratamiento individualizado), es recomendable repetir las PFS a todos los pacientes que han recibido tratamiento desde que se les tomaron muestras para las PFS anteriores.

Los casos pediátricos requieren ajustes en los criterios de diagnóstico y tratamiento. Debido a que los niños más pequeños quizás no puedan producir muestras de esputo, pueden considerarse medidas como la aspiración gástrica.

Los niños con baciloscopia y cultivo negativos, pero con tuberculosis activa, que están en contacto estrecho con enfermos de TB-MFR, pueden iniciar un tratamiento de Cat. IV (**véase el capítulo 14**).

5.5 Búsqueda de casos mono y polirresistentes

Llamamos aislados clínicos monorresistentes y aislados clínicos polirresistentes a los que son resistentes a los medicamentos antituberculosis pero no a la isoniazida y a la rifampicina simultáneamente. La estrategia empleada por el PNT también identificará casos de mono y polirresistencia, además de los de TB-MFR. Estos enfermos pueden necesitar modificaciones de su tratamiento quimioterápico de corta duración, o pasar a la Cat. IV (**véase el capítulo 8**).

5.6 Utilización de pruebas rápidas para diagnóstico de fármacorresistencia

Las pruebas rápidas pueden contribuir a un diagnóstico más oportuno de casos TB-MFR; sin embargo, actualmente en México aún no se dispone de pruebas rápidas. Una prueba rápida de resistencia positiva a rifampicina sugiere que el paciente tiene TB-MFR.

5.7 Utilización de las PFS de segunda línea en la búsqueda de casos

El país tiene la capacidad para hacer las PFS de segunda línea, por lo que éstas se realizarán a todos los aislados clínicos ya identificadas como TB-MFR. Sin embargo, en algunos casos serán indicadas en el momento del diagnóstico de caso de TB con sospecha de TB-MFR y posible resistencia asociada a fármacos de segunda línea.

Los dos factores de riesgo más elevados asociados a TB-XFR son:

a. Fracaso de un tratamiento antituberculosis que contiene fármacos de segunda línea, incluido un inyectable y una fluoroquinolona.

b. Contacto estrecho con un paciente con TB-XFR documentada, o con un paciente cuyo régimen de tratamiento con fármacos de segunda línea fracasó.

5.8 Bibliografía recomendada

Ait-Khaled, N., Enarson, D.A., *Tuberculosis: a Manual for Medical Students.* Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2003 (WHO/CDS/TB/99.272).

Banaiee N., *et al.,* "Reporter Mycobacteriophages for Detection, Identification, and Antibiotic Susceptibility Testing of *Mycobacterium Tuberculosis* in Mexico". *Journal of Clinical Microbiology* 2001;39(11):3883-3888.

Bobadilla-del-Valle, M., "Rifampin-Resistant *Mycobacterium Tuberculosis:* Correlation between Minimal Inhibitory Concentrations and Genetic Replacement in the rpoB Gene". *Emerging Infectious Diseases* 2001;7(6):1010-1013.

García-García, M.L., *et al.,* "Resistencia de Mycobacterium tuberculosis a los antimicrobianos en Orizaba, Veracruz. Implicaciones para el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis". *Revista de Investigación Clínica* 2001;53 (4):315-323.

Heldal, E. *et al.,* "Low Failure Rate in Standardised Retreatment of Tuberculosis in Nicaragua: Patient Category, Drug Resistance and Survival of 'Chronic' Patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2001, 5(2):129-136.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

Saravia, J.C., *et al.,* "Re-Treatment Management Strategies when First-Line Tuberculosis Therapy Fails. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2005, 9(4):421-429.

Sifuentes-Osornio, *et al.,* "Resistencia antimicrobiana en *Mycobacterium tuberculosis* de pacientes mexicanos: I. Características clínicas y factores de riesgo". *Revista de Investigación Clínica* (Méx.) 1995;47(4):273-81.

World Health Organization *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes,* 3ª ed., Ginebra, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

Capítulo 6

El laboratorio

Describe la estructura de la Red de Laboratorios de micobacterias, dirigida por el InDRE, *así como las técnicas y procedimientos en cada nivel de atención.*

6.1 Definiciones generales
6.2 Estructura y organización de la Red de Laboratorios de tuberculosis
6.3 Manejo y transporte de muestras de M. tuberculosis
6.4 Técnicas bacteriológicas utilizadas en el diagnóstico de tuberculosis
6.5 Limitaciones de las PFS
6.6 Uso racional de las PFS *de segunda línea en el manejo de pacientes* MFR
6.7 Reporte de resultados
6.8 Bioseguridad en el laboratorio
6.9 Control y aseguramiento de la calidad
6.10 Bibliografía recomendada

6.1 Definiciones generales

Las siguientes son definiciones de los aspectos del laboratorio:

- ***Fármacorresistencia:*** Se establece que un enfermo tiene tuberculosis fármacorresistente sólo mediante la confirmación de la resistencia *in vitro* a uno o más medicamentos antituberculosis de primera o segunda línea.

- ***Concentración crítica de un fármaco:*** La concentración más baja del fármaco que inhiba 95% (90% para pirazinamida) del desarrollo de un aislado clínico salvaje de *M. tuberculosis*; que nunca ha sido expuesta a estos fármacos, y al mismo tiempo no inhibe el desarrollo de un aislado clínico de *M. tuberculosis* considerado como resistente (ejemplo: pacientes que no están respondiendo a la terapia).

- ***Concentración mínima inhibitoria de un fármaco:*** La concentración más baja del fármaco que inhibirá el crecimiento de un aislado *M. tuberculosis in vitro.*

- ***Reproducibilidad:*** La capacidad de una prueba o de un experimento de ser reproducido exactamente, bajo condiciones independientes. La reproducibilidad relaciona los resultados de la prueba a través de diferentes laboratorios o técnicas de laboratorio.

- ***Confiabilidad:*** Cuando el resultado de una prueba permanece constante y cuando es repetido bajo condiciones idénticas. La confiabilidad no implica validez. Una prueba es confiable si genera un resultado constante pero no necesariamente es exacto; por ejemplo, la eficacia clínica no se puede predecir exactamente, aunque una prueba sea altamente confiable.

- ***Pruebas de fármacosensibilidad (PFS):*** Es el método de laboratorio que permite detectar si el crecimiento de un bacilo tuberculosis es inhibido por un fármaco.

6.2 Estructura y organización de la Red de Laboratorios de tuberculosis

La Red de Laboratorios de micobacterias está formada por un laboratorio de referencia nacional (InDRE), 31 laboratorios estatales de salud pública (LESP) y 692 laboratorios locales distribuidos en todo el país.

La Red está integrada en tres niveles:

Local: Constituido por laboratorios de establecimientos de atención primaria de salud (centros de salud, clínicas y hospitales); incluye las unidades donde sólo se recolectan muestras.

Estatal: Constituido por laboratorios estatales de salud pública.

Central: Representado por el laboratorio de referencia nacional y supranacional para micobacterias del InDRE y para el manejo de pacientes MFR; laboratorios de tuberculosis del INER y del INCMNSZ. A nivel central estos laboratorios desarrollan las actividades de manejo de pacientes hospitalarios MFR y de PFS de segunda línea en apoyo al PNT.

Las técnicas, procedimientos y métodos son uniformes y siguen las normas que establece el nivel central (InDRE), y la coordinación la establece el nivel central con el nivel local y estatal, de tal manera que aquellos enfermos con menores recursos tengan acceso a técnicas más especializadas.

6.2.1 Funciones

Los laboratorios de la Red deben cumplir dos funciones generales:

1. Efectuar los exámenes de laboratorio que les corresponden, acorde con los recursos disponibles.

2. Referencia al nivel correspondiente.

6.2.1.1 Unidades de recolección de muestras

- Recolectan las muestras correspondientes a su influencia geográfica.
- Envían expeditamente las muestras al laboratorio de nivel local con el que se encuentren coordinadas.

6.2.1.2 Laboratorios locales

- Cuentan con los recursos humanos y materiales necesarios para efectuar las baciloscopias solicitadas en su ámbito geográfico o administrativo.

Reciben las muestras enviadas por unidades que no cuentan con laboratorios y que sólo las recolectan.

6.2.1.3 Laboratorio estatal (LESP)

- Efectúa las baciloscopias y los cultivos de las muestras enviadas por los laboratorios que forman parte de la Red estatal.
- Capacitan al personal en las técnicas de baciloscopias y realizan cultivo.
- De acuerdo al recurso disponible, identifican las especies de micobacterias y realizan pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosis (PFS).
- Participan en el programa de supervisión y control de calidad estatal y nacional, supervisan al nivel local y son, a su vez, supervisados por el nivel nacional.
- Recopilan, analizan y evalúan la información cuantitativa y cualitativa enviada por los laboratorios locales de la Red, para la toma de decisiones.
- Concentran la información de los niveles locales, estatales y la envían al nivel nacional.
- Brindan asesoría acerca de los requerimientos de materiales e insumos en los niveles locales.
- Participan en actividades de investigación.
- Se coordinan con el Programa de tuberculosis estatal.
- Los que cuentan con los recursos necesarios realizan pruebas de fármacosensibilidad e identificación de cepas solicitadas por su estado y, ocasionalmente, apoyan a otros estados con menores recursos.

6.2.1.4 Laboratorio central

- Representado por el laboratorio de micobacterias del InDRE.
- Es el laboratorio de referencia en la especialidad para todo el país.
- Establece las normas relativas a los métodos y técnicas de la especialidad.
- Efectúa los estudios de sensibilidad e identificación de cepas solicitados por los demás laboratorios del país.

- Realiza control de calidad en las técnicas que realiza la Red.
- Capacita al personal de los laboratorios en técnicas de bacteriología que se requieran.
- Coordina las actividades de la red con los LESP.
- Realiza supervisión directa e indirecta de los LESP.
- Define las pautas para la supervisión de los laboratorios de nivel local por parte de los laboratorios estatales.
- Recopila, analiza y evalúa la información cuantitativa y cualitativa de las actividades realizadas por la Red Nacional de la especialidad.
- Realiza y coordina investigaciones técnicas, operacionales y epidemiológicas en la especialidad.
- Se coordina con el PNT, brinda asesoría al SCNFR, acude a las reuniones solicitadas por el mismo, brinda asesoría en todos los niveles de acción y evalúa las actividades bacteriológicas de acuerdo con las metas programadas.
- Forma parte de la Red de laboratorios supranacionales para el control de la tuberculosis. Asesora, capacita y apoya a los países centroamericanos (Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Nicaragua y Panamá).

6.3 Manejo y transporte de muestras de *M. tuberculosis*

Embalaje seguro de muestras de expectoración

Debido al riesgo asociado con el manejo y transporte de muestras (expectoraciones) y cultivos provenientes de pacientes sospechosos de TB-MFR, se debe de asegurar un sistema apropiado de empaque seguro y transporte de material potencialmente infeccioso. De acuerdo con la Asociación Internacional de Transporte Aéreo (IATA, por sus siglas en inglés), se han desarrollado una serie guías estrictas y procedimientos para facilitar el manejo y envío seguro de sustancias infecciosas de acuerdo a las regulaciones internacionales para mantener condiciones de bioseguridad y adecuada conservación de las muestras, tales como el uso del triple embalaje para cultivos de *M. tuberculosis* y de embalaje seguro para muestras de expectoración.

6.4 Técnicas bacteriológicas utilizadas en el diagnóstico de tuberculosis

La baciloscopia y cultivo son las técnicas utilizadas y estandarizadas en la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.

6.4.1 Baciloscopia

Técnica sencilla, de rápida ejecución, bajo costo y alta especificidad. Aunque su sensibilidad no es muy alta (**cuadro 6.1**), permite identificar a los enfermos bacilíferos, principales fuentes de transmisión de la enfermedad y del control de la eficacia del tratamiento.

Cuadro 6.1 Ventajas y desventajas de las técnicas bacteriológicas de baciloscopia y cultivo

Baciloscopia	Cultivo
• Tiempo de resultados menor (minutos). • Procedimiento sencillo. • No distingue la viabilidad de *M. tuberculosis.* • Mayor sensibilidad pero menor especificidad. • Costo muy bajo. • Amplia cobertura.	• Tiempo de resultados mayor (promedio 4 a 8 semanas). • Procedimiento complejo. • Viabilidad de *M. tuberculosis.* • Especificidad y sensibilidad alta. • Costo alto. • Solo en laboratorios estatales y de referencia.

Su empleo está indicado en la investigación sistemática del sintomático respiratorio adulto que acude a los servicios de salud. Los sintomáticos respiratorios constituyen el grupo prioritario en la localización de casos, ya que son quienes emiten bacilos al ambiente, y por ende la principal forma de transmisión de la enfermedad. La técnica utilizada en todo el país es la Tinción de Ziehl Neelsen.

La prueba de baciloscopia se realiza en cualquier muestra clínica, excepto orina, y consiste en determinar la presencia de bacilos ácido-alcohol-resistentes (BAAR) y se debe a su elevado contenido de ácidos grasos en la pared de *M. tuberculosis,* que tienen la propiedad de ligarse a ciertos colorantes de anilina a pesar de ser tratados con ácido y alcohol. En este principio se basa la técnica de Ziehl-Neelsen, en la que se emplea como colorante fucsina fenicada calentada, decolorada con ácido-alcohol al 3% y contrateñida con azul de metileno. Esta reacción de tinción BAAR de las micobacterias, junto con su característica forma y tamaño (bacilo en forma de bastón, de 0.2 micras de ancho y 5 micras de largo y que puede formar grupos de microorganismos en forma de cordón) permite identificar por microscopia la presencia del agente causal.

La baciloscopia es una herramienta en la detección inicial de la infección y en el monitoreo del tratamiento de la tuberculosis. Se ha estimado que cuando se utiliza se requieren alrededor de 10,000 bacilos por mililitro de muestra para que puedan ser detectados microscópicamente. Los pacientes con enfermedad pulmonar eliminan grandes cantidades de micobacterias, con una buena correlación entre un frotis positivo y un cultivo positivo.

Puesto que el objetivo de la quimioterapia es eliminar la población bacilar hasta lograr la curación del enfermo, su eficacia debe ser evaluada bacteriológicamente y de manera mensual en los casos de tuberculosis pulmonar. Una baciloscopia mensual es suficiente para controlar la evolución del enfermo durante el tratamiento. Cabe mencionar que la interpretación correcta de los resultados es fundamental y que no se debe de suspender el tratamiento para tomar la muestra de expectoración del control baciloscópico mensual. En los casos en que la evolución es favorable, la baciloscopia revela una disminución en el contenido bacilar hasta la negativización bacteriológica.

La mayoría de los enfermos nuevos con un régimen de tratamiento estándar se negativizan entre el segundo y tercer mes de tratamiento, por lo que en los meses siguientes es probable que las muestras dejen de ser mucopurulentas y sólo se obtenga saliva; a pesar de ello, deben ser procesadas, indicando el resultado la calidad de dichas muestras.

Si la evolución del enfermo es desfavorable y si los resultados de las baciloscopias muestran un contenido bacilar semejante al del inicio, o después de un lapso de negativización que se torna nuevamente positivo, en estos casos, si se tiene la certidumbre de que el tratamiento estándar ha sido supervisado y administrado regularmente, se debe dar la indicación de realizar un cultivo para confirmar la viabilidad del bacilo y hacer su identificación de especie.

6.4.2 Cultivo

Mediante el cultivo es posible hacer que los bacilos de *M. tuberculosis* provenientes de una muestra de pacientes, se multipliquen *in vitro*, hasta mostrar colonias en un medio sólido o turbidez en un caldo, cuya muestra es útil para los procedimientos de identificación de especie y pruebas de fármacosensibilidad (**cuadro 6.2**).

El cultivo es el método de diagnóstico de mayor sensibilidad y especificidad, su costo y complejidad es mayor que la de la baciloscopia y requiere de más tiempo para la obtención de resultados (**véase cuadro 6.1**).

El cultivo en el medio Löwenstein-Jensen es el más utilizado en el aislamiento de *M. tuberculosis,* y consiste en la descontaminación de la muestra por el método de Petroff; agregando un volumen igual de NaOH al 4% a la muestra con agitación posterior e incubación a 37 °C por 15 minutos, concentrando los bacilos por centrifugación a 3,000g, decantando y neutralizando con ácido clorhídrico 1N. Una vez descontaminada la muestra se realiza el sembrado en el tubo con medio Löwenstein Jensen y se incuba a 37 °C con observaciones diarias las primeras 48 horas., 7, 30 y 63 días. Si al cabo de las nueve semanas no se observa desarrollo en los tubos, la muestra se considera negativa.

Cuadro 6.2 Medios de cultivo utilizados en la Red

Método utilizado para cultivo	Medios sólidos	Medios líquidos
Método de Pettrof	Löwenstein-Jensen Stonebrink Middlebrook 7H10, 7H11	BACTEC 460 BACTEC MGIT 960 Middlebrook 7H9

Durante el control de tratamiento, en donde éste es abreviado, es frecuente la persistencia de eliminación de bacilos no viables; cuando se sospecha de una evolución baciloscópica desfavorable, es conveniente confirmar el posible fracaso mediante un cultivo al segundo o tercer mes de tratamiento.

Para confirmar la curación del paciente: con un cultivo negativo al final del tratamiento. Además el cultivo es imprescindible para realizar las pruebas de fármacosensibilidad e identificación de especie.

6.4.3 Identificación de *M. tuberculosis*

Las pruebas de identificación de especie (**cuadro 6.3**) están indicadas principalmente en los casos en los que el paciente persiste positivo durante el tratamiento, y en los cultivos donde se observen colonias con características morfológicas diferentes a las de *M. tuberculosis.*

La presencia de micobacterias no tuberculosas (MNT), principalmente en pacientes inmunosuprimidos como los de VIH, son fenotípicamente resistentes a los fármacos de primera línea, lo que llevaría a confundir con una tuberculosis resistente; de ahí que sea necesario identificar la especie, ya que el tratamiento de este tipo de micobacterias es diferente al de *M. tuberculosis.*

Cuadro 6.3 Pruebas de identificación utilizadas en la Red

Fenotípica	Genotípica	Otros
Enzimáticas	PCR, RFLP, Secuenciación	HPLC

6.4.4 Pruebas de fármacosensibilidad (PFS)

El manejo de pacientes con un elevado riesgo de fármacorresistencia, principalmente TB-MFR, hace indispensable la realización de pruebas de fármacosensibilidad *in vitro,* las cuales desempeñan un papel clave en las estrategias de control de estos pacientes.

El uso de esquemas de tratamiento en los que se combinan varios medicamentos de alta eficacia hace que no sea necesario el uso de pruebas de sensibilidad al inicio del tratamiento de manera rutinaria. Sólo se justifica en los casos de enfermos con antecedentes de tratamientos farmacológicos anteriores con varios medicamentos, que tienen un elevado riesgo de ser fármacorresistentes.

Los resultados de las pruebas de fármacosensibilidad pueden ser útiles para la elección de un régimen terapéutico individualizado. En los pacientes en los que se ha confirmado por cultivo el fracaso del tratamiento, es aconsejable efectuar las pruebas de sensibilidad a los medicamentos empleados para saber si alguno de ellos es aún útil en el momento de cambiar de esquema. Las pruebas de fármacosensibilidad también se utilizan para determinar la prevalencia de fármacorresistencia primaria y secundaria de un país, puesto que permiten evaluar indirectamente la organización de la administración del tratamiento en un programa y para elegir regímenes terapéuticos estandarizados.

Existe una gran variedad de métodos disponibles para las PFS. Los métodos fenotípicos clásicos involucran el cultivo de *M. tuberculosis* en presencia de fármacos antituberculosis para determinar la inhibición del crecimiento micobacteriano. Las PFS están desarrolladas sobre las bases moleculares y mecanismos de la fármacorresistencia.

Los métodos fenotípicos de las PFS se clasifican en pruebas en medio sólido directas e indirectas. Las directas utilizan medios que contienen fármacos y libres de ellos, inoculados con un concentrado de la muestra. Las indirectas involucran la inoculación con un cultivo puro de *M. tuberculosis.* Los métodos fenotípicos indirectos han sido validados en el mundo y actualmente son el estándar de oro.

Existen tres métodos recomendados por la OMS:

- El de las proporciones modificadas de Canetti y Groset.
- El de las concentraciones absolutas.
- El de cociente de resistencia.

La evaluación realizada por la Red supranacional de tuberculosis, ha demostrado que no existen diferencias entre los tres métodos para las PFS de primera línea. Para las PFS de segunda línea sólo se han evaluado para medios líquidos (BACTEC 460) y el de las proporciones en medio sólido.

Los métodos genotípicos determinan la resistencia genética identificando a los genes que le confieren resistencia al bacilo, basándose en dos pasos principales: el primero involucra la amplificación de un fragmento o región del cromosoma micobacteriano que puede estar alterado en los aislados fármacorresistentes utilizando la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); el segundo paso por la amplificación de productos de PCR caracterizados de manera específica para genes de resistencia, los cuales en diversos estudios poblacionales de aislados micobacterianos han demostrado una buena correlación con la resistencia fenotípica, como es el caso de los genes *kat*G e *inh*A para isoniazida y el gen *rpo*B, para rifampicina, respectivamente.

La determinación de la TB-FR hace necesaria la implementación de metodologías rápidas (ejemplo: Griess o MODS) para la identificación de este tipo de aislados; principalmente para la resistencia a la rifampicina, la cual ha demostrado ser una de las mas confiables para identificar los casos de TB-MFR, permitiendo de este modo la identificación temprana de pacientes con un elevado riesgo de TB-FR e interrumpir de manera oportuna la cadena de transmisión de este tipo de aislados.

La aparición de los aislados de TB-XFR ha obligado a desarrollar técnicas rápidas para la identificación de resistencia; no obstante, los métodos moleculares aún no han sido bien desarrollados. Los métodos que utilizan caldos líquidos y agar son los más recomendados para la identificación de la TB-XFR de manera confiable.

6.5 Limitaciones de las PFS

La confiabilidad de las PFS (desarrolladas bajo condiciones óptimas) varía con cada fármaco evaluado; para las PFS de primera línea las más confiables han demostrado ser la rifampicina e isoniazida; las menos confiables y reproducibles en orden son la estreptomicina, el etambutol y la pirazinamida.

Para el caso de los fármacos de segunda línea es mucho más difícil de establecer *in vitro;* sin embargo, se ha demostrado que para los aminoglucósidos, polipéptidos y fluoroquinolonas existe una buena confiabilidad y reproducibilidad. Las pruebas de confiabilidad y reproducibilidad para otros fármacos de segunda línea son más limitadas, no han sido establecidas o no existen. Una de las limitaciones técnicas *in vitro* de las PFS de segunda línea es la inestabilidad de los fármacos, la inactivación por calor, la disolución incompleta, la esterilización y la variabilidad de la potencia del fármaco cuando es mezclado en los diversos medios.

Otra limitación es la relativa cercanía de la concentración crítica con la concentración mínima inhibitoria, necesaria para determinar actividad antimicobacteriana, dando como resultado una clasificación errónea de la susceptibilidad o resistencia de un aislado y, como consecuencia, una baja reproducibilidad de las pruebas. Además de la dificultad técnica, las condiciones de pH, la temperatura y el tiempo de incubación podrían afectar los resultados de las pruebas.

En el ámbito molecular se ha demostrado la asociación de la resistencia fenotípica con la genotípica; sin embargo, para las PFS de segunda línea aún no se han caracterizado todas las mutaciones que le confieren resistencia a fármacos de segunda línea a un aislado de *M. Tuberculosis,* además de que no se han descrito de manera clara los mecanismos moleculares de resistencia para algunos de estos fármacos.

6.6 Uso racional de las PFS de segunda línea en el manejo de pacientes MFR

Las pruebas de sensibilidad a los medicamentos antituberculosis es uno de los procedimientos más difíciles de estandarizar para un laboratorio de micobacteriología. La decisión acerca del uso de los métodos para realizar las pruebas de sensibilidad a fármacos en *M. tuberculosis,* debe basarse en un análisis cuidadoso de sus ventajas y desventajas y sólo después de haber realizado estudios paralelos con los métodos estándar para conocer la confiabilidad y reproducibilidad de las técnicas. El laboratorio que las realice deberá de tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

- El origen de la fármacorresistencia.
- El tipo de pruebas que existen.
- La variación en la estabilidad de los fármacos (filtración, calor, congelación).
- Modificación de la actividad antimicobacteriana de ciertos fármacos cuando se incorporan a diferentes tipos de medio.
- Lectura y reporte de los resultados de la prueba.
- Los criterios de resistencia.
- La infraestructura del laboratorio.
- Carga de trabajo.
- Costo-efectividad.
- Habilidad técnica del personal.
- Capacidad de identificar las diferentes especies de *Mycobacterium.*
- Realizar entre 50-200 pruebas por año.
- Control de calidad interno, externo nacional y supranacional.

La complejidad de la implementación de las PFS de segunda línea crea la necesidad de que sean desarrolladas por los Laboratorios Nacionales de Referencia, debido al pequeño número de casos y la concomitante dificultad para mantener la habilidad técnica.

Las PFS de segunda línea deben ser planificadas por el nivel central y realizadas con la periodicidad que se estime conveniente, particularmente para las PFS de segunda línea.

6.7 Reporte de resultados

La determinación del crecimiento e identificación de *M. tuberculosis* toma cerca de 3-8 semanas en medio sólido y de 1-2 semanas en medios líquidos. Las PFS de un aislado de *M. tuberculosis* toma además de 2-4 semanas en medio sólido y aproximadamente una semana en medio líquido.

Para asegurar el diagnóstico oportuno de *M. tuberculosis* y de los aislados de TB-FR, el laboratorio define los estándares de tiempo, los cuales se siguen estrictamente con el fin de garantizar la confiabilidad de las PFS.

6.8 Bioseguridad en el laboratorio

La realización meticulosa de las técnicas es la principal medida de bioseguridad, así como la organización, el orden, la concentración, el cuidado y precaución en el trabajo; no pueden ser sustituidos por ninguna medida, ni por ningún equipo, por sofisticado que éste sea. La disminución en el uso de aerosoles en el laboratorio es la clave fundamental de la bioseguridad, ya que son el vehículo más peligroso para trasmitir y transferir los bacilos de *M. tuberculosis.*

El personal, al momento de incorporarse al laboratorio, debe someterse a un examen médico y radiografía de tórax, cuyos resultados deben ser normales, así como una prueba de PPD que debe ser positiva; de ser negativa, se procede a vacunar con BCG y se admite al personal después de que se haya verificado la positividad.

El personal que trabaja en bacteriología de la tuberculosis debe de recibir capacitación en:

- Precauciones generales de trabajo.
- Buenas prácticas de laboratorio.
- Precauciones en la toma y manejo de las muestras.
- Manipulación y uso de desinfectantes.
- Manipulación de sustancias químicas.
- Protocolos de seguridad frente a un accidente de trabajo.

Asimismo, el personal que procese y maneje muestras para cultivo deberá de estar informado y entrenado en:

- Riesgos y forma de transmisión de la tuberculosis.
- Higiene.
- Uso adecuado de la ropa de protección.
- Conocer el riesgo biológico, químico y físico.
- Entender los principios de la seguridad biológica, química y física.
- Manejo de material potencialmente infeccioso.
- Minimización de la generación de aerosoles en los procesos técnicos.
- Diseño del laboratorio, flujo de material y de aire.
- Acciones a tomar en caso de accidentes o derrames de muestras.
- Operación y mantenimiento de equipo.
- Operación y manejo de la cabina de bioseguridad.
- Eliminación de Residuos Peligrosos Biológicos Infecciosos (NOM-087-ECOL-1995).
- Precauciones para el manejo y transporte de muestras y de cultivos.

6.9 Control y aseguramiento de la calidad

El laboratorio que procese PFS de primera y segunda línea deberá contar con un sistema estricto de control y aseguramiento de la calidad interna y externa, con el fin de garantizar la confiabilidad y oportunidad de los resultados de las pruebas de laboratorio.

El laboratorio que realice las PFS deberá de asegurar la concordancia de las PFS de primera línea en 90% a través del Control de Calidad Externo del InDRE para los LESP, para los laboratorios centrales del InDRE, INER e INCMNSZ por agencias internacionales (como los CDC de Atlanta de los Estados Unidos y la OMS) mediante paneles de evaluación periódicos de PFS de primera línea con el fin de garantizar la confiabilidad de los resultados.

6.10 Bibliografía recomendada

Cohn, M.L., *et al.*, "Combined Drug Treatment of Tuberculosis. Prevention of Emergence of Mutant Populations of Tubercle Bacilli Resistant to Both Streptomycin and Isoniazid in vitro". *J. Clin Invest.* 1959;38:1349-55.

El manual de los CDC, por Kubica, G.P., y Dye, W.E., *Laboratory Methods for Clinical and Public Elath Mycobacteriology.* US Goverment Printing Office, Washington, 1967.

Espinal, M.A., *et al.*, "Drug Resistant Tuberculosis in the Dominican Republic: Results of a Nationwide Survey". *Int J Tuberc Lung Dis* 1998. 2(6):490-498.

García-García, M.L., *et al.*, "Tuberculosis y SIDA en México". *Salud Pública Mex.* 1995;37:539-548.

Olvera, C.R., "Drogorresistencia secundaria en tuberculosis. Tendencia en el Instituto de Enfermedades Respiratorias". *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2001;14(3);151-159.

Organización Mundial de la Salud, Nota descriptiva núm. 104. Revisada en marzo 2006.

Organización Panamericana de la Salud, por Heymann, D.L., editor, *El control de las enfermedades transmisibles.* 18a edición, 2005.

Peter, C.R., *et al.*, "Drug Resistance Pulmonary Tuberculosis in the Baja California-San Diego Country Border Population". *West Med.* 1998;169:208-213.

Sada, Díaz E. y Sifuentes-Osornio, J. *Tuberculosis*. México, InterAmericana-Mcgraw-Hill, 1995.

Secretaría de Salud, *Información Epidemiológica de Morbilidad 2006*, versión ejecutiva. 2ª ed. México, Dirección General de Epidemiología, 2006.

Secretaría de Salud, *Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.*

Sifuentes-Osornio, J., *et al.*, "Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes mexicanos: características clínicas y factores de riesgo". *Rev Invest Clin.* 1995;47(4):273-281.

The public Elath service nacional tuberculosis referente laboratory and the nacional network. Minimum requierements, role and operation in a low-income country. IUATLD, 1998.

Woods, G.L., *et al.*, "Susceptibility Test Methods: Mycobacteria, Nocardia and other Actinomycetes", en Murray, P.R. *et al.*, Manual of Clinical Microbiology, 9ª ed. Washington, ASM Press, 2007:1223-47.

World Health Organization, *Laboratory Services in Tuberculosis Control (Parts I,II y III)*. Ginebra, 1998, (WHO/TB/98.258).

World Health Organization, Revised TB Recording and Reporting and Registers_Version 2006, (WHO/HTM/TB/2006.373); available at (http://www.who.int/entity/tb/TAES/r_and_r_forms/en/index.html).

World Health Organization, *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes,* 3a ed. Ginebra, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313), revision 2008.

World Heath Organization, *Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis.* Emergency update, 2008.

Capítulo 7

Estrategias para el tratamiento de la tuberculosis multifármacorresistente y con resistencia extendida

Todo paciente diagnosticado con tuberculosis fármacorresistente que necesite medicamentos de segunda línea, entra en la Categoría IV de diagnóstico, por lo que necesitará tratamiento especializado. En este capítulo se presentan las opciones estratégicas para tratar la TB-MFR *(tratamiento estándar, empírico e individualizado) con base en el análisis de las condiciones específicas del país. En México, se utilizan las opciones de tratamiento estándar e individualizado exclusivamente.*

7.1 Consideraciones para el diseño de la estrategia de tratamiento
7.2 Diferentes estrategias de tratamiento
7.3 Clases de medicamentos antituberculosis
7.4 Diseño de tratamientos
7.5 Finalización de la administración del medicamento inyectable (fase intensiva)
7.6 Duración total del tratamiento
7.7 La cirugía en el tratamiento de casos Cat. IV
7.8 Terapias coadyuvantes en el tratamiento de la TB-MFR
7.9 Apoyo nutricional
7.10 Corticoesteroides
7.11 Bibliografía recomendada

7.1 Consideraciones para el diseño de la estrategia de tratamiento

El tratamiento de la TB-MFR es una intervención compleja, como complejo también es adecuar una estrategia para todas las situaciones.

Hay que tener en cuenta los factores epidemiológicos, operativos y financieros para decidir qué intervenciones son las más convenientes.

La presente estrategia de tratamiento ha sido diseñada después de haber analizado los datos de fármacorresistencia y la disponibilidad, así como el uso previo de medicamentos antituberculosis en el país. Adicionalmente, se consideró la prevalencia de la fármacorresistencia en pacientes nuevos y en retratamiento (fracaso, recaída, regreso tras incumplimiento terapéutico y otros).

7.2 Diferentes estrategias de tratamiento

Tratamiento estándar: Se diseña sobre la base de los datos de las PFS representativas de categorías específicas de tratamiento y la utilización de fármacos de primera y segunda línea disponibles en el país. Sin embargo, la TB-MFR presunta debe confirmarse mediante las PFS. Todos los pacientes del grupo o categoría definidos reciben el mismo esquema de tratamiento.

Tratamiento empírico: Se diseña individualmente sobre la base de los antecedentes de tratamiento antituberculosis previo y con ayuda de los datos del estudio de las PFS representativas. Generalmente, un tratamiento empírico se ajusta para cada paciente en cuanto se dispone de los resultados de sus PFS.

Tratamiento individualizado: Se diseña sobre la base de antecedentes de tratamiento antituberculosis y del resultado de las PFS.

7.3 Clases de medicamentos antituberculosis

Los fármacos antituberculosis se clasificaban tradicionalmente en medicamentos de primera y de segunda línea, siendo la isoniazida, la rifampicina, la pirazinamida, el etambutol y la estreptomicina los medicamentos de primera línea. Otra forma de clasificación es por grupos, en los cuales se jerarquizan con base en la potencia, los datos sobre la eficacia, la experiencia de uso y la clase de medicamento (**cuadro 7.1**).

Cuadro 7.1. Medicamentos antituberculosis por grupo y abreviatura

Grupo de medicamentos	Medicamento (abreviatura)
Grupo 1. Antituberculosis orales de primera línea:	Isoniazida (H); rifampicina (R); etambutol (E); pirazinamida (Z)
Grupo 2. Antituberculosis inyectables:	Estreptomicina (S); kanamicina (Km); amikacina (Am); capreomicina (Cm)
Grupo 3. Fluoroquinolonas:	Ofloxacino (Ofx); levofloxacino (Lfx); moxifloxacino (Mfx)
Grupo 4. Bacteriostáticos orales, antituberculosis de segunda línea:	Etionamida (Eto); protionamida (Pto); cicloserina (Cs); terizidona (Trd); ácido p-aminosalicílico (PAS)
Grupo 5. Antituberculosis con eficacia poco clara (no recomendados por la OMS para uso corriente con pacientes de TB-MFR):	Clofazimina (Cfz); amoxicilina/clavulanato (Amx/Clv); claritromicina (Clr); linezolid (Lzd); tioacetazona (Th); imipenem/cilostatín (Ipm/Cln); dosis altas de isoniazida (high-dose H); Claritromicina (Clr)

7.4 Diseño de tratamientos

- Los tratamientos deben basarse en los antecedentes de los medicamentos (historial farmacológico) que haya tomado el paciente.
- Hay que tener en cuenta los medicamentos y los tratamientos generalmente usados en el país, además de la prevalencia de la resistencia a los medicamentos de primera y de segunda línea.
- *Los tratamientos deben constar de al menos cuatro medicamentos de eficacia demostrada o con alta probabilidad de ser eficaces.* Si

no está muy clara la eficacia de un medicamento, podrá formar parte del tratamiento, pero sin que el éxito de éste deba depender de aquél (no se cuenta entre los 4 medicamentos necesarios). A menudo, se puede comenzar con más de cuatro medicamentos si se desconoce el patrón de sensibilidad y si la eficacia de alguno de los medicamentos es cuestionable, o en presencia de afectación pulmonar extensa y bilateral.

- Los medicamentos se administran al menos seis días a la semana. Cuando sea posible, la pirazinamida, el etambutol y las fluoroquinolonas se darán una vez al día, pues las altas concentraciones séricas que se logran de esta manera pueden resultar más eficaces. La dosificación de una vez por día es posible en otros medicamentos de segunda línea, según la tolerancia del paciente. La etionamida, protionamida, cicloserina y el PAS se han administrado tradicionalmente en dosis fraccionadas.
- La dosis del medicamento se determina en función del peso corporal.
- Se usa un medicamento inyectable (aminoglucósido o capreomicina) hasta 4 meses después de la negativización del cultivo, pero un mínimo de 6 meses.
- El tratamiento ha de tener una duración mínima de 18 meses después de la conversión.
- Cada dosis se administra como tratamiento directamente observado (TDO) durante toda su duración. La tarjeta de tratamiento se marca para cada dosis observada.
- Las PFS, cuando las realiza un laboratorio acreditado, deben servir para guiar la terapia. Todavía no contamos con una evaluación completa de dichas pruebas para algunos medicamentos de primera línea y de la mayoría de los de segunda línea en cuanto a su confiabilidad y su valor clínico. Con las PFS no puede predecirse la eficacia o ineficacia de un medicamento con toda certeza. Las PFS para etambutol, pirazinamida, grupo 4 y 5 no tienen una alta reproducibilidad ni confiabilidad, por lo que hay que ser cuidadosos en basar una terapia individual tomando en cuenta las PFS a los mencionados fármacos.
- Las PFS se solicitan sólo previo al inicio de tratamiento, sin que deban solicitarse durante el tratamiento, salvo que el paciente fracase al mismo.

- La pirazinamida puede usarse durante todo el tratamiento si se considera eficaz.
- La detección temprana de la TB-MFR y el inicio inmediato del tratamiento son factores importantes para lograr buenos resultados.

7.4.1 Selección de medicamentos para el tratamiento de la TB-MFR

Grupo 1. Antituberculosis orales de primera línea:

Los medicamentos del grupo 1 son los antituberculosis más potentes y mejor tolerados. Deben prescribirse sólo si existen datos fidedignos de laboratorio o antecedentes clínicos que apunten a su eficacia.

Grupo 2. Antituberculosis inyectables:

Un medicamento inyectable del grupo 2 debe prescribirse a todos los pacientes con sensibilidad documentada o presunta, siguiendo un orden jerárquico basado en la eficacia, los efectos adversos y el costo. Si la cepa es sensible, la estreptomicina es el medicamento inyectable usual preferido. La kanamicina o la amikacina (esta última tiene más efectos secundarios) son la opción lógica, dado su bajo costo y la buena experiencia de su uso. Se considera que la amikacina y la kanamicina son muy similares y tienen cerca de 100% de resistencia cruzada. Si una cepa es resistente tanto a la estreptomicina como a la kanamicina, debe usarse capreomicina.

Grupo 3. Fluoroquinolonas:

Se usará un medicamento de este grupo si la cepa es sensible. Actualmente, las fluoroquinolonas disponibles más potentes en orden descendente basado en actividad *in vitro* y en estudios con animales son: moxifloxacino, levofloxacino, ofloxacino. No se recomienda el uso de ciprofloxacina por tener menor actividad.

Grupo 4. Bacteriostáticos orales de segunda línea:

Los medicamentos del grupo 4 se agregan sobre la base de la sensibilidad calculada, los antecedentes del uso del medicamento, su eficacia, perfil de efectos adversos y costo. Si sólo se necesita

uno de estos medicamentos, suele optarse por la etionamida/protionamida debido a su eficacia comprobada y bajo costo. Si se necesitan dos medicamentos, suele elegirse cicloserina con etionamida/protionamida o PAS. Como la combinación etionamida/protionamida y PAS tiene una mayor incidencia de efectos digestivos adversos, estos dos medicamentos solo se usan juntos cuando se necesitan los tres medicamentos del grupo 4. Se recomienda iniciar la etionamida/protionamida a dosis baja (250 mg) durante unos pocos días y luego aumentarse gradualmente cada 3-5 días hasta que se alcance la dosis total.

Grupo 5. Antituberculosis con eficacia poco clara:

No están recomendados para uso corriente en el tratamiento de la TB-MFR por desconocerse su contribución a la eficacia de la politerapia. Se indican en aquellos casos en los que es imposible diseñar un esquema adecuado de tratamiento con los medicamentos de los grupos 1 a 4. Los pacientes con cepas resistentes a niveles bajos de isoniazida pero sensibles a concentraciones mayores pueden recibir dosis altas del medicamento. Sin embargo, como el beneficio puede ser pequeño, la isoniazida en esta situación no debe ser uno de los cuatro medicamentos principales. El uso de la tioacetazona es limitado, porque produce erupciones cutáneas, sobre todo en seropositivos al **VIH,** y puede dar lugar al síndrome de Stevens-Johnson y conducir a la muerte. Además, la tioacetazona tiene resistencia cruzada con las tioamidas (etionamida y protionamida) y se considera un antituberculosis relativamente poco potente.

7.4.2 Esquemas de tratamiento para las diferentes categorías y situaciones (véanse algoritmos en Anexo 1)

A) Casos nuevos (nunca antes tratados) de TB activa:

a) Tratamiento Cat. I.

b) Justificación: relativamente baja prevalencia de TB-MFR en los casos nuevos.

c) Estrategia: Iniciar Cat. I. En caso de BK (+) al segundo mes de tratamiento, realizar cultivo, identificación y PFS. Modificar el tratamiento de acuerdo a los resultados de la PFS y la subsecuente evolución bacteriológica del paciente.

B) Fracaso operativo de tratamiento CAT I:

Paciente en tratamiento que continúa o vuelve con bacteriología positiva (baciloscopia, cultivo de esputo o ambas) al final del cuarto mes de iniciado un primer tratamiento no supervisado o irregular de Cat. I. A este grupo se les indica cultivo y PFS antes de iniciar un retratamiento.

a) Tratamiento: Cat. II.

b) Justificación: baja probabilidad de TB-MFR.

c) Estrategia: solicitar cultivo, identificación (de no haber sido realizada con anterioridad) y PFS. Si al enfermo se le realizó PFS al segundo mes de tratamiento, tómense en consideración estos resultados para adecuar el régimen. En caso contrario, el esquema será readecuado al disponer de los resultados de las PFS realizadas al inicio de la Cat. II.

C) Fracaso farmacológico de CAT I:

Paciente en tratamiento supervisado que continúa o vuelve a tener bacteriología positiva (baciloscopia, cultivo de esputo o ambas) al finalizar el cuarto mes de haber comenzado un primer tratamiento estrictamente supervisado. A este grupo se les indica PFS.

a) Tratamiento: Cat. IV estandarizado:
6*Km + Ofx + Pto + Cs + Z +E/ 18** Ofx + Pto + Cs (+ Z + E)

b) Justificación: moderada a alta probabilidad de TB-MFR.

c) Estrategia: Solicitar cultivo, identificación (de no haber sido realizada con anterioridad) y PFS. Si al enfermo se le realizó PFS al segundo mes de tratamiento, tomar en consideración estos resultados para adecuar el régimen. En caso contrario, el esquema será readecuado al disponer de los resultados de las PFS realizadas al inicio del Cat. IV estandarizado.

D) Fracaso farmacológico Categoría II:

Paciente en tratamiento que continúa o vuelve con bacteriología positiva (baciloscopia, cultivo de esputo o ambas al finalizar el cuarto o quinto mes de haber comenzado el tratamiento). A este grupo se les indica PFS.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

a) Tratamiento: Cat. IV estandarizado:
6*Km + Ofx + Pto + Cs + Z +E/ 18** Ofx + Pto + Cs (+ Z + E)

b) Justificación: moderada a alta probabilidad de TB-MFR.

c) Estrategia: Solicitar cultivo, identificación (si no fue realizada con anterioridad) y PFS. Si al enfermo se le realizó PFS al segundo o tercer mes de tratamiento tomar en consideración estos resultados para adecuar el régimen. En caso contrario, el esquema será readecuado al disponer de los resultados de las PFS realizadas al inicio del Cat. IV estandarizado.

E) Recaídas o reingreso luego de recuperación de abandono de Cat. I:

a) Tratamiento: Cat. II.

b) Justificación: baja probabilidad de TB-MFR.

c) Estrategia: Solicitar cultivo, identificación (si no fue realizada con anterioridad) y PFS. El esquema será readecuado al disponer de los resultados de las PFS realizadas al inicio del Cat. II.

F) Contacto de un caso TB-MFR:

a) Tratamiento: Cat. IV igual al que recibe o recibió el caso índice.

b) Justificación: alta probabilidad de TB-MFR.

c) Estrategia: solicitar cultivo, identificación y PFS al inicio del tratamiento. El esquema será readecuado al disponer de los resultados de las PFS realizadas al inicio de Cat. IV.

G) Caso con TB-MFR documentada con PFS:

a) Tratamiento: Cat. IV, que variará de acuerdo a la situación particular del enfermo.

b) Justificación: TB-MFR demostrada.

c) Estrategia: tomar en consideración antecedentes de uso de aminoglucósidos y otros medicamentos de segunda línea. También la disponibilidad o no de PFS de segunda línea al inicio del tratamiento. Si no están disponibles las PFS de segunda línea al inicio del tratamiento, el mismo será ajustado al recibirlas, tomando en consideración las limitantes propias de las PFS.

- Cuando esté documentada o exista alta probabilidad de sensibilidad a fluoroquinolonas e inyectables:
  6*Km+Lfx(Ofx)+Pto+Cs(+E+Z)/18**Lfx(Ofx)+Pto+Cs(+E+Z)

- Cuando esté documentada o exista alta probabilidad de sensibilidad a fluoroquinolonas y la resistencia a aminoglucósidos:
  6*Cm+Lfx+Pto+Cs+PAS+Z+E/18**Lfx+Pto+Cs+PAS(+E+Z)

- Cuando esté documentada la resistencia a fluoroquinolonas y la sensibilidad o exista alta probabilidad de sensibilidad a aminoglucósidos:
  6*Km+Mfx+Pto+Cs+PAS+Z/18**Mfx+Pto+Cs+PAS

- Cuando esté documentada la resistencia a fluoroquinolonas y a aminoglucósidos: tratamiento individualizado para TB-XFR con los siguientes criterios:

Notas al tratamiento:

* La duración recomendada de la administración del medicamento inyectable o fase intensiva, depende de la conversión del esputo (baciloscopia y cultivo). La recomendación mínima es mantener el medicamento inyectable durante por lo menos 6 meses y al menos 4 meses después de la primera conversión del esputo que se mantiene (baciloscopia o cultivo negativos).

** La duración recomendada del tratamiento depende de la conversión del esputo (baciloscopia y cultivo). La recomendación mínima es mantener el tratamiento al menos 18 meses tras la conversión del cultivo. En los casos considerados "crónicos" y con lesión pulmonar extensa puede considerarse ampliarlo a 24 meses.

Consideraciones para el tratamiento:

- Es posible incluir cualquier fármaco del grupo 1 que pudiera ser efectivo.
- En el tratamiento se debe incluir un inyectable al que la cepa sea susceptible.
- Es posible considerar la utilización de dosis altas de isoniazida si se documenta una resistencia de bajo nivel a este fármaco.
- La cirugía será considerada como un adyuvante adicional sólo en casos de enfermedad localizada.

El seguimiento de los pacientes será con la estrategia TAES al 100%.

7.5 Finalización de la administración del medicamento inyectable (fase intensiva)

La duración recomendada de la administración del medicamento inyectable o fase intensiva depende de la conversión del esputo (baciloscopia y cultivo). La recomendación mínima es mantener el medicamento inyectable durante (por lo menos) seis meses y, al menos, cuatro meses después de la primera conversión del esputo que se mantiene (baciloscopia o cultivo negativos).

También puede considerarse la terapia intermitente con medicamentos inyectables (tres veces por semana tras un periodo inicial de 2-3 meses de terapia diaria) en pacientes con quienes se usó el medicamento inyectable durante un lapso prolongado y cuando aumenta el riesgo de toxicidad.

7.6 Duración total del tratamiento

Será de un mínimo de dos años, pero debe mantener el tratamiento al menos 18 meses tras la conversión del cultivo.

7.7 La cirugía en el tratamiento de casos Categoría IV

Entre las indicaciones generales de resección quirúrgica para programas figuran los enfermos que siguen presentando baciloscopia positiva, con resistencia a muchos medicamentos (tal como la TB-XFR) y con afección pulmonar localizada.

7.8 Terapias coadyuvantes en el tratamiento de la TB-XFR

Pueden aplicarse medidas coadyuvantes para reducir los efectos adversos y la morbilidad, así como para mejorar los resultados del tratamiento de la TB-XFR.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

7.9 Apoyo nutricional

El apoyo nutricional puede adoptar la forma de alimentos básicos, adecuación de la dieta diaria de acuerdo a alimentos disponibles en la región y, siempre que sea posible, debe incluir una fuente de proteína.

Todos los pacientes que toman cicloserina o terizidona deben también recibir vitamina B6 (piridoxina) para prevenir efectos neurológicos adversos. Pueden darse suplementos vitamínicos (especialmente vitamina A) y minerales en zonas en las que gran parte de los enfermos tienen carencias. Si se dan minerales (zinc, hierro, calcio, etc.), no deben administrarse junto con las fluoroquinolonas, ya que pueden dificultar la absorción.

7.10 Corticosteroides

El uso de corticosteroides en enfermos de TB-MFR puede ser beneficioso en casos de insuficiencia respiratoria grave y de compromiso del Sistema Nervioso Central.

Suele usarse la prednisona a dosis inicial de aproximadamente 1 mg/kg con disminución gradual de la dosis diaria en 10 mg por semana cuando haya sido indicada durante un periodo más largo.

Tabla 7.2. Dosis de los medicamentos antituberculosis para adultos

Medicamento (Abreviatura)	Peso corporal			
	<33 kg	33-50 kg	51-70 kg	>70 kg*
GRUPO 1: Antituberculosis Orales de Primera Línea				
Isoniazida (H) (100, 300 mg)	4-6 mg/kg/día o 8-12 mg 3 veces /semana	200-300 mg/día o 450-600 mg 3 veces /semana	300 mg/día o 600 mg 3 veces /semana	300 mg/día o 600 mg 3 veces /semana
Rifampicina (R) (150, 300 mg)	10-20 mg/kg/día	450-600 mg	600 mg	600 mg
Etambutol (E) (100, 400 mg)	25 mg/kg/día	800-1200 mg	1200-1600mg	1600-2000 mg
Pirazinamida (Z) (500 mg)	30-40 mg/kg/día	1000-1750 mg	1750-2000 mg	2000-2500 mg
GRUPO 2: Antituberculosis Inyectables				
Estreptomicina (S) (vial de 1 g)	15-20 mg/kg/día	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Kanamicina (Km) (vial de 1 g)	15-20 mg/kg/día	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Amikacina (Am) (vial de 1 g)	15-20 mg/kg/día	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Capreomicina (Cm) (vial de 1 g)	15-20 mg/kg/día	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
GRUPO 3: Fluoroquinolonas				
Ofloxacino (Ofx) (200, 300, 400 mg)	800 mg **	800 mg	800 mg	800-1000 mg
Levofloxacino (Lfx) (250, 500 mg)	750 mg **	750 mg	750 mg	750-1000 mg
Capreomicina (Cm) (vial de 1 g)	400 mg **	400 mg	400 mg	400 mg
GRUPO 4: Bacteriostáticos Orales, Antituberculosis Orales de Segunda Línea				
Etionamida (Eto) (250 mg)	15-20 mg/kg 500 mg/día	750 mg	750-1000 mg	750-1000 mg
Protionamida (Pto) (250 mg)	15-20 mg/kg/día	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Cicloserina (Cs) (250 mg)	15-20 mg/kg/día	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Terizidona (Trd) (300 mg)	15-20 mg/kg/día	600 mg	600 mg	900 mg
*** Ácido p-aminosalicílico (**PAS**) (sobres de 4 g)	150 mg/kg/día	8 mg	8 mg	8 mg
GRUPO 5: Antituberculosis con Eficacia Poco Clara (no recomendados por la OMS para uso corriente con pacientes de TB-MFR)				
Tioacetazona (Th): la dosis usual para los adultos es de 150 mg. Clofazimina (Cfz); amoxicilina/clavulanato (Amx/Clv); claritromicina (Clr); linezolida (Lzd). No están plenamente determinadas su eficacia ni su dosificación en el tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente.				

* *Dosis máxima.*
** *La dosis que se describe es la de adulto.*
*** *La dosificación del* **PAS** *sódico puede variar según fabricantes y preparados, por lo cual se verificará la dosis recomendada por el fabricante.*

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

7.11 Bibliografía recomendada

A TAES-Plus handbook: guide to the community-based treatment of MDR-TB, Boston, Partners In Health, 2002.

Alvirez-Freites, E.J., *et al.,* "In vitro and in vivo activities of gatifloxacin against Mycobacterium tuberculosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, 46(4):1022-1025.

Bilaceroglu, S., *et al.,* "Prednisolone: a Beneficial and Safe Adjunct to Antituberculosis Treatment? A Randomized Controlled Trial". *IJTLD,* 1999, 3(1):47-54.

Chávez-Pachas, A.M. *et al.,* "Identifying Early Treatment Failure on Category I Therapy for Pulmonary Tuberculosis in Lima Ciudad, Peru". *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease,* 2004, 8(1):52-58.

Daley, C.L., "Mycobacterium Tuberculosis Complex", en: Yu, V.L., Merigan, T.C. Jr., Barriere, S.L., eds. *Antimicrobial Therapy and Vaccines.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999:531-536.

Dooley, D.P., *et al.,* "Adjunctive Corticosteroid Therapy for Tuberculosis: a Critical Reappraisal of the Literature. *Clinical Infectious Diseases,* 1997, 25(4):872-887.

Fim, S.J., "Drug-Susceptibility Testing in Tuberculosis: Methods and Reliability of Results. *European Respiratory Journal,* 2005, 25(3):564-569.

Francis, R.S. y Curwen, M.P., "Major Surgery for Pulmonary Tuberculosis: Final Report. A National Survey of 8,232 Patients Operated on from April 1953 to March 1954 and Followed up for Five Years". *Tubercle,* 1964, 45:5-79.

Holdiness, M.R., "Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetics of the Antituberculosis Drugs". *Clinical Pharmacokinetics*, 1985, 10:532-524.

Horne, N.W. y Grant, I.W.B., "Development of Drug Resistance to Isoniazid During Desensitization: a Report of Two Cases. *Tubercle*, 1963, 44:180-182.

Ji, B., *et al.*, "In Vitro and in Vivo Activities of Moxifloxacin and Clinafloxacin Against Mycobacterium Tuberculosis". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, 42(8):2066-2069.

Leimane, V. *et al.*, "Clinical Outcome of Individualised Treatment of Multi-Drug-Resistant Tuberculosis in Latvia: a Retrospective Cohort Study". *Lancet*, 2005, 365(9456):318-326.

Mitnick, C., *et al.*, "Community-Based Therapy for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Lima, Peru". *New England Journal of Medicine*, 2003, 348(2):119-128.

Pomerantz, B.J., *et al.*, "Pulmonary Resection for Multi-Drug Resistant Tuberculosis". *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2001, 121(3):448-453.

Senderovitz, T. y Viskum, K., "Corticosteroids and Tuberculosis". Respiratory Medicine, 1994, 88:561-565.

World Heath Organization, *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes*, 3ª ed. Ginebra, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

Capítulo 8

Tratamiento de casos con tuberculosis producida por cepas mono y polirresistentes (tuberculosis fármacorresistente distinta de la TB-MFR)

Se establecen las estrategias recomendadas para el tratamiento de los enfermos con tuberculosis fármacorresistente distinta de la TB-MFR*, entre las que figuran la tuberculosis monorresistente y la polirresistente.*

8.1 Consideraciones generales
8.2 Consideraciones para la notificación
8.3 Tratamiento de enfermos con cepas mono y polirresistentes
8.4 Bibliografía recomendada

8.1 Consideraciones generales

Se entiende por monorresistencia a la resistencia a un único medicamento de primera línea; por polirresistencia, a la resistencia a dos o más medicamentos de primera línea que no incluya la isoniazida y la rifampicina.

Los casos de mono o polirresistencia se identifican durante la búsqueda de casos de TB-MFR, en los grupos de riesgo establecidos en el **capítulo 5** (véase **cuadro 5.1**).

El tratamiento de los casos de TB infectados por cepas mono o polirresistentes mediante quimioterapia estándar de corta duración se ha asociado con mayor riesgo de fracaso del tratamiento y amplificación de resistencia, incluida la TB-MFR.

Es posible que la mayoría de los enfermos con cepas mono o polirresistentes se curarán con quimioterapia de corta duración; no obstante, pueden usar esquemas de tratamiento basados en los resultados de las PFS.

8.2 Consideraciones para la notificación

Los pacientes cuyos tratamientos requieren ajustes menores deben ser registrados en el libro de registro de casos.

Estos tratamientos se consideran "modificaciones" a los tratamientos de Cat. I o II. No se clasifican como tratamientos de Cat. IV, que son los diseñados para la TB-MFR. Se construirán cohortes diferenciadas para la evaluación del tratamiento.

8.3 Tratamiento de enfermos con cepas mono y polirresistentes

Una vez que se toma la decisión de modificar la quimioterapia estándar de corta duración, debe elegirse el tratamiento más eficaz desde el principio para maximizar la probabilidad de curación; los medicamentos eficaces no deben guardarse para un uso ulterior.

En el **cuadro 8.1** se sugieren tratamientos correspondientes a diferentes patrones de resistencia en los resultados de las PFS.

Resistencia adicional

Debe sospecharse que se ha producido resistencia adicional si el paciente ha estado tomando el equivalente funcional (monoterapia encubierta) de un solo medicamento durante un periodo significativo (generalmente un mes o más, pero incluso periodos de menos de un mes de terapia inadecuada, pueden producir resistencia).

A veces se produce resistencia si el paciente tomó el equivalente funcional de dos medicamentos (según cuáles sean). Por ejemplo, la pirazinamida no se considera un buen medicamento coadyuvante para prevenir la resistencia. Si un paciente recibió funcionalmente sólo rifampicina y pirazinamida en la fase inicial (por presentar resistencia a isoniazida y etambutol), puede producirse resistencia a la rifampicina. Por tanto, es crucial saber qué medicamentos funcionales recibió el paciente entre la recolección de muestras para las PFS y el momento en que se diseñó el nuevo tratamiento.

Resultados de las PFS

El resultado de las **PFS** que origina un cambio de tratamiento puede no reflejar con exactitud la población bacteriana en el momento de la notificación, pues refleja la población bacteriana en el momento en que se recogió el esputo. Los tratamientos que se presentan en el **cuadro 8.1** se basan en la suposición de que el tipo de fármacorresistencia no ha cambiado durante este intervalo.

El diseño de tratamientos para la tuberculosis mono y polirresistente requiere experiencia y los esquemas serán decididos por el COEFAR.

Cuadro 8.1. Esquemas de tratamiento para TB con mono y polirresistencia

Resistencia a	Tratamiento sugerido	Duración mínima del tratamiento (meses)
H (± S)	R, Z, E y fluoroquinolona	9
H y Z	R, E y fluoroquinolonas	12
H y E	R, Z y fluoroquinolonas	12
R	H, E, fluoroquinolonas y, como mínimo, 2 meses de Z	18
R y E (± S)	H, Z, fluoroquinolonas y un medicamento inyectable durante al menos los 2-3 primeros meses	18
R y Z (± S)	H, E, fluoroquinolonas y un medicamento inyectable durante al menos los 2-3 primeros meses	18
H, E y Z (± S)	R, fluoroquinolonas y un medicamento de segunda línea oral, más uno inyectable durante los 2-3 primeros meses	18

8.4 Bibliografía recomendada

Drug-Resistant Tuberculosis: a Survival Guide for Clinicians, por Francis J. Curry, San Francisco, National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004.

Kim, Y.H., *et al.,* "Treatment of Isoniazid-Resistant Pulmonary Tuberculosis". *BMC Infect Dis.* 2008 Jan 23; 8:6.

Quy, H.T., *et al.,* "Drug Resistance Among Failure and Relapse Cases of Tuberculosis: is the Standard Re-Treatment Regimen Adequate?". *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease,* 2003, 7(7):631-636.

Tuberculosis Research Centre, Chennai, India, "Low Rate of Emergence of Drug Resistance in Sputum Positive Patients Treated with Short Course Chemotherapy". *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease,* 2001, 5(1):40-45.

Capítulo 9

Tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente en condiciones y situaciones especiales

Describe el tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente en condiciones y situaciones especiales. (La infección por el **VIH** *se trata por separado en el capítulo 10.)*

9.1 Embarazo
9.2 Lactancia
9.3 Anticoncepción
9.4 Niños
9.5 Diabetes mellitus
9.6 Insuficiencia renal
9.7 Trastornos hepáticos
9.8 Trastornos convulsivos
9.9 Trastornos psiquiátricos
9.10 Toxicomanía
9.11 Bibliografía recomendada

9.1 Embarazo

A todas las pacientes en edad reproductiva se les debe realizar una prueba de embarazo en la evaluación inicial. El embarazo no es una contraindicación para el tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente activa, que entrañe riesgos para la vida de la madre y el feto. Sin embargo, la planificación familiar, así como evitar un embarazo durante el tratamiento, son prácticas recomendables para las mujeres no embarazadas que tengan que someterse a tratamiento de tuberculosis fármacorresistente, dadas las posibles consecuencias para la madre y el feto, resultantes de las reacciones medicamentosas adversas frecuentes y graves.

Las mujeres embarazadas afectadas por TB-FR se evaluarán cuidadosamente en cuanto a la edad gestacional y la gravedad de la tuberculosis fármacorresistente. Otro tanto se hará con los riesgos y beneficios del tratamiento, fijándose la meta principal de la conversión del esputo para proteger la salud de la madre, el feto y el niño:

- ***Comience el tratamiento de* TB-FR *en el segundo trimestre del embarazo o antes, si el estado de la paciente es grave.*** La decisión de aplazar el comienzo del tratamiento debe ser tomada de común acuerdo entre la paciente y el médico, tras estudiar los riesgos y los beneficios. Al comenzar la terapia se emplearán tres o cuatro medicamentos orales de eficacia demostrada, reforzándose luego con un medicamento inyectable y, tal vez, con otros inmediatamente después del parto.

- ***Evite los medicamentos inyectables.*** En general, los aminoglucósidos no deben usarse en los tratamientos de enfermas embarazadas, ya que pueden ser particularmente tóxicos para el oído fetal en desarrollo. La capreomicina puede conllevar el mismo riesgo de ototoxicidad, pero es el inyectable preferido si es inevitable su uso.

- ***Evite la etionamida.*** La etionamida puede aumentar el riesgo de náuseas y vómitos en el embarazo, ya que se han observado efectos teratogénicos en estudios con animales. Por ello, de ser posible, evite administrar etionamida a las embarazadas.

9.2 Lactancia

Una madre lactante y con tuberculosis fármacorresistente activa debe recibir un ciclo completo de tratamiento antituberculosis. La quimioterapia oportuna y adecuadamente aplicada es la mejor manera

de prevenir la transmisión al bebé de los bacilos de pacientes con tuberculosis.

La mayoría de los medicamentos antituberculosis administrados a estas enfermas aparecerán en la leche materna en concentraciones que equivaldrían a sólo una pequeña fracción de la dosis terapéutica que se emplearía en un lactante, pero no se han establecido los efectos que tal exposición tendría sobre los lactantes durante el ciclo completo del tratamiento de la TB-MFR. Por consiguiente, se recomienda recurrir a la leche maternizada como opción a la lactancia materna.

La madre y su bebé no deben separarse completamente. Sin embargo, si la madre presenta baciloscopia positiva, la atención del lactante debe confiarse a los miembros de la familia hasta que se obtenga la baciloscopia negativa, si esto es factible. Cuando la madre y el lactante están juntos, deben pasar ese tiempo en zonas bien ventiladas o al aire libre. A la madre puede ofrecérsele la opción de usar una protección respiratoria hasta que su baciloscopia se presente negativa.

9.3 Anticoncepción

No hay ninguna contraindicación para el uso de anticonceptivos orales junto con tratamientos que no contienen rifampicina[1]. Las pacientes que vomitan en cuanto toman un anticonceptivo oral pueden absorber menos medicamento y, por consiguiente, la eficacia de éste se verá reducida. Hay que recomendar a estas enfermas que tomen los anticonceptivos en otros momentos de aquellos en los que suelen vomitar debido al tratamiento antituberculosis. De no ser adecuado, deberán usar un método de barrera hasta que puedan tolerar un mes completo de anticonceptivos orales.

[1] *En caso de tuberculosis monorresistente o polirresistente sensible a rifampicina, habrá que considerar que este fármaco interactúa con los anticonceptivos, lo que conlleva una reducción en la eficacia de la protección contra el embarazo.*

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

9.4 Niños

Los niños con tuberculosis fármacorresistente suelen tener resistencia primaria transmitida por un caso inicial con TB-FR. Si se dispone de PFS, éstas deben orientar la terapia. No se deben escatimar esfuerzos para confirmar por bacteriología la tuberculosis fármacorresistente mediante las PFS y para evitar exponer a los niños innecesariamente a medicamentos tóxicos.

El tratamiento de los niños con cultivo negativo, signos clínicos de tuberculosis activa, además de antecedentes de contacto con un caso documentado de tuberculosis fármacorresistente, se determinará en función de las PFS y los antecedentes de la exposición del contacto a los medicamentos antituberculosis.

Los riesgos y beneficios de cada medicamento deben considerarse cuidadosamente al diseñar un tratamiento. Los niños que han recibido tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente han tolerado bien, en general, los medicamentos de segunda línea.

Aunque se ha observado que las fluoroquinolonas retrasan el desarrollo cartilaginoso en los cachorros de perro beagle, la experiencia de su uso no ha puesto de manifiesto efectos similares en las personas. Se considera que las fluoroquinolonas en el tratamiento pediátrico de la TB-MFR presentan más ventajas que riesgos. Además, la etionamida, el PAS y la cicloserina se han usado eficazmente con niños y se toleran bien.

En general, los antituberculosis deben dosificarse en función del peso corporal (**véase el cuadro 9.1**). El monitoreo mensual del peso corporal es de especial importancia en los casos pediátricos, y es preciso ajustar las dosis a medida que los niños aumentan de peso.

Todos los medicamentos (incluidas las fluoroquinolonas), excepto el etambutol, deben administrarse en la mayor de las dosis recomendadas siempre que sea posible. El etambutol debe dosificarse a 15 mg/kg, y no a 25 mg/kg como se hace a veces en adultos con TB-MFR, pues en los niños es más difícil vigilar la neuritis óptica.

Es difícil de evaluar el fracaso del tratamiento en los niños que inicialmente no presentan cultivo positivo. Las anomalías persistentes en la radiografía de tórax no necesariamente significan que no haya mejoría. En los niños, la pérdida de peso o el no aumentar de peso adecuadamente, es de especial interés y a menudo uno de los primeros signos, cuando no el único, de fracaso del tratamiento.

Cuadro 9.1. Dosificación pediátrica de antituberculosis de 2ª línea

Medicamento	Dosis diaria (mg/kg)	Frecuencia	Dosis diaria máxima
Estreptomicina	20 - 40	Una vez al día	1 g
Kanamicina	15 - 30	Una vez al día	1 g
Amikacina	15 - 22,5	Una vez al día	1 g
Capreomicina	15 - 30	Una vez al día	1 g
Ofloxacino	15 - 20	Dos veces al día	800 m g
Levofloxacino	7,5 - 10	Una vez al día	750 mg
Moxifloxacino	7,5 - 10	Una vez al día	400 mg
Etionamida	15 - 20	Dos veces al día	1 g
Protionamida	15 - 20	Dos veces al día	1 g
Cicloserina	10 - 20	Una - dos veces día	1 g
Ácido p-aminosalicílico	150	Una - tres veces día	12 g

9.5 Diabetes mellitus

Las personas con diabetes mellitus y con TB-MFR corren el riesgo de tener resultados deficientes. Además, la diabetes mellitus puede potenciar los efectos adversos de los medicamentos antituberculosis, en particular la disfunción renal y la neuropatía periférica. La diabetes debe controlarse estrechamente durante todo el tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente.

El personal de salud debe estar en comunicación cercana con el médico que controla la diabetes del paciente.

Los hipoglucemiantes orales no están contraindicados durante el tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente, pero puede ser necesario aumentar la dosis.

El uso de etionamida o protionamida puede hacer más difícil controlar los niveles de insulina. Los niveles de creatinina y de potasio deben vigilarse con mayor frecuencia, a menudo semanalmente durante el primer mes y después, como mínimo, mensualmente.

9.6 Insuficiencia renal

Es común la insuficiencia renal causada por la infección tuberculosa de larga duración, o por el uso previo de aminoglucósidos. Debe tenerse sumo cuidado al administrar medicamentos de segunda línea a enfermos con insuficiencia renal, y han de ajustarse las dosis y los intervalos de administración, según se expone en el siguiente cuadro:

Cuadro 9.2. Ajuste de la dosificación antituberculosis en la insuficiencia renal[a]

Medicamento	¿Cambio de la frecuencia?	Dosis[b] y frecuencia recomendada en enfermos con aclaramiento de creatinina <30 ml/min o en los sometidos a hemodiálisis
Estreptomicina	No	300 mg una vez al día, o 900 mg tres veces por semana
Rifampicina	No	600 mg una vez al día, o 600 mg tres veces por semana
Pirazinamida	Sí	25-35 mg/kg por toma, tres veces por semana (no diaria)
Etambutol	Sí	15-25 mg/kg por toma, tres veces por semana (no diaria)
Ofloxacino	Sí	600-800 mg por toma, tres veces por semana (no diaria)
Levofloxacino	Sí	750-1000 mg por toma, tres veces por semana (no diaria)
Moxifloxacino	No	400 mg una vez al día
Cicloserina	Si	250 mg una vez al día, o 500 mg por toma tres veces por semana[c]
Terizidona	-	No se dispone de recomendaciones
Protionamida	No	250-500 mg por toma diaria
Etionamida	No	250-500 mg por toma diaria
Ácido p-aminosalicílico[d]	No	4 g por toma, dos veces al día
Estreptomicina	Si	12-15 mg/kg por toma, dos o tres veces por semana (no diaria)[e]
Capreomicina	Si	12-15 mg/kg por toma, dos o tres veces por semana (no diaria)[e]
Kanamicina	Si	12-15 mg/kg por toma, dos o tres veces por semana (no diaria)[e]
Amikacina	Si	12-15 mg/kg por toma, dos o tres veces por semana (no diaria)[e]

a Adaptado de Treatment of tuberculosis (11).

b Para aprovechar el efecto bactericida dependiente de la concentración de muchos antituberculosis, se administran las dosis ordinarias a menos que haya intolerancia.

c No se ha establecido la idoneidad de las dosis diarias de 250 mg. Debe hacerse un monitoreo cuidadoso de posibles signos de neurotoxicidad (si es posible, medir la concentración en suero y ajustar en consecuencia).

d Las formas farmacéuticas de sales de sodio del PAS pueden dar lugar a un exceso de sodio, y deben evitarse en los enfermos con insuficiencia renal. Aquellas formas farmacéuticas del **PAS** *que no usan la sal de sodio pueden usarse sin riesgo de retención de sodio.*

e Hay que tener cuidado con los medicamentos inyectables en los enfermos con disfunción renal, por el mayor riesgo de ototoxicidad y de nefrotoxicidad.

9.7 Trastornos hepáticos

Entre los antituberculosis de primera línea, la isoniazida, la rifampicina y la pirazinamida se asocian con hepatotoxicidad, siendo este último el más hepatotóxico de los tres medicamentos de primera línea.

Entre los medicamentos de segunda línea, la etionamida, la protionamida y el PAS también pueden ser hepatotóxicos, aunque menos que cualquiera de los de primera línea. Las fluoroquinolonas rara vez conducen a hepatitis.

A los enfermos con antecedentes de hepatopatía puede administrárseles los esquemas de tratamiento habituales contra la tuberculosis fármacorresistente si no presentan signos clínicos de hepatopatía crónica, si no son portadores del virus de la hepatitis, ni tienen antecedentes de hepatitis aguda o de consumo excesivo de alcohol. Sin embargo, en estos pacientes pueden ser más comunes las reacciones hepatotóxicas a los fármacos antituberculosis.

En general, los pacientes con hepatopatía crónica no deben recibir pirazinamida. Pueden usarse todos los demás medicamentos, pero se recomienda la vigilancia minuciosa de las enzimas hepáticas. Si la hepatitis empeora significativamente, puede ser necesario dejar de administrar los medicamentos responsables.

En algunos casos, es posible diferir el tratamiento antituberculosis hasta que se haya resuelto la hepatitis aguda. En otros casos, si es necesario tratar la tuberculosis fármacorresistente durante la hepatitis aguda, la combinación de cuatro medicamentos no hepatotóxicos es la opción más segura.

9.8 Trastornos convulsivos

Algunos pacientes que requieren tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente pueden tener una historia clínica anterior o actual de trastornos convulsivos. Hay que determinar si el trastorno convulsivo está bajo control y si el enfermo está tomando medicación

anticonvulsiva. Si los trastornos convulsivos no están bajo control, hay que comenzar o ajustar su tratamiento antes de iniciar el de la tuberculosis fármacorresistente.

Hay que evitar la cicloserina en los enfermos con trastornos convulsivos activos que no estén bien controlados farmacológicamente. Sin embargo, cuando la cicloserina sea un componente crucial del esquema de tratamiento, puede administrarse, ajustando en consecuencia el tratamiento anticonvulsivo para controlar el trastorno.

En los casos mono y polirresistentes, el uso de la isoniazida y la rifampicina puede interferir con muchos de los medicamentos anticonvulsivos. Antes de su uso deberán comprobarse las interacciones medicamentosas.

9.9 Trastornos psiquiátricos

Es aconsejable que un experto evalúe a los pacientes psiquiátricos antes de comenzar el tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente. La incidencia de depresión y ansiedad en los enfermos de TB-MFR suele ser elevada, generalmente en relación con la cronicidad y los factores de estrés socioeconómico relacionados con la enfermedad.

Puede ser necesario un tratamiento psiquiátrico medicamentoso, la orientación individual o una terapia de grupo. La terapia del grupo ha tenido mucho éxito, ya que proporciona un entorno propicio a los enfermos de TB-MFR, y puede ser útil para todos los enfermos, también los que no presentan trastornos psiquiátricos.

El uso de la cicloserina no está totalmente contraindicado para el paciente psiquiátrico. Los efectos adversos de la cicloserina pueden ser más frecuentes en el paciente psiquiátrico, pero los beneficios de usar este medicamento pueden ser superiores al riesgo incrementado de efectos adversos.

La psicosis, la ideación suicida y cualquier situación en la que el paciente sea un peligro para sí mismo o para los demás, debe ser identificada y rápidamente tratada.

9.10 Toxicomanía

A las personas con afecciones relacionadas con la toxicomanía debe ofrecérseles tratamiento contra su adicción. Debe promoverse e insistirse en la abstinencia completa del alcohol u otras sustancias, si bien el consumo activo no es una contraindicación para el tratamiento antituberculosis.

Si el tratamiento se ve interrumpido reiteradamente por la dependencia del paciente, la terapia debe suspenderse hasta que se hayan tomado medidas para llevar a cabo un tratamiento con éxito o para asegurar el cumplimiento terapéutico.

9.11 Bibliografía recomendada

Brost, B.C. y Newman, R.B., "The Maternal and Fetal Effects of Tuberculosis Therapy". *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America,* 1997, 24(3):659-673.

Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. *Treatment of Tuberculosis. Morbidity and Mortality Weekly Report,* 2003, 52(RR11):1-77.

Duff, P., "Antibiotic Selection in Obstetric Patients". *Infectious Disease Clinics of North America,* 1997, 11(1):1-12.

Figueroa-Damián, R. y Arredondo-García, J.L., "Neonatal Outcome of Children Born to Women with Tuberculosis". *Archives of Medical Research,* 2001, 32(1):66-69.

Hampel, B., *et al.*, "Ciprofloxacino in Pediatrics: Worldwide Clinical Experience Based on Compassionate Use-Safety Report". *Pediatric Infectious Disease Journal,* 1997, 16(1):127-129.

Loebstein, R. y Koren, G., "Clinical Pharmacology and Therapeutic Drug Monitoring in Neonates and Children". *Pediatric Review*, 1998, 19(12):423-428.

Mukherjee, J.S., *et al.*, "Clinical and Programmatic Considerations in the Treatment of MDR-TB in Children: a Series of 16 Patients from Lima, Peru". *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(7):637-644.

Siberry, G.K. y Iannone, R., eds. *The Harriet Lane handbook*, 15a ed. Baltimore, Mosby, 2000.

Swanson, D.S. y Starke, J.R., "Drug Resistant Tuberculosis in Pediatrics". *Pediatric Clinics of North America*, 1995, 42(3):553-581.

Takizawa, T., *et al.*, "The Comparative Arthropathy of Fluoroquinolones in Dogs". *Human and Experimental Toxicology*, 1999, 18(6):392-329.

Warren, R.W., "Rheumatologic Aspects of Pediatric Cystic Fibrosis Patients Treated with Fluoroquinolones". *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1997, 16(1):118-122.

Capítulo 10

La infección por el VIH y la tuberculosis fármacorresistente

En el presente capítulo se aborda el tratamiento de la TB-MFR *en presencia de infección comprobada o presunta por el* VIH*, y se dan orientaciones sobre los recientes planteamientos en materia de* TB/VIH[1].

10.1 Consideraciones generales
10.2 Actividades de colaboración para el control de la tuberculosis y el VIH *recomendadas por la* OMS
10.3 Características clínicas y diagnóstico de la TB-MFR *en las personas con* VIH
10.4 Tratamiento concomitante de la TB-FR *y el* VIH
10.5 Repercusiones del VIH *en el control de la infección por* TB-MFR
10.6 Coordinación en la atención de la coinfección TB/VIH
10.7 Bibliografía recomendada

10.1 Consideraciones generales

La coinfección por el VIH es un reto significativo para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la TB-FR, especialmente en el caso de la TB-MFR.

[1]TB/VIH *es el término usado para la superposición de la tuberculosis y la infección por el* VIH/SIDA*. A menudo se usa para describir las actividades de colaboración contra la tuberculosis y la infección por el* VIH/SIDA*. Así deben denominarse los enfermos de tuberculosis asociada al* VIH.

Conocer la prevalencia epidemiológica local del VIH, la tuberculosis y la TB-MFR asociada a VIH, es importante para establecer:

- Estrategias de tratamiento.
- Actividades recomendadas de colaboración para el control de la TB-MFR y el VIH.
- Directrices diagnósticas y clínicas para el tratamiento de la TB-MFR en personas con el VIH.
- Posibles interacciones medicamentosas, toxicidad, así como los requisitos de monitoreo en el tratamiento concomitante de la tuberculosis fármacorresistente en las personas con VIH.
- Repercusiones del VIH en el control de infecciones.

10.2 Actividades de colaboración para el control de la tuberculosis y el VIH recomendadas por la OMS

La OMS recomienda que se lleven a cabo las 12 actividades de colaboración para reducir la carga conjunta de tuberculosis y VIH, las cuales aparecen listadas en el **cuadro 10.1.**

Cuadro 10.1 Actividades de colaboración contra la Co-infección TB/VIH recomendadas por la OMS

A.	**Establecer los Mecanimos de Colaboración:**
A.1	Establecer un organismo coordinador de las actividades de TB/VIH a todos los niveles.
A.2	Vigilar la prevalencia de la infección por el VIH entre los pacientes con TB.
A.3	Llevar a cabo la planificación conjunta TB/VIH.
B.	**Reducir la Carga de Tuberculosis Entre las Personas que viven con VIH:**
A.1	Realizar una Intensiva búsqueda de casos de tuberculosis.
A.2	Introducir la prevención con Isoniazida.
A.3	Garantizar el control de Infecciones por tuberculosis en los establecimientos de salud y otras instituciones en donde acudan gran número de personas.
A.4	Introduri el tratamiento preventivo con cotrimoxazol (trimetoprim/Sulfametoxazol).
C.	**Reducir la Carga del VIH Entre las Personas con TB:**
C.1	Ofrecer orientación y pruebas de detección del VIH.
C.2	Introducir métodos de prevención de la infección por VIH.
C.3	Asegurar la atención y el apoyo a los afectados por el VIH/SIDA.
C.4	Introducir el tratamiento antirretroviral.

Las presentes directrices recomiendan el estándar más alto de atención, lo cual supone las siguientes actividades contra la TB-MFR y el VIH:

1. ***Determinar la prevalencia de tuberculosis fármacorresistente en las personas con VIH.*** Es recomendable realizar las PFS a todos los casos de tuberculosis con infección asociada con el VIH. Los programas deben determinar el grado de superposición de la TB-MFR y el VIH. Esto puede hacerse de dos maneras: los datos de las PFS de la tuberculosis pueden vincularse con pruebas de detección del VIH de los enfermos con tuberculosis sometidos a tales pruebas; o bien, al determinar el VIH en los casos de tuberculosis.

2. ***Ofrecer consejería y prueba de detección de VIH a todos los afectados de tuberculosis.*** La OMS y el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) recomiendan hacer sistemáticamente a todos los enfermos de tuberculosis la prueba del VIH, previo consentimiento informado; estos datos pueden servir de base para la vigilancia del VIH entre los pacientes con TB.

3. ***Hacer cultivos micobacterianos.*** El cultivo micobacteriano de esputo u otros líquidos y tejidos se recomiendan para contribuir al diagnóstico de la tuberculosis en casos con baciloscopia negativa.

4. ***Realizar las PFS al comenzar el tratamiento contra la tuberculosis.*** No reconocer la TB-MFR en un paciente con VIH puede llevar a un elevado riesgo de mortalidad.

5. ***Administrar lo antes posible el tratamiento antirretroviral (TAR) a los enfermos de TB-MFR/VIH.*** La tuberculosis es una enfermedad indicadora de SIDA, independientemente del recuento de células CD4. Si el recuento de células CD4 está disponible, podrá orientar

la decisión sobre cuándo comenzar el TAR. Asimismo, se recomienda el TAR en casos de TB-MFR/VIH, dada la alta mortalidad de estos pacientes co-infectados. En general, el TAR no debe retrasarse por temor de dar al paciente demasiados medicamentos. Deben seguirse los protocolos establecidos para prevenir el síndrome de reconstitución inmunológica.

6. ***Organizar el seguimiento estricto del tratamiento por un equipo especializado.*** El equipo debe conocer el tratamiento tanto de la TB-MFR como de la infección por el VIH, además de vigilar minuciosamente los posibles efectos adversos, la profilaxis y el tratamiento de las infecciones oportunistas, así como la atención primaria general, las vacunaciones y el apoyo nutricional.

7. ***Asegurar el control de infecciones.*** Hay que llevar un estricto control en los centros de salud y en la comunidad de la infección por tuberculosis, tanto sensible a los medicamentos como fármacorresistente. Entre las medidas administrativas figuran el reconocimiento temprano, el diagnóstico y tratamiento de los casos presuntos de tuberculosis, en particular los de tuberculosis pulmonar, y la separación de otras personas, principalmente de las infectadas por el VIH, hasta que se descarte la enfermedad o el paciente esté adecuadamente tratado. Asimismo, hay que considerar medidas ambientales y personales de protección (**véase capítulo 15**).

8. ***Implicar a los responsables de la coordinación programática de la coinfección de TB/VIH.*** Los responsables de la coordinación de los Programas de Control de Tuberculosis y VIH, deben participar en la planificación y el monitoreo de las actividades contra la TB-MFR y el VIH.

10.3 Características clínicas y diagnóstico de la TB-MFR en las personas con VIH

La TB-MFR en las personas afectadas por el VIH, se presenta de la misma manera que la tuberculosis sensible a los medicamentos. Por tanto, el diagnóstico de la tuberculosis entre los seropositivos al VIH es más difícil, y puede confundirse con otras infecciones pulmonares o sistémicas. Todos los infectados por el VIH que presenten tuberculosis deben someterse a tamizaje de la TB-MFR con PFS. Cuando sea posible, se emplearán las técnicas de diagnóstico rápido de la TB-MFR, pues si estos pacientes reciben un tratamiento inadecuado contra la tuberculosis (o no reciben tratamiento) están en elevado riesgo de muerte.

10.4 Tratamiento concomitante de la tuberculosis fármacorresistente y el VIH

El tratamiento recomendado contra la tuberculosis, ya sea sensible a los medicamentos o resistente, es el mismo para los enfermos infectados por el VIH que para los no infectados, salvo por lo que respecta a la tioacetazona, que no debe usarse en los seropositivos. Sin embargo, el tratamiento es mucho más difícil y los efectos adversos más comunes. Las muertes durante el tratamiento, causadas por la propia tuberculosis o por otras enfermedades relacionadas con el SIDA, son más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH, en particular en estadios avanzados de inmunodeficiencia.

El uso del TAR en pacientes VIH positivo con tuberculosis, mejora la supervivencia y frena la progresión hacia el SIDA. Sin embargo, el comienzo del TAR en seropositivos al VIH con tuberculosis sensible a los medicamentos o fármacorresistentes, suele ir asociado a reacciones adversas que pueden conducir a la interrupción del tratamiento, tanto de la tuberculosis como del VIH.

Tabla 10.2 Recomendaciones para el inicio de tratamiento de TB-MFR, en personas viviendo con VIH

Conteo de Linfocitos CD4	Recomendaciones del TAR	Momento de iniciar el TAR en relación al inicio tratamiento de la TB-MFR
<200	TAR recomendado	A las dos semanas o tan pronto como el tratamiento de la TB-MFR es tolerado.
200-350	TAR recomendado	Después de 8 semanas de empezado el tratamiento antituberculosis.
>350	TAR diferido	Reevaluar al paciente mensualmente para considerar el inicio del TAR. Hacer determinación de CD4 cada 3 meses, durante el tratamiento para TB-MFR.
No disponible	TAR recomendado	Entre 2 a 8 semanas.

Para los pacientes que reciben TAR y son posteriormente diagnosticados con tuberculosis, se requiere determinar si es necesario modificar el TAR o modificar la dosificación debido a posibles interacciones medicamentosas, así como determinar si la aparición de la TB-MFR en un enfermo con TAR es debido a fracaso de éste.

Dada la gran cantidad de medicamentos que han de tomarse y su posible toxicidad combinada, hay que tener en cuenta las siguientes situaciones:

Posibles interacciones medicamentosas en el tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente y el VIH. Las rifamicinas (rifampicina, rifabutina) que no se usan en el tratamiento de la TB-MFR, se necesitan para tratar muchos casos de poli y monorresistencia. Otras interacciones se dan entre las fluoroquinolonas y la didanosina. La didanosina no gastrorresistente contiene un antiácido con base en aluminio y magnesio que, si se administra con fluoroquinolonas, puede dar lugar a una menor absorción de fluoroquinolona; por ello, debe administrarse seis horas antes o dos horas después de la fluoroquinolona.

***Posibles toxicidades medicamentosas en el tratamiento de la tuberculosis multifármacorresistente y el* VIH.** En general, los enfermos infectados por el VIH presentan más reacciones medicamentosas adversas, tanto a los medicamentos antituberculosis como a otros medicamentos. Los efectos adversos conocidos de mayor gravedad para los pacientes coinfectados son la neuropatía periférica (estavudina, aminoglucósidos, cicloserina, pirazinamida), las reacciones cutáneas y de hipersensibilidad (tioacetazona), los del aparato digestivo, la toxicidad renal (inyectables) y los efectos neuropsiquiátricos (cicloserina, efavirenz).

Monitoreo de la tuberculosis multifármacorresistente y tratamiento del* VIH *en enfermos coinfectados. A diferencia del tratamiento de la TB-MFR, que puede omitirse un día de la semana, los medicamentos contra el VIH deben administrarse todos los días. Mientras está administrándose el tratamiento de la TB-MFR, debe realizarse TDO del TAR. La complejidad de los tratamientos antirretrovirales y del tratamiento de la tuberculosis multifármacorresistente, cada uno con sus perfiles específicos de toxicidad, algunos de los cuales pueden ser potenciados por la terapia concomitante, exige un monitoreo riguroso en este grupo particular de pacientes. En condiciones ideales, el TAR debe iniciarse y vigilarse en colaboración con un profesional entrenado tanto en tuberculosis multifármacorresistente como en VIH.

En el **capítulo 11** se describen los requisitos de monitoreo para el tratamiento de la tuberculosis multifármacorresistente y también se indica cuándo es preciso aumentar la frecuencia del seguimiento de los infectados por el VIH.

Los enfermos de TB-MFR asociada al VIH generalmente requerirán apoyo social especial.

Los tratamientos conjuntos son particularmente difíciles de tolerar, el estigma de ambas enfermedades puede dar lugar a una grave discriminación y el riesgo de mortalidad es muy elevado.

10.5 Repercusiones del VIH en el control de la infección por TB-MFR

Los brotes de TB-MFR se han presentado con mayor frecuencia en poblaciones de seropositivos al VIH y con la transmisión nosocomial. Entre los factores que contribuyen a la transmisión nosocomial, tenemos:

- Tardanza en reconocer la TB-MFR.
- Periodos prolongados para el inicio de tratamiento antituberculosis.
- Áreas de hospitalización y salas de espera comunes.
- Proximidad de pacientes con tuberculosis y seropositivos al VIH.

Estas prácticas han conducido a brotes de TB-MFR que afectan tanto a personas seropositivas al VIH como seronegativos.

Debido a lo anterior, se deben tomar precauciones adecuadas de control de infecciones, puesto que se reduce significativamente la transmisión nosocomial. Las medidas de aislamiento, las máscaras para los visitantes y una ventilación adecuada también pueden ser eficaces (**véase el capitulo 15**).

10.6 Coordinación en la atención de la coinfección TB/VIH

Los programas nacionales de control de la tuberculosis y el VIH/SIDA necesitan un plan estratégico conjunto para colaborar con éxito y sistemáticamente en la realización de las actividades recomendadas. Por tanto, debe hacerse un plan coordinado para tratar a los pacientes diagnosticados de tuberculosis multifármacorresistente y de infección por el VIH.

Las actividades coordinadas de capacitación deben centrarse en establecer un equipo multidisciplinario capacitado en atender a los pacientes con coinfección TB/VIH.

10.7 Bibliografía recomendada

Bartlett, J.G., *The Johns Hopkins Hospital 2003 Guide to Medical Care of Patients with HIV Infection,* 11a ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Breen, R.A., *et al.,* "Increased Incidence of Peripheral Neuropathy with Co-Administration of Stavudine and Isoniazid in HIV-Infected Individuals". *AIDS,* 2000, 14(5):615.

Case, P. *et al.,* "At the Borders, on the Edge: Use of Injected Methamphetamine in Tijuana and Ciudad Juarez, Mexico". *J Immigr Minor Health.* 2008 Feb;10(1):23-33. Erratum in: *J Immigr Minor Health.* 2008 Feb;10(1):35. Patricia, Case [corrected to Case, Patricia]. PMID: 17516170. PubMed-indexed for MEDLINE.

Chaisson, R.E., *et al.,* "Tuberculosis in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clinical Features, Response to Therapy and Survival". *American Review of Respiratory Disease,* 1987,136(3):570-574.

Cicero, R., *et al.,* "Frequency of Mycobacterium Bovis as an Etiologic Agent in Extrapulmonary Tuberculosis in HIV-Positive and Negative Mexican patients". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Nov 4. [Epub ahead of print] PMID: 18982366. PubMed - as supplied by publisher.

Dean, G.L., *et al.,* "Treatment of Tuberculosis in HIV-Infected Persons in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy". *AIDS,* 2002, 16(1):75-83.

Del Campo-Rodríguez, L.E. y Sifuentes-Osornio, J., "Opportunistic Infections in the Acquired Inmunodeficiency Syndrome: the History in Mexico 20 Years After the Beginning of the Epidemic". *Rev Invest Clin.* 2004 Mar-Apr;56(2):169-80. Review. Spanish. PMID: 15377070. PubMed - indexed for MEDLINE.

Galárraga, O. y Bertozzi, S.M., "Stakeholders' Opinions and Expectations of the Global Fund and their Potential Economic Implications". *AIDS.* 2008 Jul;22 Suppl 1:S7-S15. PMID: 18664957. PubMed - indexed for MEDLINE.

García-García, M.L., *et al.,* "Drug Resistance of Mycobacterium Tuberculosis in Orizaba, Veracruz. Implications for the Tuberculosis Prevention and Control Program". *Rev Invest Clin. PMID:* 11599478. PubMed - indexed for MEDLINE].

García-García, M.L., *et al.,* "Epidemiology of AIDS and Tuberculosis". *Bull Oficina Sanit Panam.* 1994 Jun;116(6):546-65. *Review. Spanish.* No abstract available. PMID: 7522465. PubMed - indexed for MEDLINE.

García-García, M.L., *et al.,* "Epidemiology of AIDS and tuberculosis". *Bull Pan Am Health Organ.* 1995 Mar;29(1):37-58. *Review. PMID: 7757123.* PubMed - indexed for MEDLINE.

García-García, M.L., *et al.,* "Tuberculosis and AIDS in México". *Salud Pública Mex.* 1995 Nov-Dec;37(6):539-48. Spanish. PMID: 8599128. PubMed - indexed for MEDLINE.

García-García, M.L., *et al.,* "Underestimation of Mycobacterium Tuberculosis Infection in HIV-Infected Subjects Using Reactivity to Tuberculin and Anergy Panel". *Int J Epidemiol.* 2000 Apr;29(2):369-75. PMID: 10817138. PubMed - indexed for MEDLINE.

Gordin, F., et al., "Rifampin and Pyrazinamide vs. Isoniazid for Prevention of Tuberculosis in HIV-Infected Persons: an International Randomized Trial. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA.* 2000 Mar 15;283(11):1445-50. PMID: 10732934. PubMed - indexed for MEDLINE.

Guidelines for Using Antiretroviral Agents among HIV-Infected Adults and Adolescents. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2002, 51(RR07).

Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital *The PIH Guide to Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis.* Boston, Partners In Health, Program in Infectious Disease and Social Change, 2003.

Joseph, H.A., *et al.,* "TB Perspectives among a Aample of Mexicans in the United States: Results from an Ethnographic Study". *J Immigr Minor Health.* 2008 Apr;10(2):177-85. PMID: 17557205. PubMed - indexed for MEDLINE.

Molina-Gamboa, *et al.,* "The Changing Spectrum of Fever of Unknown Origin: Trends and Comparison with Previous Series at the Instituto Nacional de Nutrición 'Salvador Zubirán'". *Rev Invest Clin.* 1994 May-Jun;46(3):177-85. Review. Spanish. PMID: 7973140. PubMed - indexed for MEDLINE.

Morbidity and Mortality Weekly Report, *Updated Guidelines for the use of Rifabutin or Rifampin for the Treatment and Prevention of Tuberculosis among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors,* 2000, 49(9):185-189.

Morbidity and Mortality Weekly Report, *Updated Guidelines for the use of Rifamycins for the Treatment of Tuberculosis among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitors or Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors,* 2004, 53(2):37.

Nunn, P., *et al.,* "Thiacetazone Commonly Causes Cutaneous Hypersensitivity Reactions in HIV Positive Patients Treated for Tuberculosis". *Lancet,* 1991, 337:627-630.

Ponce-de-León, A., "A Global and Local Vision of Relationship between Human Immunodeficiency Virus and Tuberculosis". *Rev Invest*

Clin. 2004 Mar-Apr;56(2):181-5. Review. Spanish. No abstract available. PMID: 15377071. PubMed - indexed for MEDLINE.

Santos-Preciado, J.I. y Franco-Paredes, C., "Shortened, Strictly Supervised Tuberculosis Treatment in Populations with Moderate Drug Resistance Levels: International Impact Perspective". *Rev Invest Clin.* 2005 May-Jun;57(3):488-90. Spanish. No abstract available. PMID: 16187710 PubMed-indexed for MEDLINE.

Schneider, D.L. y Lobato, M.N., "Tuberculosis Control among People in U.S. Immigration and Customs Enforcement Custody". *Am J Prev Med.* 2007 Jul;33(1):9-14. PMID: 17572305. PubMed - indexed for MEDLINE.

Sifuentes-Osornio, *et al.,* "Resistance of Mycobacterium Tuberculosis in Mexican Patients. I. Clinical Features and Risk Factors". *Rev Invest Clin.* 1995 Jul-Aug;47(4):273-81. Spanish. PMID: 8525129. PubMed - indexed for MEDLINE.

Soriano, E., *et al.* "Characteristics of Tuberculosis in HIV-Infected Patients: a Case-Control Study. *AIDS,* 1988, 2(6):429-432.

UNAIDS/WHO, *Policy Statement on HIV Testing. Ginebra,* Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, 2004.

Viani, R.M., *et al.,* "Poor Outcome is Associated with Delayed Tuberculosis Diagnosis in HIV-Infected Children in Baja California, Mexico". *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Apr;12(4):411-6. PMID: 18371267. PubMed - indexed for MEDLINE.

Watkins, W.M., *et al.,* "Cutaneous Hypersensitivity Reactions to Thiacetazone, HIV-Infection and Thiacetazone Concentrations in Plasma". *British Journal of Clinical Pharmacology,* 1996, 41(2):160-162.

World Heath Organization, *Guidelines for Implementing Collaborative TB and HIV Programme Activities.* Ginebra, 2003. (WHO/CDS/TB/2003.319; WHO/HIV/2003. 01).

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

World Heath Organization, *Guidelines for Surveillance of Drug Resistance in Tuberculosis.* Ginebra, 2003 (WHO/CDS/TB/2003/320; WHO/CDS/CSR/RMD/2003.3).

World Heath *Organization, Interim Policy on Collaborative TB/HIV Activities.* Ginebra, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.330; WHO/HTM/HIV/2004.1).

World Heath Organization, *Scaling up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach.* Ginebra, 2003, revisión 2004.

World Heath Organization, *Strategic Framework to Decrease the Burden of TB/HIV.* Ginebra, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.296; WHO/HIV_AIDS/2002.2).

World Heath Organization, *TB/HIV: a Clinical Manual.* Ginebra, 2003 (WHO/HTM/TB/2004.329).

Capítulo 11

Atención integral: evaluación inicial y seguimiento del paciente con TB-FR

El capítulo permite conocer la situación inicial del paciente fármacorresistente y el seguimiento del mismo durante el tratamiento con fármacos de segunda línea.

11.1 Generalidades
11.2 Evaluación inicial
11.3 Examen físico
11.4 Pruebas de laboratorio y gabinete de exámenes auxiliares al inicio del tratamiento
11.5 Documentos que deberán de presentarse al COEFAR/GANAFAR *para la dictaminación del caso*
11.6 Monitoreo general del tratamiento
11.7 Adherencia
11.8 Paciente irregular e incumplido
11.9 Pacientes que abandonan o incumplen el tratamiento
11.10 Reinicio del tratamiento
11.11 Bibliografía recomendada

11.1 Generalidades

La evaluación inicial es fundamental para determinar el estado clínico del paciente y si es que requerirá de tratamientos auxiliares (esteroides, nutrición complementaria, etc.). Asimismo, establece un punto de comparación y permite identificar a pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos y abandono. Además, ayuda en la detección prospectiva de co-morbilidades, tales como insuficiencia renal, VIH, diabetes y depresión, y como instrumento útil en la planificación del programa de tratamiento para el paciente.

11.2 Evaluación inicial

Cuadro 11.1 Pasos a seguir en la evaluación inicial

1. Historial de la tuberculosis:	● Fecha de inicio y término de todos los tratamientos previos; cumplimiento con el régimen de tratamiento; resultados de tratamiento (historial farmacológico). ● Efectos secundarios y complicaciones anteriores. ● Tipo de tuberculosis: pulmonar y/o extrapulmonar.
2. Co-morbilidades:	● Diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, VIH. ● Historia psiquiátrica previa. ● Historia de alcoholismo, drogadicción y tabaco. ● Antecedentes de abandonos anteriores, migración, dificultad para garantizar estrategia TAES.
3. Revisión de sistemas:	● Tos, producción de esputo, fiebre, transpiración por la noche, pérdida de peso, disnea, pérdida de apetito, dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, cefalea, dolor periférico de pierna, pérdida de la audición, depresión, ansiedad.

11.3 Examen físico

1. Signos vitales.

2. Peso y talla.

3. Frecuencia cardiaca.

4. Presión sanguínea.

5. Exploración física con aparatos y sistemas.

11.4 Pruebas de laboratorio y gabinete de exámenes auxiliares al inicio del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento de pacientes fármacorresistentes, es importante realizar pruebas de laboratorio y gabinete para determinar el estado del paciente e identificar oportunamente cualquier alteración del mismo.

Cuadro 11.2 Pruebas de laboratorio y auxiliares al inicio del tratamiento

Rx tórax
Electrolitos séricos
Urea y creatinina
BH completo
Proteína urinaria y depuración de creatinina de 24 horas
Pruebas de función hepática
Pruebas de función tiroidea
En caso de mujer en edad fértil, prueba de embarazo
VIH-ELISA
Audiometría
Evaluación psiquiátrica
Esputo para baciloscopia y cultivo

11.5 Documentos que deberán de presentarse al COEFAR/GANAFAR para la dictaminación del caso

1. Resumen de la historia clínica epidemiológica.
2. Historial farmacológico detallado (por años).
3. Resultado de cultivo y de PFS del InDRE (menor de 6 meses).
4. Escala de riesgo de abandono.
5. Dictaminación del COEFAR.

Una vez que se tenga el dictamen del caso, el expediente deberá de contener el Formulario de dictamen de caso fármacorresistente.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

11.6 Monitoreo general del tratamiento

Se deberá de controlar al paciente cuantas veces sea necesario. El manejo oportuno y adecuado de los efectos secundarios es decisivo para la adherencia al tratamiento. Se requiere efectuar visitas mensuales de seguimiento mientras el paciente esté bajo tratamiento con un agente inyectable, se pueden realizar los controles médicos con menor regularidad, es decir, cada dos meses.

En cada visita, se debe realizar una exploración física minuciosa a fin de evaluar presencia de dificultad respiratoria, intolerancia gastrointestinal a medicamentos, presencia o progresión de la pérdida de audición o tinnitus y valoración neuropsiquiátrica. Asimismo, se debe realizar un examen físico completo, además de pruebas rutinarias de monitoreo del laboratorio o cualquier otra prueba que se indique en el momento de la visita.

También deberá realizarse seguimiento estrecho de los pacientes para detectar signos de fracaso del tratamiento. Clínicamente la manera principal de vigilar la respuesta al tratamiento es a través de la anamnesis y la exploración física a intervalos regulares. Los síntomas clásicos de la tuberculosis (tos, esputo, fiebre y adelgazamiento) suelen mejorar en los primeros meses de tratamiento.

La mejoría demostrada objetivamente por medio de laboratorio suele ir a la par de la mejoría clínica. Los datos radiológicos de tórax pueden no variar, o manifestar sólo un mejoramiento leve, especialmente en los pacientes en retratamiento y con lesiones pulmonares crónicas. Deben de tomarse radiografías de tórax cada seis meses, y cuando así lo amerite el caso, cirugía. El dato probatorio objetivo más importante del mejoramiento es la conversión del esputo (que la baciloscopia y el cultivo se hagan negativos). La baciloscopia sigue siendo clínicamente útil porque se obtiene una respuesta en un plazo mucho más corto, pero el cultivo del esputo es mucho más sensible, y es necesario para vigilar el progreso del tratamiento. Los exámenes de esputo dependen también de la calidad de éste, de tal forma que hay que tener cuidado para obtener muestras adecuadas.

La conversión del esputo es más lenta en la TB-MFR que en la tuberculosis sensible a los medicamentos. En el tratamiento de la

TB-MFR, un resultado de cultivo paucibacilar (con pocos bacilos) no debe interpretarse automáticamente como sinónimo de negatividad. La fármacorresistencia adquirida y el fracaso del tratamiento a menudo inicia con el crecimiento de una o dos colonias en cultivo. La conversión del esputo no debe considerarse equivalente a la curación. Una proporción de los pacientes puede presentar conversión inicialmente, y luego volver a dar un cultivo positivo.

Cuando los pacientes siguen presentando baciloscopia y cultivo positivos durante el tratamiento, o si se sospecha el fracaso del tratamiento, pueden repetirse las PFS.

Generalmente no es necesario repetirlas antes de transcurridos los tres meses de iniciado el tratamiento.

Cuadro 11.3 Frecuencia de evaluación en los pacientes con TB-FR

Evaluación del tratamiento	Frecuencia
Evaluación clínica:	Mensual.
Baciloscopia:	Mensual durante el tratamiento.
Cultivo:	Bimensual durante el tratamiento
Peso:	Mensual.
Creatinina y potasio sérico:	Mensual durante la fase inyectable; cada tres meses durante la fase de continuación.
Pruebas de función tiroidea:	Cada 6 meses si se administra etionamida/protionamida o **PAS,** y control mensual de signos o síntomas de hipotiroidismo.
Pruebas de función hepática:	Bimensual cuando se administra pirazinamida durante periodos prolongados o en pacientes con síntomas (o riesgo) de hepatitis.
Pruebas de fármacosensibilidad:	Al inicio del estudio del caso y a los pacientes que siguen dando un cultivo positivo; no es necesario repetir las PFS antes de transcurridos tres meses.
Radiografía de tórax.	Al inicio y cada 6 meses.
Prueba de embarazo (en mujeres en edad fértil):	Al inicio del estudio, y se repetirá si hay indicación clínica.
Audiometría:	Cada tres meses durante la fase del inyectable.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

11.7 Adherencia

La adherencia al tratamiento es esencial para el éxito del tratamiento de los pacientes con TB-MFR, lo que permite tasas de curación mayores, se reduce el riesgo de contagio, y se evita el desarrollo de organismos aún más resistentes. La adherencia al tratamiento es responsabilidad tanto de los mismos pacientes como del personal de salud, puesto que se requiere de un compromiso de ambas partes para asegurar resultados favorables. Se requiere que quienes brindan atención busquen y desarrollen estrategias que aseguren que la persona afectada por TB-MFR tenga el apoyo suficiente para llegar a buen término en su tratamiento.

El hecho de garantizar la adherencia al tratamiento de los pacientes con TB-MFR es un gran reto, ya que los tratamientos son más complicados, los medicamentos menos eficaces y más tóxicos, un tiempo más largo de duración (24 meses) y el uso de agente inyectable diariamente por lo menos seis meses. Las Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis (RAFAs) varían en severidad y duración, pueden ir desde gastritis crónica y cefalea hasta molestias más graves y potencialmente permanentes, como neuropatía periférica y disminución de la audición. Además de efectos colaterales de tipo psiquiátrico: depresión, ansiedad, ideación suicida y psicosis.

Adicionalmente a las RAFAs existen otros factores que influyen en la salud y curación de los pacientes, por lo que resulta indispensable manejar a los pacientes con un equipo multidisciplinario de salud y contar con una red de soporte social que les permita desarrollarse socialmente de manera adecuada a lo largo del tratamiento.

11.7.1 Estrategias que garantizan la adherencia

a) Tratamiento supervisado en el centro de salud

- Dependiendo del caso del paciente, el tratamiento puede administrarse en dos tomas (por la mañana y por la noche), excepto en fármacos de primera línea y quinolonas, los cuales deben administrarse en una sola toma.
- Cuando el paciente acuda a la toma, el personal de enfermería deberá:

1. Tener lista la tarjeta de control de tratamiento para TB-MFR (**Formulario 11**).
2. Contar con un vaso desechable con agua para el paciente (un paciente con náuseas puede tomar los medicamentos antituberculosis con atole, por ejemplo; en el caso de PAS se puede diluir en jugo de naranja o yogurt).
3. Separar todos los medicamentos que el paciente tomará ese día.
4. Colocar las tabletas en la mano limpia del paciente y observar que el paciente las trague una a tras otra, debe dar un pequeño receso entre las tomas. Los medicamentos deben ser tomados juntos, en determinados pacientes debido a los efectos secundarios que presentan, se pueden fraccionar las dosis pero siempre garantizando la vigilancia por el personal de salud a cargo.

- Registre la toma del tratamiento en la casilla de la tarjeta de control de tratamiento antituberculosis TB-MFR correspondiente a ese día, especificando el medicamento y dosis administrado.

b) Tratamiento Supervisado por promotores comunitarios

- Cuando el centro de salud sólo atiende ocho horas, la dosis vespertina puede ser supervisada en el domicilio por el promotor comunitario, previamente capacitado.
- Cuando los pacientes no puedan acudir al centro de salud (por ejemplo, personas ancianas que no tienen quien les acompañe o dificultad geográfica, pueden recibir ambas dosis con el promotor comunitario).
- La dosis que administra el promotor generalmente es supervisada en el domicilio del paciente, pero hay situaciones excepcionales por las que el paciente acude a la casa del promotor (por ejemplo, cuando se trata de zonas de riesgo, pacientes que regresan tarde del trabajo o por motivos de confidencialidad). Es importante adecuar la administración supervisada de los medicamentos a las necesidades del paciente.
- La toma de medicamentos se registra en la tarjeta de control en el centro de salud.
- Toda vez que no haya podido administrar la dosis correspondiente, el promotor debe informar inmediatamente al centro de salud. Además, el promotor debe informar semanalmente acerca del seguimiento del paciente al personal de salud.

11.7.2 Razones más frecuentes de No adherencia al tratamiento

- Efectos secundarios de los medicamentos.
- Falta de medios económicos: necesitan alimentar a la familia y hay que escoger entre el trabajo y el tratamiento.
- Alcoholismo, drogadicción, otros problemas sociales: elevado riesgo para abandonar el tratamiento.
- Larga duración del tratamiento y de la enfermedad.
- Persistencia de bacteriología positiva.
- Recuperación clínica: el paciente ya no desea seguir con el tratamiento porque se siente mejor.
- Problemas con el personal de salud o el promotor: por ejemplo, maltrato en el centro de salud, o el promotor llega tarde, etc.
- Mayor confianza y/o preferencia por la medicina alternativa o popular.

11.7.3 Estrategias para evitar el abandono

Es importante escuchar atentamente al paciente, sus temores y las razones por las cuales no desea continuar con el tratamiento. Si las causas son:

- *Efectos secundarios.* Requiere de manejo de los mismos para interconsulta con médicos especialistas.
- *Falta de medios económicos.* Gestione apoyo nutricional, etc., en la medida de las posibilidades de cada localidad.
- *Alcoholismo, drogadicción, otros problemas sociales.* Busque centros de rehabilitación (antes de iniciar el tratamiento) y que el paciente firme la carta compromiso para que acuda al grupo y tome su tratamiento.
- *Duración del tratamiento y de la enfermedad.* Explique de manera simple, las razones por las cuales el tratamiento es prolongado; aliente al paciente para que no lo suspenda.
- *Persistencia de positividad.* Identifique e investigue las probables

causas de fracaso y si hubiera posibilidad de otras intervenciones; converse con el paciente y su familia para continuar con el tratamiento. Si no hay más alternativas, entonces converse abiertamente con el paciente y/o familia sobre la posibilidad de suspender el tratamiento y sobre cómo enfrentar el fracaso al mismo.

- *Problemas con el personal de salud o promotor.* Coordínese con el COEFAR para que el responsable del programa atienda la problemática identificada.

Explique detalladamente la importancia de seguir con el tratamiento. Dé un manejo integral (apoyo psicológico, psiquiátrico, terapia de grupos, asistencia social, con médico especialista, de acuerdo a la sintomatología presentada), y establezca una red de apoyo social; trabaje primero con la familia (interconsulta con trabajo social).

11.8 Paciente irregular e incumplido

Todo paciente que ingresa ha tratamiento debe recibir el tratamiento directamente observado (TDO/ESTRATEGIA TAES). Sin embargo, existen pacientes que son irregulares, lo que representa un gran desafío para los trabajadores de la salud a cargo de los mismos. Es importante que desde el primer momento en que un paciente no esté cumpliendo con el tratamiento, el personal a cargo deberá de analizar las causas del incumplimiento del paciente y realizar las siguientes acciones:

- Concretar una cita entre el médico tratante, el paciente, su familiar y enfermera del centro de salud en donde el paciente recibe tratamiento, para discutir en detalle por qué el paciente no está cumpliendo con las dosis. Si dejó de tomar las dosis debido a un problema de planificación, por lo general se pueden hacer los ajustes del caso.
- Se debe prestar atención cuidadosa al desarrollo de síntomas psiquiátricos. Es frecuente que se necesite apoyo psiquiátrico y/o psicológico.

- Es muy común que los pacientes dejen de ingerir los medicamentos debido a la falta de un manejo adecuado de los efectos secundarios. De ser así debe de mantenerse un control más estricto de la presencias de RAFAs.
- La escala de riesgo de abandono permite evaluar si el paciente cuenta con fármacodependencias; asimismo, todo paciente que ingrese a tratamiento deberá estar integrado en un grupo de ayuda mutua, lo que le permitirá controlar su adicción.
- El paciente y el personal a cargo del mismo firman una carta compromiso, previamente leída y comentada en conjunto; en el caso de que se hayan agotado todos los medios para facilitar la adherencia, y no se cumplan los acuerdos, se suspende el tratamiento definitivamente.

11.9 Pacientes que abandonan o incumplen el tratamiento

Cuando un paciente quiere abandonar el tratamiento antes de tiempo, se debe hacer un gran esfuerzo para explicarle la importancia de completar íntegramente la terapia. Discuta detalladamente los motivos por los que el paciente quiere abandonar el tratamiento y, en la medida de lo posible, trate de cubrir cualquier motivo razonable. En la mayoría de los casos, es necesario realizar un control más exhaustivo de los efectos secundarios o hacer cambios en la programación de la dosis. En lo posible, trate de no cambiar el régimen ya que esto puede debilitar la importancia de ingerir todos los medicamentos y puede provocar que otros pacientes soliciten cambios similares.

En el caso del paciente irregular, se debe realizar una evaluación sobre el estado de depresión y/o consumo de sustancias por parte del paciente. Se pueden considerar los mecanismos facilitadores y nuevos incentivos. Finalmente, si el paciente rechaza todas las intervenciones e insiste en abandonar la terapia, el paciente deberá firmar un Formulario de negación a la asistencia médica, situación no deseable desde ningún punto de vista.

11.10 Reinicio del tratamiento

En ocasiones excepcionales, el médico puede decidir el reinicio del tratamiento en pacientes que han suspendido la terapia por motivos de abandono y/o irregularidad, o en pacientes que han fracasado durante la terapia; de ser así:

- El paciente deberá firmar un nuevo acuerdo de adherencia (carta de derechos y obligaciones de los pacientes).
- Se debe de realizar una historia completa y un examen físico al paciente.
- Se debe obtener resultados de baciloscopia y cultivo recientes.
- En caso de ser positivo, se deberá enviar el cultivo para que se realice nueva PFS.
- Se debe obtener una radiografía y repetir los datos iniciales del laboratorio, en caso de ser necesario.
- El régimen y duración del tratamiento que utilizarán los pacientes que inician la terapia, dependerá del mes en el que el paciente abandonó el tratamiento y el estado clínico en el que se encuentra al retomar el tratamiento.
- Los pacientes que han dejado el tratamiento por un periodo mayor de seis meses deberán de ser evaluados para determinar enfermedad activa, y de ser este el caso, deberá iniciarse un tratamiento completamente nuevo. En caso de no presentarse la enfermedad activa en el paciente, debe emplearse un juicio clínico para saber si es necesario reiniciar el tratamiento o hacer un seguimiento al paciente fuera del tratamiento.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

Cuadro 11.4 Reinicio del tratamiento de acuerdo a evolución

Duración del tratamiento antes de abandonar la terapia	Resultado del último cultivo antes de abandonar el tratamiento o resultado de la baciloscopia antes de retomar al tratamiento	Acción
Menos de 3 meses	-	Todos los pacientes con un retratamiento menor de tres meses deberán reiniciar un nuevo tratamiento utilizando las PFS anteriores.
Entre 3 y 12 meses	Positivo	Reiniciar el tratamiento y enviar las PFS. Ajustar el régimen una vez que se obtenga los resultados. (Si el paciente presentó un posible fracaso durante el tiempo de abandono, considere diseñar un nuevo régimen en lugar de reiniciar un régimen original).
Entre 3 y 12 meses	Negativo	Reiniciar el tratamiento con el inyectable hasta que tenga dos cultivos negativos. Todos los pacientes en este esquema deberán lograr un mínimo de 24 meses de terapia total.
Mayor de 12 meses	Positivo	Enviar las PFS e iniciar un tratamiento completamente nuevo.
Mayor de 12 meses	Negativo	Si el paciente no recibe el inyectable al momento de la interrupción del tratamiento y no presenta evidencia de deterioro clínico, entonces se pueden reiniciar todos los medicamentos orales sin tener que reiniciar con el inyectable.

11.11 Bibliografía recomendada

Cohn, M.L., *et al.*, "Combined Drug Treatment of Tuberculosis. Prevention of Emergence of Mutant Populations of Tubercle Bacilli Resistant to both Streptomycin and Isoniazid in vitro". *J. Clin Invest.* 1959;38:1349-55.

Espinal, M.A., *et al.*, "Drug Resistant Tuberculosis in the Dominican Republic: Results of a Nationwide Survey". *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998. 2(6):490-498.

García-García, M.L., *et al.*, "Tuberculosis y SIDA en México". *Salud Pública Mex.* 1995;37:539-548.

Olvera, C.R. "Drogorresistencia secundaria en tuberculosis. Tendencia

en el Instituto de Enfermedades Respiratorias". *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2001;14(3);151-159.

Organización Mundial de la Salud, Nota descriptiva núm. 104. Revisada en marzo 2006.

Organización Panamericana de la Salud, Heymann, D.L., editor. El control de las enfermedades transmisibles, 18a ed., 2005.

Peter, C.R., *et al.,* "Drug Resistance Pulmonary Tuberculosis in the Baja California-San Diego Country Border Population". *West Med.* 1998;169:208-213.

Secretaría de Salud, *Información epidemiológica de morbilidad 2006, versión ejecutiva.* 2ª ed. México, Dirección General de Epidemiología, mayo de 2006.

Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.

Sifuentes, O.J., *et al.,* "Resistencia de Mycobacterium tuberculosis en pacientes mexicanos: características clínicas y factores de riesgo". *Rev Invest Clin.* 1995;47(4):273-281.

World Health Organization, *Laboratory Services in Tuberculosis Control (Parts I, II y III).* Ginebra, 1998, (WHO/TB/98.258).

World Health Organization, *Revised TB Recording and Reporting and Registers_Version 2006.* Ginebra, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.373; available at (http://www.who.int/entity/tb/TAES/r_and_r_forms/en/index.html).

World Health Organization, *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes,* 3a ed. Ginebra, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313) (revision 2008).

World Heath Organization, *Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Emergency Update.* Ginebra, 2008.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

Capítulo 12

Reacciones adversas a fármacos antituberculosis

Ofrece información sobre la identificación y el manejo de los efectos adversos causados por los medicamentos antituberculosis de segunda línea, así como las estrategias para el tratamiento a seguir por dichos efectos.

12.1 Tamizaje y evaluación previos al tratamiento
12.2 Control de los efectos adversos durante el tratamiento
12.3 Manejo de los efectos adversos
12.4 Bibliografía recomendada

12.1 Tamizaje y evaluación previos al tratamiento

Es imprescindible un estudio clínico previo al tratamiento inicial, que incluya anamnesis y exploración física cuidadosas. En el **cuadro 12.1** se presentan los análisis iniciales de laboratorio. Esta evaluación inicial sirve para establecer un punto de comparación y tal vez para identificar a pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos o resultados deficientes.

El control del tratamiento y el manejo de los efectos adversos serán más acuciosos en enfermos con situaciones o afecciones preexistentes identificadas en la evaluación inicial (diabetes mellitus, insuficiencia renal, hepatopatía aguda o crónica, disfunción tiroidea, enfermedades mentales, dependencia de alcohol o de drogas, infección por el **VIH,** embarazo, lactancia y otras). El tratamiento de la TB-MFR en presencia de estas situaciones o afecciones quedó descrito en el **Capítulo 9**. Con las mujeres en edad fértil deben comentarse los métodos para prevenir

el embarazo durante el tratamiento y es necesario invitarlas a participar en los programas de planificación familiar.

12.2 Control de los efectos adversos durante el tratamiento

El personal de salud tiene que realizar un seguimiento minucioso de los pacientes para reconocer rápidamente los efectos adversos de los medicamentos de segunda línea. En la tuberculosis sensible y TB-MFR, la posibilidad de vigilar los efectos adversos diariamente es una de las ventajas principales del TDO con respecto a la autoadministración del tratamiento.

La mayoría de los efectos adversos son fáciles de reconocer. Generalmente los enfermos dicen espontáneamente que tienen efectos adversos, pero es importante tener un método de anamnesis sistemático, pues algunos pacientes son reticentes para comunicar efectos adversos aún graves. Otros enfermos pueden verse distraídos por un efecto adverso y se olvidan de notificar otros. El personal que administra el TDO tiene que estar capacitado para observar con regularidad los signos comunes de efectos adversos: erupciones cutáneas, síntomas digestivos (náuseas, vómitos, diarrea), psiquiátricos (psicosis, depresión, ansiedad, idea suicida), ictericia, ototoxicidad, neuropatía periférica y signos de pérdida de electrolitos (calambres musculares, palpitaciones). También tiene que estar capacitado para manejar efectos adversos sencillos y saber cuándo enviar a los pacientes a la consulta médica especializada o ser referido a otro nivel de atención. El tamizaje de laboratorio es inestimable para detectar algunos efectos adversos más ocultos y también para cuantificarlos. Las recomendaciones del **cuadro 12.1** exponen la frecuencia mínima de evaluaciones esenciales de laboratorio, la cual fue construida a partir de la experiencia de varios proyectos de TB-MFR. Puede ser aconsejable una evaluación más frecuente, en particular para los pacientes de alto riesgo.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

Cuadro 12.1 Frecuencia recomendada para el control clínico y de laboratorio durante el tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente

Evaluación	Frecuencia recomendada
Evaluación por el clínico:	Al inicio del tratamiento y al menos mensualmente hasta la conversión; luego, cada 2-3 meses siempre y cuando el paciente evolucione adecuadamente.
Evaluación por el personal que administra el TDO:	En cada visita para el TDO.
Baciloscopia y cultivo:	Baciloscopia mensual y cultivo bimensual.
Peso:	Al inicio del tratamiento y posteriormente en forma mensual.
Pruebas de fármacosensibilidad a los medicamentos (PFS):	Antes o al inicio del tratamiento. A los pacientes que siguen dando un cultivo positivo no es necesario repetirles las pruebas antes de transcurridos 3 meses de tratamiento.
Radiografía de tórax:	Al inicio y luego cada 6 meses.
Creatinina sérica:	Al inicio, luego mensualmente durante la administración de un medicamento inyectable.
Potasio sérico:	Mensual durante la administración de un medicamento inyectable.
Hormona Estimulante Tiroidea (TSH)	Cada 6 meses si se administra etionamida/protionamida o PAS; y control mensual de signos o síntomas de hipotiroidismo.
Enzimas hepáticas séricas:	Cada 1-3 meses cuando se administra pirazinamida durante periodos prolongados o en pacientes con síntomas (o riesgo) de hepatitis. En pacientes VIH positivos se hará mensual.
Prueba de VIH:	Al inicio, y se repetirá si hay indicación clínica.
Prueba de embarazo:	Mujeres en edad fértil. Al inicio, y se repetirá si hay indicación clínica.
Hemoglobina y leucocitosis:	Si se administra Linezolid, controlar semanalmente al inicio y luego mensual o cuando sea necesario según clínica. Para enfermos con VIH y con TAR que incluya AZT, evaluar mensualmente al inicio y luego cuando sea necesario.
Lipasa:	Indicado cuando exista dolor abdominal sospechoso de pancreatitis en pacientes recibiendo linezolid, estavudina, didanosina, zalcitabina.
Acidosis láctica:	Indicado para cuantificar acidosis láctica en pacientes en tratamiento con Linezolid o TAR.
Glucosa en suero:	Si se indica gatifloxacina debe cuantificarse semanalmente. Educar al paciente acerca de los signos y síntomas de hipoglicemia e hiperglicemia.

La nefrotoxicidad es una complicación comprobada de los medicamentos inyectables, tanto aminoglucósidos como de la capreomicina. Se trata

de un efecto adverso inicialmente oculto (no directamente observable en la anamnesis o la exploración física) y que puede ser mortal. Se desconoce la frecuencia óptima para el control de la creatinina sérica, pero se recomienda al menos mensualmente. Además, las personas con antecedentes de nefropatía (incluidas co-morbilidades como el VIH y la diabetes), de edad avanzada o con síntomas renales, deben vigilarse más estrechamente, en particular al inicio del tratamiento.

La pérdida de electrolitos es una complicación comprobada de los antituberculosis inyectables, en particular la capreomicina. Suele ser un efecto tardío, que aparece después de meses de tratamiento, y es reversible cuando se suspende su administración. Como la pérdida de electrolitos suele ser oculta en sus primeras etapas y puede controlarse fácilmente mediante reposición de electrolitos, debe verificarse el potasio sérico al menos mensualmente en los pacientes de alto riesgo y en todos aquellos a quienes se administra capreomicina.

El hipotiroidismo es un efecto tardío provocado por el PAS y la etionamida o protionamida. Se sospecha con evaluación clínica y puede vigilarse mediante la determinación de Hormona Estimulante Tiroidea (TSH). No suele ser necesario cuantificar la concentración sérica de hormona tiroidea. Estos dos medicamentos juntos, pueden producir hipotiroidismo en hasta 10% de los enfermos. Ya que los síntomas pueden ser sutiles, se recomienda controlar el hipotiroidismo de estos pacientes determinando la TSH sérica cada 6 meses, o antes si aparecen síntomas. La dosificación de la terapia de sustitución tiroidea se hará en función de las concentraciones séricas de TSH.

12.3 Manejo de los efectos adversos

Los medicamentos de segunda línea tienen muchos más efectos adversos que los medicamentos antituberculosis de primera línea. El manejo de los efectos adversos es posible aun en situaciones de escasos recursos. El manejo adecuado de los efectos adversos empieza con la educación de los enfermos. Antes de comenzar el tratamiento, hay que explicar detalladamente al paciente los posibles efectos adversos de la pauta medicamentosa prescrita para que, en su caso, los pueda notificar a la enfermera y/o médico tratante.

El **cuadro 12.2** ofrece a los programas de control de la tuberculosis fármacorresistente una indicación de la prevalencia esperada de efectos adversos e indican el número y el porcentaje de enfermos que presentaron alguna reacción adversa en los cinco primeros proyectos aprobados por el Comité Luz Verde (CLV). El porcentaje puede variar según el tratamiento administrado (por ejemplo, entre los enfermos que reciben etionamida y PAS, una proporción alta puede presentar una tasa de hipotiroidismo superior a 3.5%). No obstante, es rara la interrupción completa de la terapia en razón de los efectos adversos, sólo fue necesaria en 2% de los pacientes.

Cuadro 12.2. Frecuencia de efectos adversos comunes en 818 pacientes en cinco lugares diferentes, en donde se aplicó el programa de control de TB-FR aprobado por el Comité Luz Verde

Efecto adverso	Número de enfermos afectados	(Porcentaje)
Náuseas/vómitos	268	(32.8)
Diarrea	173	(21.1)
Artralgias	134	(16.4)
Mareo/vértigos	117	(14.3)
Trastornos auditivos	98	(12.0)
Cefaleas	96	(11.7)
Trastornos del sueño	95	(11.6)
Desequilibrio hidroelectrolítico	94	(11.5)
Dolor abdominal	88	(10.8)
Anorexia	75	(9.2)
Gastritis	70	(8.6)
Neuropatía periférica	65	(7.9)
Depresión	51	(6.2)
Tinnitus	42	(5.1)
Reacciones alérgicas	42	(5.1)
Erupciones cutáneas	38	(4.6)
Trastornos visuales	36	(4.4)

Crisis convulsivas	33	(4.0)
Hipotiroidismo	29	(3.5)
Psicosis	28	(3.4)
Hepatitis	18	(2.2)
Insuficiencia renal / neurotoxicidad	9	(1.1)

La evaluación inmediata, el diagnóstico y tratamiento de los efectos adversos son extremadamente importantes, aunque el efecto adverso no sea particularmente peligroso. Los pacientes pueden tener gran temor y ansiedad por un efecto adverso si no comprenden el porqué del mismo. Estas emociones, a su vez, pueden aumentar la gravedad del efecto adverso, como en el caso de la náusea y el vómito. Los largos periodos sin evaluación médica también generan sentimientos de aislamiento y desamparo por parte del sistema de salud.

Si el efecto adverso es leve y no es peligroso, la mejor opción suele ser continuar el tratamiento, con ayuda de los medicamentos coadyuvantes si es necesario. En los enfermos con tuberculosis resistente a un número elevado de medicamentos, puede no disponerse de un medicamento satisfactorio de sustitución, con lo cual suspender la administración de un medicamento hará que el tratamiento sea menos potente. Algunos efectos adversos pueden desaparecer o disminuir con el tiempo, y los pacientes quizás puedan seguir en tratamiento.

Los efectos adversos de varios medicamentos de segunda línea están relacionados en función de la dosis. Reducir la dosificación del medicamento causal es otro método para hacer frente a los efectos adversos, pero sólo cuando aún cabe esperar que la dosis reducida produzca concentraciones séricas adecuadas y no comprometa el tratamiento. Por ejemplo, con la cicloserina y la etionamida un paciente puede tener intolerancia total a una dosis y, en cambio, tolerar bien una dosis algo inferior. Dados los márgenes terapéuticos estrechos de estos medicamentos, la disminución de la dosis también puede afectar la eficacia, de manera que hay que esforzarse por mantener una dosis adecuada de medicamento en función del peso corporal. Véase el capítulo de tratamiento.

Hay que dar piridoxina (vitamina B6) a todos los pacientes a los que se

administra cicloserina o terizidona, pues contribuye a la prevención de los efectos neurológicos adversos. La dosis recomendada es 50 mg por cada 250 mg de cicloserina (o terizidona).

El apoyo psicosocial es un componente importante del manejo de los efectos adversos. Esta es una de las funciones más importantes que desempeña el personal que administra el TDO: informar a los pacientes de los efectos adversos y alentarlos a que sigan el tratamiento. Los grupos de apoyo a los pacientes son otro medio de prestar apoyo psicosocial.

En el **CUADRO 12.3** se resumen los efectos adversos comunes, los medicamentos que suelen causarlos y las estrategias de manejo. El manejo a menudo requiere del uso de medicamentos auxiliares para eliminar o reducir los efectos adversos. El Programa de Control de la Tuberculosis realizará las gestiones pertinentes a fin de los estados puedan adquirir los medicamentos auxiliares que los proveedores de salud proveerán a los pacientes de forma gratuita.

En el **CUADRO 12.4** se describe una lista no excluyente de las indicaciones y los medicamentos generalmente usados para el manejo de las reacciones adversas. El formulario facilita la planificación del manejo y la elaboración del presupuesto y compra de los correspondientes medicamentos.

Además es imprescindible ofrecer gratuitamente los análisis de laboratorio para el monitoreo del tratamiento, la prueba del embarazo, del VIH y métodos anticonceptivos.

En resumen, puede decirse que el monitoreo y manejo oportunos e intensivos de los efectos adversos causados por los medicamentos de segunda línea son componentes esenciales de los programas de control de la tuberculosis fármacorresistente. El manejo inadecuado de los efectos adversos aumenta el riesgo de incumplimiento terapéutico o de irregularidades en el tratamiento, y puede causar la muerte o morbilidad permanente. El trabajador de salud debe conocer los efectos adversos comunes de la terapia contra la TB-MFR. Hay que remitir a los pacientes que presentan efectos adversos a trabajadores de salud con experiencia en el tratamiento de los mismos. Rara vez es necesario suspender

totalmente la administración de medicamentos antituberculosis. Debe ponerse gratuitamente a disposición de estos enfermos medicamentos auxiliares para el manejo de los efectos adversos. A pesar de las múltiples dificultades, se puede vigilar con éxito cohortes grandes de pacientes si se dispone de recursos humanos y financieros apropiados y si el personal que administra el TDO y los trabajadores de salud están adecuadamente capacitados y motivados.

Cuadro 12.3 Efectos adversos, medicamentos presuntamente causales y estrategias de manejo que se proponen

Efecto adverso	Medicamentos presuntamente causales	Estrategias de manejo	Observaciones
Crisis convulsivas	Cs, H, fluoroquinolonas	1. Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal en espera de que se resuelvan las convulsiones. 2. Inicie un tratamiento anticonvulsivo (por ejemplo, fenitoína, ácido valproico). 3. Aumente la piridoxina hasta la dosis diaria máxima (200 mg por día). 4. Vuelva a administrar el medicamento que se presume causal a una dosis inferior, si es esencial para el tratamiento. 5. Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento.	1. Los anticonvulsivos se mantienen en general hasta finalizar el tratamiento de la TB-MFR o hasta que se suprima el medicamento que se presume causal. 2. Los antecedentes de trastorno convulsivo no son una contraindicación para el uso de los medicamentos mencionados aquí si las crisis convulsivas se controlan bien o si se está administrando al paciente terapia anticonvulsiva. 3. Los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos pueden correr mayor riesgo de presentar crisis convulsivas durante la terapia de la TB-MFR.
Neuropatía periférica	Cs, Lzd, H S, Km, Am, Cm, Vi, Eto/Pto, fluoroquinolonas	1. Aumente la piridoxina hasta la dosis diaria máxima (200 mg por día). 2. Cambie el medicamento inyectable por capreomicina si el paciente tiene sensibilidad documentada a la capreomicina. 3. Inicie el tratamiento con antidepresivos tricíclicos como el amitriptileno. Los antiinflamatorios no esteroideos o el paracetamol pueden contribuir a aliviar los síntomas. 4. Disminuya la dosis del medicamento presuntamente	1. Los pacientes con co-morbilidad (por ejemplo, diabetes, VIH, alcoholismo) pueden tener mayores probabilidades de contraer neuropatía periférica, pero estas afecciones no son contraindicaciones para el uso de los medicamentos mencionados aquí. 2. La neuropatía puede ser irreversible, pese a lo cual algunos pacientes pueden sentirse mejor al interrumpir la administración de los medicamentos causales.

Efecto adverso	Medicamentos presuntamente causales	Estrategias de manejo	Observaciones
		causal, si puede hacerse sin comprometer el tratamiento. 5. Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento.	
Hipoacusia y trastornos vestibulares.	S, Km, Am, Cm Clr	1. Documente la hipoacusia y compárese con la audiometría inicial, si existe. 2. Cambie el medicamento inyectable por capreomicina si el paciente tiene sensibilidad documentada a la capreomicina. 3. Aumente la frecuencia o disminuya la dosis del medicamento presuntamente causal, si puede hacerse sin comprometer el tratamiento (considere su administración tres veces por semana). 4. Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento.	1. Los enfermos con exposición anterior a los aminoglucósidos pueden tener hipoacusia inicial. Entonces puede ser útil hacer una audiometría al comenzar el tratamiento contra la TB-MFR. 2. La hipoacusia suele no ser reversible. 3. El riesgo de hipoacusia adicional debe sopesarse frente a los riesgos de suspender la administración del medicamento inyectable en pleno tratamiento.
Signos psicóticos	Cs, H, fluoroquinolonas, Eto/Pto	1. Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal durante un breve período (1-4 semanas) mientras se controlan los signos psicóticos. 2. Inicie un tratamiento antipsicótico. 3. Reduzca la dosis del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento. 4. Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento.	1. Algunos pacientes tendrán que seguir tratamiento antipsicótico durante toda la terapia de la TB-MFR. 2. Los antecedentes de enfermedades psiquiátricas no son una contraindicación para el uso de los medicamentos mencionados aquí, pero pueden aumentar la probabilidad de aparición de signos psicóticos durante el tratamiento. 3. Los signos psicóticos son generalmente reversibles una vez finalizado el tratamiento de la TB-MFR o al dejar de administrar el medicamento causal.
Depresión	Circunstancias socioeconómicas, enfermedad crónica Cs, fluoroquinolonas H, Eto/Pto	1. Mejore las condiciones socioeconómicas. 2, Terapia individual o de grupo. 3. Inicie un tratamiento antidepresivo.	1. No hay que subestimar las circunstancias socioeconómicas y las enfermedades crónicas como factores contribuyentes a la depresión. 2. Los síntomas depresivos pueden fluctuar durante la terapia

Efecto adverso	Medicamentos presuntamente causales	Estrategias de manejo	Observaciones
		4. Reduzca la dosis del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento. 5. Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento.	y mejorar a medida que la enfermedad se va tratando con éxito. 3. Los antecedentes de depresión no son una contraindicación para el uso de los medicamentos mencionados aquí, pero pueden aumentar la probabilidad de que se produzca depresión durante el tratamiento.
Hipotiroidismo	PAS, Eto/Pto	1. Inicie el tratamiento con tiroxina	1. Completamente reversible al interrumpir el PAS o la etionamida/protionamida. 2. La combinación de etionamida/protionamida con PAS produce con mayor frecuencia hipotiroidismo que cada medicamento por separado.
Náuseas y vómitos	Eto/Pto, PAS H E Z	1. Evalúe la deshidratación; comience la rehidratación si está indicada. 2. Inicie un tratamiento antiemético. 3. Reduzca la dosis del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento. 4. Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento. Esto rara vez es necesario.	1. Náuseas y vómitos ubicuos en las primeras semanas del tratamiento, que generalmente se reducen a medida que avanza el tratamiento y con terapia coadyuvante. 2. Vigilar y reponer los electrólitos si los vómitos son abundantes. 3. Reversible al interrumpir el medicamento presuntamente causal. 4. Se han señalado dolores abdominales importantes y abdomen agudo con el uso de la clofazimina. Aunque sea raro, cuando aparece este efecto debe suspenderse la administración de clofazimina.
Gastritis	PAS Eto/Pto	1. Bloqueantes H2, inhibidores de la bomba de protones o antiácidos. 2. Suspenda los medicamentos presuntamente causales durante períodos cortos (1-7 días). 3. Reduzca la dosis del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento. 4. Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento.	1. Es rara la gastritis grave que se manifiesta mediante hematemesis, melena o sangre roja en heces. 2. Hay que tener cuidado con el momento de administración de los antiácidos para que no interfieran con la absorción de los antituberculosis (se tomarán dos horas antes o tres horas después de estos últimos) 3. Reversible al suspender la administración del medicamento presuntamente causal.

Efecto adverso	Medicamentos presuntamente causales	Estrategias de manejo	Observaciones
Hepatitis	Z, H, R Eto/Pto PAS, E fluoroquinolonas	1. Suspenda el tratamiento a la espera de que se resuelva la hepatitis. 2. Elimine otras causas posibles de hepatitis. 3. Considere la posibilidad de suspender permanentemente el medicamento más probablemente causal. Reintroduzca los demás medicamentos, uno cada vez, comenzando con los más hepatotóxicos, al tiempo que vigila la función hepática.	1. Analizar cuidadosamente los antecedentes de hepatitis para determinar los medicamentos más probablemente causales, que se evitarán en tratamientos futuros. 2. Generalmente reversible al interrumpir el medicamento presuntamente causal.
Nefrotoxicidad	S, Km, Am, Cm	1. Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal. 2. Considere la posibilidad de usar capreomicina si el medicamento inyectable utilizado previamente en el tratamiento hubiera sido un aminoglucósido. 3. Considere 2 a 3 tomas por semana si el medicamento es esencial para el tratamiento y el paciente lo tolera (vigile estrechamente la creatinina). 4. Ajuste todos los antituberculosis en función del aclaramiento de creatinina.	1. Los antecedentes de diabetes o nefropatía no son una contraindicación para el uso de los medicamentos mencionados aquí, aunque pacientes con esta comorbilidad pueden correr mayor riesgo de presentar insuficiencia renal. 2. La insuficiencia renal puede ser permanente.
Desequilibrios electrolíticos (hipopotasemia e hipomagnesemia)	Cm, Km, Am, S	1. Controle el potasio. 2. Si el potasio está bajo, controle también el magnesio (y el calcio, si se sospecha hipocalcemia). 3. Reponga los electrólitos necesarios.	1. Si hay hipopotasemia grave, considere la hospitalización. 2. La amilorida 5-10 mg por día o la espironolactona 25 mg por día pueden reducir las pérdidas de potasio y de magnesio y son útiles en casos refractarios.
Neuritis óptica	E, Eto/Pto	1. Interrumpa la administración de E. 2. Envíe al paciente a un oftalmólogo.	1. Generalmente reversible al interrumpir la administración de E. 2. Existe algún informe de casos de neuritis óptica atribuidos a la estreptomicina.
Artralgias	Z fluoroquinolonas	1. Inicie un tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. 2. Reduzca la dosis del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin	1. Los síntomas de artralgia suelen disminuir con el transcurso del tiempo, aun sin intervención. 2. Los niveles de ácido úrico pueden elevarse en los pacientes que toman pirazinamida. En esos casos,

Efecto adverso	Medicamentos presuntamente causales	Estrategias de manejo	Observaciones
		comprometer el tratamiento. 3. Interrumpa la administración del medicamento presuntamente causal si puede hacerse sin comprometer el tratamiento.	el alopurinol parece no corregir los niveles de ácido úrico.

Fluoroquinolonas: *Cfx, Ofx, Lfx, Gfx, Mfx.*

Notas: *Los medicamentos en negrita se asocian más con las reacciones adversas descritas.*

Cuadro 12.4 Tratamientos auxiliares generalmente empleados para los efectos secundarios

Indicación	Medicamento
Pirosis, hiperclorhidria, acidez de estómago, úlcera	Metoclopramida, dimenhidrinato, proclorperazina, prometazina, subsalicilato de bismuto
Pirosis, hiperclorhidria, acidez de estómago, úlcera	Bloqueadores H2 (ranitidina, cimetidina, famotidina, etc.), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, etc.) Evite los antiácidos, porque pueden disminuir la absorción de fluoroquinolona
Candidiasis oral (paciente no infectado por el VIH)	Tabletas de fluconazol o clotrimazol
Diarrea	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina)
Depresión	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina)
Ansiedad grave	Lorazepam, diazepam, clonazepam
Insomnio	Dimenhidrinato
Psicosis	Haloperidol, clorpromacina, risperidona (considere la benzotropina o el biperideno para prevenir efectos extrapiramidales)
Crisis convulsivas	Fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital
Profilaxis de las complicaciones neurológicas de la cicloserina	Piridoxina (vitamina B6)
Neuropatía periférica	Amitriptilina
Signos vestibulares	Meclizina, dimenhidrinato, proclorperazina, prometazina
Dolores osteomusculares, artralgias, cefaleas	
Reacciones cutáneas, prurito	Crema de hidrocortisona, calamina, caladryl loción
Reacciones de hipersensibilidad sistémica	Antihistamínicos (difenhidramina, clorfeniramina, dimenhidrinato), corticosteroides (prednisona, dexametasona)
Broncoespasmo	ß-agonistas por inhalación (salbutamol, etc.), corticosteroides por inhalación (beclometasona, etc.), esteroides orales (prednisona), esteroides inyectables (dexametasona, metilprednisolona)
Hipotiroidismo	Levotiroxina
Pérdida de electrolitos	Reposición de potasio y magnesio

12.4 Bibliografía recomendada

Furin, J.J., *et al.*, "Occurrence of Serious Adverse Effects in Patients Receiving Community-Based Therapy for Multidrug-Resistant Tuberculosis". *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:648-655.

Nathanson, E. *et al.*, "Adverse Events in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Results from the TAES-Plus Initiative. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(11):1382-1384.

Shin, S. *et al.*, "Hypokalaemia among Patients Receiving Treatment for Multi-Drug-Resistant Tuberculosis". *Chest*, 2004, 125:974-980.

Capítulo 13

Manejo de pacientes tras el fracaso del tratamiento de TB-MFR

Enfoque clínico ante el presunto fracaso del tratamiento de la TB-MFR. *Puntualiza las indicaciones para interrumpir el tratamiento de los pacientes, en quienes ha fracasado un tratamiento de categoría IV, así como las opciones de apoyo a los pacientes en quienes han fracasado todas las posibilidades de tratamiento de la* TB-FR.

13.1 Evaluación de los pacientes en riesgo de fracaso terapéutico
13.2 Indicaciones para la interrupción del tratamiento
13.3 Interrupción del tratamiento
13.4 Método de interrupción del tratamiento
13.5 Atención de apoyo a los pacientes que han fracasado a todas las posibilidades de tratamiento de la TB-MFR
13.6 Bibliografía recomendada

13.1 Evaluación de los pacientes en riesgo de fracaso terapéutico

En aquellos pacientes que no mejoran y con signos clínicos, radiográficos o bacteriológicos de enfermedad activa progresiva, o de reaparición de la enfermedad después del cuarto mes del tratamiento, debe considerarse en alto riesgo de fracaso del tratamiento. En esta situación se recomiendan los siguientes pasos:

- Revisar la tarjeta de tratamiento para confirmar el correcto cumplimiento terapéutico del paciente, incluido el TDO.
- Examinar la pauta de tratamiento en relación con la historia clínica, los contactos y todos los informes de las PFS. Si el tratamiento se considera inadecuado, habrá que diseñar uno nuevo.

- Examinar los datos bacteriológicos. La baciloscopia y el cultivo positivos son las pruebas más fehacientes de que un paciente no está respondiendo a la terapia. Un único cultivo positivo en presencia de una buena respuesta clínica puede estar causado por un contaminante o un error de laboratorio. En este caso, los cultivos posteriores negativos o en los cuales está disminuyendo el número de colonias pueden ayudar a demostrar que el resultado aparentemente positivo no reflejó un fracaso del tratamiento. La baciloscopia positiva con cultivo negativo pueden estar causada por la presencia de bacilos muertos, lo cual, por consiguiente, no es indicio de fracaso del tratamiento. Los resultados reiterados de cultivo y baciloscopia negativos en un paciente con deterioro clínico y radiográfico pueden indicar que se trata de una enfermedad distinta de la TB-MFR.
- El trabajador de salud debe confirmar que el paciente ha tomado todos los medicamentos prescritos. Hay que hablar de ello serenamente con el paciente sin que esté presente la persona que administra el TDO.
- Asimismo hay que hablar de ello, serenamente y en privado, con la persona que administra el TDO. Se harán preguntas para descartar la posible manipulación del paciente por el personal que administra el TDO. Si se sospecha de tal manipulación, la persona que administra el TDO debe ocuparse de otro enfermo, y al paciente con presunto fracaso del tratamiento debe asignársele otra persona para que le administre el TDO.
- Deben descartarse otras enfermedades que pueden reducir la absorción de los medicamentos (por ejemplo, la diarrea crónica) o producir inmunodepresión (por ejemplo, la infección por el VIH).
- Si la resección quirúrgica es factible, debe considerarse y presentar el caso al SCNFR.

En caso de no obtener respuesta satisfactoria con el tratamiento, es preciso volver a evaluar el esquema y el plan de tratamiento y establecer un nuevo plan de acción. Los pacientes con baciloscopia o cultivo positivos persistentes en el cuarto mes que están respondiendo bien clínica y radiográficamente, pueden no requerir un cambio de tratamiento.

Cuando esté indicado un cambio de tratamiento debido al fracaso del primero, se comienza otro (con un mínimo de cuatro medicamentos eficaces) y pueden considerarse opciones de tratamiento coadyuvante, con frecuencia una operación quirúrgica. Debe evitarse añadir uno o dos medicamentos a un tratamiento que no está funcionando. Los cambios de tratamiento pueden hacerse al cabo de 4-6 meses si no se ha producido conversión y/o si hay deterioro clínico.

13.2 Indicaciones para la interrupción del tratamiento

Conlleva de 3 a 4 meses evaluar si un cambio del plan de tratamiento ha sido eficaz. Si el paciente sigue deteriorándose a pesar de las medidas descritas en la sección anterior, hay que pensar en un fracaso al tratamiento. No hay un indicador uniforme para determinar si está fallando algún esquema de tratamiento. Aunque no hay ninguna definición sencilla de fracaso del tratamiento, a menudo se llega a un punto del tratamiento en el que está claro que el paciente no va a mejorar.

Entre los signos de fracaso del tratamiento figuran:

- Baciloscopia o cultivo positivos persistentes más allá del mes 8-10 de tratamiento.
- Neumopatías progresivas extensas y bilaterales apreciables en la radiografía de tórax y sin opción quirúrgica.
- La resistencia de grado alto (frecuentemente TB-XFR) sin opción para agregar dos medicamentos adicionales.
- Condición clínica en franco deterioro, que incluye generalmente la pérdida de peso y la insuficiencia respiratoria.

No es necesario que estén presentes todos estos signos para identificar el fracaso del tratamiento, pero una curación es sumamente improbable cuando todos ellos están presentes.

La definición epidemiológica de fracaso del tratamiento para el registro de los resultados (**véase el Capítulo 4**) es a menudo diferente de la que se utiliza en el proceso de suspenderle el tratamiento a un paciente

cuando está fallando. La definición epidemiológica es un resultado para representar al paciente en un análisis de la cohorte de tratamiento, mientras que la decisión clínica de interrumpir el tratamiento se toma después de haber agotado la búsqueda de todas las demás opciones clínicas y cuando la curación del paciente se considera sumamente improbable.

13.3 Interrupción del tratamiento

Desde luego puede considerarse que el tratamiento ha fallado, por tanto se recomienda la interrupción del tratamiento cuando el personal médico involucrado está seguro de que el paciente tomó todos los medicamentos y no hay ninguna posibilidad de agregar otros ni de practicar una intervención quirúrgica.

Hay que tener en cuenta dos consideraciones importantes para interrumpir el tratamiento o cambiarlo por una atención de apoyo. La primera es la calidad de vida del paciente: los medicamentos usados en el tratamiento de la TB-FR tienen efectos adversos considerables, y mantenerlos si el tratamiento está fallando puede causar sufrimiento adicional.

La segunda consideración es la salud pública: continuar un tratamiento que está fallando puede amplificar la resistencia de la cepa del paciente, dando lugar a resistencia a todos los antituberculosis conocidos; esa cepa con resistencia extendida (TB-XFR), puede posteriormente causar la infección de otras personas.

13.4 Método de interrupción del tratamiento

La interrupción del tratamiento debe comenzar por la discusión entre la totalidad del personal de salud que participa en la asistencia al enfermo y el COEFAR. Esta decisión tiene que comunicarse al GANAFAR. Una vez

que el COEFAR y el GANAFAR han tomado la decisión de que conviene interrumpir el tratamiento, hay que preparar un plan claro para abordar al paciente y su familia.

Este proceso suele requerir varias visitas realizadas durante varias semanas. Las visitas al domicilio durante este proceso ofrecen una oportunidad excelente de conversar con los miembros de la familia y con el paciente en un ambiente familiar. No se recomienda interrumpir el tratamiento sin que antes el paciente comprenda y acepte las razones para ello y esté de acuerdo con la atención de apoyo ofrecida.

13.5 Atención de apoyo a los pacientes que han fracasado ante todas las posibilidades de tratamiento de la TB-FR

Son varias las medidas de apoyo que pueden aplicarse una vez que se ha interrumpido el tratamiento. Es muy importante proseguir las visitas médicas y **no abandonar** al paciente. Las medidas de apoyo se resumen en el siguiente cuadro:

Tabla 13.1 Medidas de apoyo al final de la vida

1	**Control del dolor y alivio de los síntomas.** El paracetamol o la codeína con paracetamol, alivia el dolor moderado. La codeína también ayuda a controlar la tos. Pueden agregarse otros supresores de la tos. Si es posible, se usarán analgésicos más potentes, incluida la morfina, cuando sea apropiado para mantener al paciente adecuadamente cómodo.
2	**Alivio de la insuficiencia respiratoria.** Puede usarse oxígeno para aliviar la disnea. La morfina también proporciona un alivio significativo de la insuficiencia respiratoria y debe ofrecerse si está disponible.
3	**Apoyo nutricional.** A una persona al final de la vida suelen convenirle las comidas ligeras y frecuentes. Debe aceptarse que la ingesta se irá reduciendo a medida que se deteriore el estado del paciente y durante la atención al final de la vida. Deben tratarse las náuseas y los vómitos u otras afecciones que dificulten el apoyo nutricional.
4	**Visitas médicas regulares.** Cuando se interrumpe el tratamiento, no deben cesar las visitas regulares del médico y del equipo de apoyo.
5	**Continuación de los medicamentos auxiliares.** Se mantendrán todos los medicamentos auxiliares necesarios. En su caso, se atenderán la depresión y la ansiedad.

6 **Hospitalización, centro de enfermos terminales o residencia de ancianos.** La muerte de un enfermo en casa puede ser difícil para la familia. A las familias que quieren mantener al paciente en casa debe ofrecérseles una atención similar a la de los centros de enfermos terminales. Debe haber posibilidades de hospitalización al final de la vida para todos aquellos que no disponen de asistencia domiciliaria. (Téngase en consideración las medidas de control de infección.)

7 **Medidas preventivas.** La higiene bucodental, la prevención de las úlceras de decúbito, el baño y la prevención de las contracturas musculares están indicados en todos los pacientes. Es muy importante la movilización programada y regular del paciente postrado en cama.

8 **Control de infecciones.** El paciente cuyo tratamiento antituberculosis fracasa y se interrumpe, sigue siendo infeccioso durante mucho tiempo. Deben proseguirse las medidas de control de infecciones (**véase el Capítulo 15**).

A manera de conclusión, podemos decir que la interrupción del tratamiento debe considerarse sólo después de haber agotado todas las opciones terapéuticas. La interrupción del tratamiento de un paciente al que no le ha dado resultado el tratamiento de la TB-MFR es una situación delicada y difícil para los miembros de la familia y personal de salud, pero es especialmente difícil para el paciente, que suele ver en el tratamiento su única esperanza. Hay que brindar al paciente y a su familia un apoyo decidido, atención y afecto.

13.6 Bibliografía recomendada

World Heath Organization, *Palliative Care: Symptom Management and End-of-Life Care.* Ginebra, 2004. (OMS/CDS/IMAI/2004.4).

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

Capítulo 14

Manejo de contactos de los enfermos de TB-FR

Se describe el manejo de los adultos y los niños sintomáticos de quienes se sabe que tienen o han tenido contacto con un enfermo de TB-FR.

14.1 Consideraciones generales
14.2 Manejo de adultos sintomáticos en contacto con enfermos de TB-FR
14.3 Manejo de niños sintomáticos en contacto con enfermos de TB-FR
14.4 Quimioprofilaxis a los contactos de los casos de TB-MFR
14.5 Bibliografía recomendada

14.1 Consideraciones generales

A menudo se desaprovechan oportunidades para detener la propagación de las micobacterias resistentes en las comunidades y de tratar a tiempo la TB-FR. Las razones principales son:

- No se investiga exhaustivamente a los contactos de los enfermos de TB-FR.
- No se pregunta a las personas que presentan tuberculosis activa sobre sus antecedentes de exposición a la TB-FR.

Por contactos estrechos de los enfermos de TB-FR se entiende a las personas que viven en el mismo hogar, o que pasan muchas horas al día con el paciente bajo el mismo techo. Los datos disponibles indican que los contactos estrechos de los enfermos de TB-FR que contraen tuberculosis activa suelen presentar una forma de tuberculosis fármacorresistente.

Recomendaciones Clave:

- La investigación de contactos de un caso de TB-MFR debe tener alta prioridad; y el estudio de los contactos de un caso de TB-XFR debe ser considerada una emergencia.
- Los contactos estrechos de un caso de TB-FR deben recibir un cuidadoso seguimiento clínico.

14.2 Manejo de adultos sintomáticos en contacto con enfermos de TB-MFR

Hay que identificar y localizar a todos los contactos estrechos de los casos de TB-MFR, para que el personal de salud evalúe si tienen tuberculosis activa. Si el contacto parece tenerla, se realizará el cultivo y las PFS. Mientras se esperan sus resultados, puede comenzarse un tratamiento empírico basado en el perfil de resistencia del caso inicial. La tardanza en diagnosticar la TB-FR y comenzar el tratamiento apropiado puede conducir a mayor morbilidad y mortalidad, así como a la amplificación incontrolada y a la propagación de cepas tuberculosas fármacorresistentes.

Cuando la investigación de un contacto adulto sintomático no confirme la tuberculosis, puede probarse a usar un antibiótico de amplio espectro, en particular uno que no sea activo contra la tuberculosis; asimismo, se descartarán otras enfermedades respiratorias. Si el paciente sigue teniendo síntomas, habrá que considerar la tomografía computadorizada del tórax o la broncoscopia para baciloscopia y cultivo, citología y/o biopsia. Si no se dispone de estas herramientas de diagnóstico o si los resultados no son concluyentes, el diagnóstico se basará en la información clínica existente. Si la investigación inicial no es indicadora de tuberculosis activa pero el contacto sigue siendo sintomático, se realizarán mensualmente la exploración física, la baciloscopia y el cultivo, repitiendo la radiografía de tórax según sea necesario.

14.3 Manejo de niños sintomáticos en contacto con enfermos de TB-FR

Hay que sospechar TB-FR en los niños con tuberculosis activa en las siguientes situaciones:

- Un niño que es un contacto estrecho de un enfermo de TB-MFR.
- Un niño que es un contacto de un paciente con tuberculosis que murió mientras seguía un tratamiento, cuando hay razones para sospechar que tenía TB-FR (es decir, el fallecido había sido un contacto de otro caso de TB-FR, tuvo un cumplimiento deficiente o había recibido más de dos tratamiento antituberculosis).
- Los niños con tuberculosis bacteriológicamente comprobada que no responden a los medicamentos de primera línea administrados bajo observación directa.

El diagnóstico de la tuberculosis es más difícil en los niños que en los adultos. Los síntomas de tuberculosis en los niños pequeños pueden ser inespecíficos, por ejemplo, tos crónica o sibilancias, detención del crecimiento y fiebre recurrente.

La confirmación bacteriológica puede ser difícil de obtener, por la incapacidad de los niños de producir una muestra de esputo, sumada a la naturaleza paucibacilar de la tuberculosis pediátrica y la mayor probabilidad de tuberculosis extrapulmonar en los niños. Si bien deben hacerse esfuerzos para establecer un diagnóstico bacteriológico (y hacer las PFS) en un niño con TB-MFR presunta, en la práctica muchos casos pediátricos no se confirman bacteriológicamente.

A los niños sintomáticos de la familia de un enfermo de TB-MFR hay que hacerles:

- Una evaluación médica, con historia clínica completa y exploración física.
- La prueba cutánea de la tuberculina con PPD.
- Una radiografía de tórax (la tomografía computadorizada es muy útil para documentar la adenopatía hiliar).
- Baciloscopia, cultivo y PFS. Deben hacerse los esfuerzos necesarios para establecer el diagnóstico bacteriológico. Si el niño es menor

de 5 años o no sabe expectorar, cabe considerar la inducción del esputo o la aspiración gástrica o aspirado de ganglio linfático.

- Consejería y prueba de VIH si está indicado de acuerdo a los antecedentes.

Cuando el resultado de la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) es >5 mm pero la radiografía de tórax y el aspirado gástrico o la baciloscopia son negativos, al niño sintomático puede dársele un antibiótico de amplio espectro que no sea activo contra la tuberculosis, como trimetoprim/sulfametoxazol. Se le hará un seguimiento estrecho: cultivo y baciloscopia de muestras del esputo inducido o de aspirados gástricos, o de muestras de esputo espontáneo siempre que sea posible, así como radiografías de tórax. Todavía no se ha determinado la frecuencia óptima de estas evaluaciones. No está claro si puede aplicarse a los niños la frecuencia recomendada para los adultos. Si la afección clínica de un niño es muy sugestiva de tuberculosis, o se deteriora progresivamente, puede iniciarse el tratamiento empírico diseñado según las PFS de la cepa del caso inicial.

Los niños con TB-FR a los que se administra incorrectamente una quimioterapia de corta duración con fármacos de primera línea, pueden presentar morbilidad significativa y prolongada como resultado de la enfermedad activa en curso, con posibilidad de discapacidad de por vida o incluso de muerte. Dado que los niños con tuberculosis pueden no llegar nunca a dar una baciloscopia positiva, es razonable iniciar el tratamiento empírico de la TB-FR basado en las PFS del contacto. Si no se dispone de las PFS del contacto, el tratamiento puede basarse en los tipos comunes de fármacorresistencia en la comunidad.

14.4 Quimioprofilaxis a los contactos de los casos de TB-MFR

Los únicos tipos de quimioprofilaxis que se han estudiado se basan en la isoniazida y, en menor grado, en la rifampicina. Por definición, la TB-MFR es resistente a ambos medicamentos, es improbable que su uso para tratar la infección latente causada por una cepa de TB-MFR impida la aparición de tuberculosis activa.

Los contactos de los enfermos de TB-MFR, en quienes se diagnostica infección latente, pueden no estar infectados con la misma cepa; algunos pueden estar infectados con cepas sensibles a la isoniazida, en particular en las zonas de carga alta donde muchas cepas tuberculosas distintas pueden circular en los hogares, las escuelas, los lugares de trabajo, etc. Estudios de zonas con carga alta de tuberculosis han puesto de manifiesto que entre la mitad y las dos terceras partes de los miembros de la familia tenía la misma cepa tuberculosa, según lo determinado por pruebas genéticas. (El grado de concordancia de las cepas podría ser mayor entre los contactos menores de 5 años, que tienen menos exposición a las cepas que circulan fuera de casa.)

Los contactos estrechos de los enfermos de TB-MFR deben someterse a seguimiento clínico cuidadoso durante al menos dos años. Si se presenta la enfermedad activa, se recomienda iniciar inmediatamente el tratamiento contra la TB-MFR. Sobre la base de las pruebas actualmente disponibles, no se recomienda el uso universal de medicamentos de segunda línea para la quimioprofilaxis de los contactos de TB-MFR.

14.5 Bibliografía recomendada

Bayona, J. *et al.*, "Contact Investigations as a Means of Detection and Timely Treatment of Persons with Infectious Multidrug-Resistant Tuberculosis". *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease,* 2003, 7(12):S501-509.

Kritski, A.L., *et al.*, "Transmission of Tuberculosis to Close Contacts of Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* 1996, 153(1):331-335.

Schaaf, H.S., *et al.*, "Evaluation of Young Children in Contact with Adult Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: a 30-Month Follow-Up". *Pediatrics,* 2002, 109(5):765-571.

Schaaf, H.S., *et al.*, "Evaluation of Young Children in Household Contact with Adult Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis Cases". *Pediatric Infectious Disease Journal,* 1999, 18(6):494-500.

Schaaf, H.S., *et al.*, "Transmission of Multidrug-Resistant Tuberculosis". *Pediatric Infectious Disease Journal,* 2000, 19(8), 695-699.

Steiner, P. y Rao, M., "Drug-Resistant Tuberculosis in Children". *Seminars in Pediatric Infectious Diseases,* 1993, 4:275-282.

Teixeira, L., *et al.*, "Infection and Disease among Household Contacts of Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis". *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease,* 2001, 5(4):321-328.

Verver, S., *et al.*, "Proportion of Tuberculosis Transmission that Takes Place in Households in a High-Incidence Area". *Lancet,* 2004, 363(9404):212-214.

Zar, H.J., *et al.*, "Induced Sputum versus Gastric Lavage for Microbiological Confirmation of Pulmonary Tuberculosis in Infants and Young Children: a Prospective Study". *Lancet,* 2005, 365 (9454):130-134.

Capítulo 15

Fármacorresistencia y control de infecciones

El capítulo aborda especiales consideraciones para reducir la transmisión de la TB-FR *mediante medidas para el control de infecciones.*

15.1 Prioridades en el control de infecciones
15.2 Papel de las pruebas rápidas en el control de infecciones
15.3 Bibliografía recomendada

15.1 Prioridades en el control de infecciones

La tuberculosis es causada por el complejo *M. tuberculosis* y se transmite de persona a persona a través del aire. Cuando una persona con tuberculosis pulmonar o laríngea tose, estornuda, habla o canta, se propagan en el aire núcleos de gotitas que contienen *M. tuberculosis.* Dependiendo del entorno, estas diminutas partículas (1-5 micras de diámetro) pueden permanecer suspendidas en el aire por varias horas. En general, la tuberculosis no se puede transmitir a través de objetos como ropa o cubiertos.

La TB-MFR se transmite de la misma forma que la TB sensible a los medicamentos.

Los brotes iniciales de TB-MFR corroboran que no es más infecciosa (y hasta podría ser menos infecciosa) que la TB sensible a los medicamentos.

Por lo mismo, a lo largo del capítulo se proporcionan recomendaciones para el personal de salud basadas en tres niveles de medidas de control

de infecciones: medidas de control administrativas, medidas de control ambiental y medidas de protección personal.

Cabe destacar que los controles administrativos son los más eficaces y menos costosos y, por consiguiente, tienen la prioridad más alta en los lugares donde existen recursos limitados.

Dentro de los establecimientos de salud se puede agrupar el riesgo de transmisión de TB del:

- Paciente.
- Personal de salud.
- Ambiente del establecimiento de salud.

Los factores que influyen en el riesgo de transmisión de la TB a trabajadores de salud, visitas u otros pacientes son:

- Proximidad, duración y frecuencia de la exposición con un paciente con TB.
- Localización de la enfermedad (laríngea o pulmonar).
- Adherencia a las medidas de control de infección.
- Susceptibilidad (intrínseca o adquirida).

Los factores que influyen en el riesgo de transmisión de la tuberculosis de un paciente con TB a otros son:

- La contagiosidad, indicada por el resultado de la baciloscopia en esputo, cultivo, cavitación e intensidad y frecuencia de la tos.
- Si el paciente toma medidas para evitar la transmisión: cubrirse la boca al toser.
- Si el paciente está recibiendo o no un tratamiento supervisado.
- Si el paciente es sometido o no a procedimientos que provocan tos.
- La susceptibilidad (intrínseca o adquirida).

Los primeros cuatro factores causan la expulsión de mayor cantidad de bacilos en el aire.

15.1.1 Medidas de control administrativas

Las medidas de control administrativas son las más importantes para el control de infección de la TB y son prioritarias por sobre otras medidas para la prevención de su transmisión dentro del establecimiento de salud. Sin medidas de control administrativas las otras medidas no serán suficientes para proteger al personal de salud ni a otros pacientes. Estas medidas son medidas de gestión que buscan reducir el riesgo de transmisión de la TB al disminuir la exposición del trabajador de salud y de los pacientes a través del diagnóstico temprano, aislamiento o separación inmediata de pacientes con sospecha de TB y la implementación inmediata de un tratamiento antituberculosis adecuado.

Los factores más importantes en la prevención de la tuberculosis son la identificación y el diagnóstico oportuno de pacientes con TB infecciosa, la implementación inmediata y adherencia a políticas para la separación o aislamiento de pacientes con TB e inicio del tratamiento supervisado inmediato para los casos confirmados.

En todos los establecimientos de salud, particularmente los que atienden pacientes con TB, las políticas y los procedimientos deben ser desarrollados, revisados y evaluados periódicamente para minimizar el riesgo de transmisión del *M. tuberculosis.*

Un aspecto administrativo importante en el control de infecciones, es separar físicamente a los pacientes conocidos de tener TB o TB-FR (especialmente los casos positivos) de otros pacientes, sobre todo de aquellos que son inmunodeprimidos (VIH, diabetes, desnutridos, etc.).

En muchos lugares con recursos limitados, en los que los cuartos de aislamiento no están disponibles y los pacientes están en salas comunes, la solución es separar en lugar de aislar a los pacientes. Se pueden agrupar pacientes con TB y aparte, en otro sitio, a aquellos con sospecha de TB-FR.

La hospitalización conjunta de personas infectadas por el VIH/SIDA y los pacientes con TB o TB-FR siempre debe evitarse, debido a la alta mortalidad asociada con TB-XFR.

Otro problema administrativo a tener en cuenta es el largo tiempo de espera y permanencia de los pacientes en las unidades de salud, particularmente cuando los pacientes provienen de otras ciudades. Esta práctica involucra un incremento del riesgo de transmisión nosocomial.

El riesgo de transmisión entre los pacientes y los trabajadores de salud se reduce cuando el tratamiento es ambulatorio y los días de estancia hospitalaria son reducidos.

Aunque es más probable que la transmisión haya ocurrido antes del diagnóstico y término de tratamiento, se debe recomendar a los pacientes ambulatorios que eviten tener contacto con el público general y particularmente con personas susceptibles, tales como niños, jóvenes o individuos con infección por el VIH.

15.1.2 Medidas de control ambiental

Las medidas de control ambiental son la segunda línea de defensa para prevenir la transmisión del *M. tuberculosis* al personal de salud y a los pacientes. Las medidas de control ambiental tienen por objetivo reducir la concentración de núcleos de gotitas infecciosas y controlar el flujo y dirección del aire. Se basan en la ventilación natural o mecánica, la cual puede ser complementada con filtros (medios de alta eficiencia de filtración de partículas en el aire) y/o luz ultravioleta (LUV).

15.1.2.1 Ventilación natural

Las medidas de control ambiental basadas en el mejoramiento de la ventilación natural requieren pocos recursos. El diseño del establecimiento, el clima de la zona, el tipo de pacientes, el número de pacientes con TB atendidos en el establecimiento de salud y los recursos disponibles, determinarán el tipo de medidas de control ambiental adecuadas para cada establecimiento. Independientemente del tipo de medida de control ambiental en vigencia, debe evaluarse regularmente el funcionamiento adecuado de ésta.

La ventilación natural puede ocurrir cuando una habitación o pabellón tiene construcción abierta con flujo libre de aire ambiental hacia dentro y fuera mediante ventanas y puertas abiertas. Maximizar los patrones de ventilación natural para el hospital, consultorio, pabellón o la habitación es el enfoque más sencillo para lograr una mejor ventilación. Si las aperturas son correctamente ubicadas y de suficiente tamaño, muchas veces se puede lograr una ventilación natural en salas de aislamiento. Siempre que sea posible, se debe hacer lo siguiente para mejorar la ventilación:

Áreas abiertas

El riesgo de transmisión de la TB es mayor en una habitación cerrada que contiene aire con núcleos de gotitas infecciosas aerosolizados. Se deben "abrir" al medio ambiente áreas de espera, salas para la recolección de esputo, salas de examen y pabellones de hospitalización (por ejemplo, establecerlas en áreas abiertas cubiertas o en áreas con ventanas abiertas). Si es posible, el área para la recolección de esputo debe estar al aire libre. Cuando se utilizan ventiladores de techo, las ventanas también deben quedar abiertas dado que el objetivo es diluir e intercambiar el aire más que sólo mezclarlo. Además, pueden instalarse ventanas u otras aberturas para fomentar una mayor ventilación.

Ubicación de ventanas o aberturas

La ubicación de ventanas y aberturas es importante para maximizar la ventilación en la habitación. Una habitación con una abertura (ventana o puerta) intercambia el aire sólo en esa zona; además, es baja la cantidad de aire que se intercambia. Por tanto, la condición ideal comprende aberturas en extremos opuestos de una habitación (ventana-ventana, puerta-ventana, etc.) para facilitar la ventilación cruzada. Las ventanas y aberturas deben colocarse en paredes que den al aire libre (no hacia áreas comunes como pasillos) de tal manera que el aire se desplace al exterior y no a otros pabellones o áreas de espera.

Una adecuada ventilación requiere al menos dos aberturas efectivas en cada ambiente (ventilación cruzada). Las configuraciones más comunes se detallan en la **FIGURA 15.1**: aberturas en paredes adyacentes (A) y aberturas en paredes opuestas (B). Cuando el ambiente posee una sola pared exterior, lo adecuado es diseñar dos ventanas en vez de una grande; para mejorar la ventilación se recomienda instalar una pared pantalla o deflectora del aire entre las dos ventanas (C).

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

Figura 15.1 Esquema de ventilación cruzada

La maximización de los patrones de ventilación natural para el hospital, consultorio, sala de espera, es el enfoque más sencillo para lograr una mejor ventilación.

Ubicación de muebles y personas

En los consultorios y otras salas es necesario determinar la dirección del flujo de aire dentro del espacio para acomodar o situar los muebles de forma que el personal de salud no respire aire contaminado. El personal de salud debe ubicarse de tal forma que el aire corra del personal de salud hacia el paciente y luego hacia fuera.

15.1.2.2 Ventilación mecánica

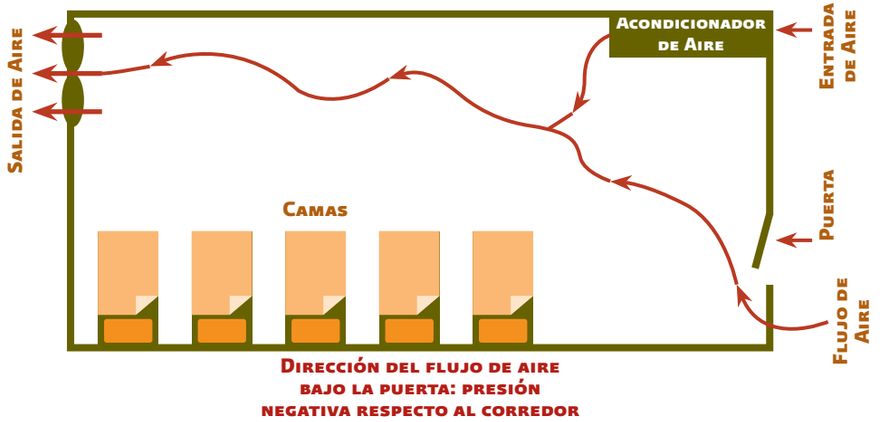
La ventilación mecánica sirve para reducir la concentración de núcleos de gotitas infecciosas en áreas de alto riesgo. Es importante usar equipos con potencia suficiente para facilitar el flujo de aire e intentar dirigir el movimiento del aire de manera que los núcleos de gotitas infecciosas producidas por pacientes con tos se extraigan lejos de otros pacientes. La dirección del aire debe empezar en un área "limpia", pasar por el personal de salud, el paciente y terminar en el exterior. Para evitar el retorno del aire contaminado, el área por donde ingresa el aire debe encontrarse lejos del área de extracción.

Los ventiladores de ventana son el método menos costoso y más factible para dirigir el flujo de aire. Sin embargo, es importante asegurar que esa corriente de aire pase a través de la habitación (es decir, bajo una puerta y hacia afuera por una ventana, en vez de ingresar y salir por la misma ventana o puerta).

Métodos adicionales de ventilación mecánica que requieren más recursos incluyen sistemas de extracción mecánica que bombean aire externo limpio hacia adentro del edificio y luego extraen el aire contaminado hacia afuera. Los sistemas cerrados de filtración y recirculación toman el aire de la habitación, lo filtran para eliminar núcleos de gotitas infecciosas, y luego lo depositan nuevamente en la habitación. Estos métodos son eficaces pero costosos y requieren de mantenimiento constante.

Estos métodos de ventilación son recomendables cuando no puedan ser utilizados los métodos de ventilación en condiciones climáticas que no lo permitan.

Figura 15.2 Dirección del flujo de aire



15.1.2.3 Unidades y sistemas de filtración de alta eficiencia

Las unidades de filtración de alta eficiencia pueden ser una alternativa a la ventilación mecánica, que requiere cambios estructurales. Existen diferentes clases de filtros. Uno de los más conocidos es el filtro HEPA (High-Efficiency Particulate Air). Estos filtros pueden filtrar 99.97% de partículas $\geq$ 0.3 µm de diámetro.

Las unidades de filtración se usan en habitaciones pequeñas y cerradas con un número limitado de pacientes con TB o TB-MFR o en otras áreas como consultorios externos para atención de pacientes con dichos

padecimientos o en salas de operaciones. Es importante asegurar que la posición de la unidad permita la filtración de aire contaminado según su procedencia y el posicionamiento de personas en el área. No es suficiente colocar una unidad dentro de una habitación. Cada sistema tiene una potencia específica para filtrar aire y se debe consultar a un experto para asegurar que brinde los Recambios de Aire por Hora (RAH) requeridos y que mezcle y limpie el aire adecuadamente dentro de la sala seleccionada.

Si se emplean unidades portátiles, es esencial lograr un flujo de aire sin restricciones: la ubicación de la unidad cerca de muebles o la colocación de elementos sobre las unidades puede comprometer su funcionamiento. Todos los filtros HEPA y otros de alta eficiencia han de instalarse con cuidado, siguiendo las instrucciones del fabricante, y deben recibir servicio de mantenimiento regularmente para garantizar su funcionamiento adecuado.

15.1.2.4 Luz ultravioleta germicida

La LUV germicida, definida como longitud de onda de 254 nm, puede inactivar al *M. tuberculosis* y otras bacterias y virus contenidos en núcleos de gotitas. Varios estudios han demostrado que el uso de la LUV es eficaz en limpiar aire que tiene el *M. tuberculosis.* Se recomienda su uso como complemento a otras medidas de control en situaciones donde la inactivación del *M. tuberculosis* en el aire es importante. La OMS recomienda el uso de la LUV como una alternativa a intervenciones más costosas como sistemas de ventilación mecánica.

Para inactivar el *M. tuberculosis* es necesario exponerlo a una dosis de 12,000 µJ/cm2 de LUV. Es importante hacer notar que la eficacia de la LUV disminuye rápidamente una vez que la humedad del aire sea mayor de 70%.

Cuando se instala dicha luz en la parte superior de una habitación, muchas veces se necesita un ventilador de techo para favorecer la mezcla del aire. La cantidad de LUV requerida en una habitación depende del tamaño del área medida en metros cuadrados.

Para saber cuántas lámparas de LUV hay que instalar en una habitación se usa la regla general de un mínimo de tres watts nominales por cada metro cuadrado de área de la habitación. Las lámparas de LUV ubicadas en la parte superior de la habitación deben estar prendidas las 24 horas del día los siete días de la semana. La calidad de las lámparas es muy importante. Generalmente, una lámpara buena dura de 5.000 a 10.000 horas (7 a 14 meses) de uso continuo.

Después de este tiempo, la radiación disminuye lentamente. Debe designarse un responsable de la limpieza y vigilancia adecuada de las lámparas con el fin de evitar la exposición adversa del personal de salud y los pacientes, además de asegurar niveles adecuados de LUV y patrones de flujo de aire para eliminar el *M. tuberculosis.* Las lámparas se limpian con alcohol. No se debe usar agua. Cuando se está considerando el uso de estas lámparas como medida de control, es necesario calcular el costo de las bases, las lámparas, las lámparas de reemplazo y otros costos como instalación, limpieza, mantenimiento y, tal vez, un medidor de emisión. Los métodos para el control ambiental abarcan desde métodos de muy bajo costo, como maximizar la ventilación natural y la ventilación mecánica, que son aplicables al primer nivel de atención.

Las medidas de control ambiental nunca deben reemplazar las medidas administrativas; de hecho, es mejor trabajar aplicando ambas. En los climas calurosos, el control de infección depende a menudo de la ventilación natural.

15.1.3 Medidas de protección personal

La protección respiratoria tiene por objetivo proteger al personal de salud en áreas donde la concentración de núcleos de gotitas de *M. tuberculosis* no puede ser reducida adecuadamente por medidas de control administrativo y ambiental. La protección respiratoria complementa y NO sustituye las medidas de control administrativo y control ambiental. Sin la implementación de los otros controles, la protección respiratoria no funcionará y puede dar un falso sentido de seguridad al trabajador de salud. Existen diferentes tipos de respiradores; para seleccionar uno es necesario realizar una prueba de ajuste que asegure que el respirador está protegiendo adecuadamente al usuario. Las mascarillas comunes(cubre bocas) no han sido diseñadas para proteger contra la inhalación de partículas infecciosas.

La protección respiratoria, usada conjuntamente con otras medidas de control administrativo y ambiental, se usa exclusivamente en áreas de alto riesgo o donde se efectúan los siguientes procedimientos:

a. Salas de aislamiento para pacientes con TB infecciosa.
b. Consultorios médicos y dentales cuando trabajan con pacientes con TB infecciosa o con sospecha de TB.
c. Durante procedimientos que producen tos (por ejemplo, durante la inducción de esputo).
d. Sala de broncoscopia.
e. Sala de autopsia.
f. Sala de espirometría.
g. Durante intervenciones quirúrgicas en pacientes con TB posiblemente infecciosa.
h. Ambulancias cuando trasladan pacientes infecciosos.

Cada establecimiento de salud debe tener políticas por escrito, donde se disponga el uso de los respiradores en las diferentes áreas o servicios.

Generalmente el uso de mascarillas y respiradores fuera de estas situaciones y políticas no protege al personal de salud, tiende a estigmatizar a los pacientes innecesariamente y crea en el personal de salud una falsa sensación de seguridad que a veces lleva a descuidar las otras medidas de control. El uso racional de la protección respiratoria protegerá al personal de salud sin perjudicar al paciente. Los pacientes con TB sensible a medicamentos dejan de ser infecciosos en una o dos semanas y se considera que los pacientes con TB-FR dejan de ser infecciosos después de tener 2 cultivos negativos consecutivos con un mes de separación entre cada resultado. No es necesario usar protección respiratoria cuando se brinda atención médica a pacientes con TB no infecciosa.

15.1.3.1 Selección de respiradores y prueba de ajuste

La selección del respirador más adecuado se basa en la presencia o ausencia de partículas y el nivel de filtración deseado. Entre más alto el número de filtro, menor el nivel de penetración de partículas. En general, los respiradores N95 o de nivel FFP2 son adecuados para usar en establecimientos de salud para proteger a los trabajadores de la exposición al *M. tuberculosis.*

Es importante tener en cuenta que los respiradores deben ajustarse a la cara de la persona, evitando fugas en los bordes. Si hay fugas por los bordes habrá más posibilidad inhalar partículas infecciosas. La presencia de vello o barba impide el uso adecuado de los respiradores, permitiendo la potencial entrada de partículas infecciosas. La forma de la cara de las personas es diferente y no hay un solo respirador que se adapte a todo el personal. Por dicho motivo, es importante realizar una "prueba de ajuste" con la finalidad de conocer cuál es el mejor tamaño, modelo y marca a usar y para asegurar que el usuario sepa cuando está bien colocado. El establecimiento de salud debe tener diferentes tipos y tamaños de respiradores para asegurar la protección respiratoria de todos los trabajadores de salud que se encuentren en riesgo.

La prueba cualitativa de ajuste incluye el uso de un aerosol que puede "probarse". Si el trabajador prueba el aerosol (generalmente sacarina o un material con gusto amargo), el respirador debe ajustarse (es decir, en el puente de la nariz) y probarse nuevamente. Si en la segunda ocasión sucede lo mismo, tendrá que probarse un tamaño o marca diferente. La barba y el vello facial no permiten el sellado adecuado de los respiradores.

La importancia de hacer una prueba de ajuste fue validada en un estudio realizado por NIOSH en los Estados Unidos. El estudio mostró que el uso de respiradores sin emplear la prueba de ajuste ofrece una protección de solo 67%, mucho menos que el nivel esperado. Usando la prueba de ajuste, el nivel de protección sube a 96%, lo que se considera protección adecuada. Sin usar la prueba de ajuste, el personal de salud puede ser expuesto a un riesgo mayor de contagio.

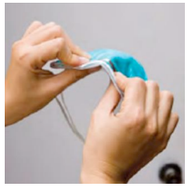
El personal de salud que brinda atención a los pacientes con TB y TB-FR altamente contagiosa (BK+) deberá de usar respiradores N95, lo cual es suficiente para las precauciones de aislamiento de rutina antes mencionadas. Estos respiradores deben ser usados en el contexto del Programa de TB-FR, que considere el entrenamiento del personal y adecuado el ajuste del respirador para asegurar el mejor beneficio de los mismos.

Los respiradores N95 actúan filtrando aire por mecanismos de presión negativa al inspirar, por lo cual deben ser usados con precaución por

trabajadores de la salud que presenten algún grado de insuficiencia respiratoria, asma bronquial, etc., que pueda comprometer una ventilación pulmonar adecuada.

15.1.3.2 Cómo colocarse el respirador

1. Ubicar el centro de la pieza nasal y doblarlo



2. Abrir el respirador

3. Colocar los tirantes en la parte posterior de la mano

4. Colocar el respirador en la cara

5. Colocar el tirante por encima de la cabeza

6. Colocar el tirante sobre la corona de la cabeza

7. Colocar el tirante inferior por encima de la cabeza

8. Colocar el tirante en la nuca

9. Oprimir el clip metálico para asegurar a la nariz

10. Jalar el respirador sobre el mentón

Fuente: Partners TB Control. Control de Infecciones de Tuberculosis en Establecimientos de Salud - Módulo de Capacitación. Perú, 2005.

15.1.3.3 Cuidados de los respiradores

Los respiradores son desechables, pero pueden usarse varias veces si se conservan adecuadamente, evitando la humedad, la tierra y el aplastamiento. Deben guardarse en un lugar limpio y seco. De preferencia envolverse con una tela delgada y no en una bolsa, para evitar la humedad y los hongos.

Se debe tener especial cuidado con la parte elástica de los respiradores, porque es lo que falla primero. Para que sean eficaces tienen que estar bien ajustados a la cara para evitar fugas. Por ende, no se recomienda guardar los respiradores colgándolos por su elástico porque éste se estira y gasta.

En el caso de los respiradores N95, antes y después de su uso el trabajador de salud debe tener en cuenta:

- Que es de uso individual y se recomienda lavarse las manos antes y después de haberlo usado.
- Examinar el respirador para cerciorarse de su integridad estructural y funcional. Si el material del filtro está dañado o sucio se debe desechar.
- Revisar que el elástico no haya perdido elasticidad o esté dañado.
- Revisar que el dispositivo metálico que asegura la fijación a la nariz funciona adecuadamente.
- Ser cuidadoso al colocarse nuevamente el respirador, evitando el contacto de las manos y cara, con la superficie exterior del mismo.

15.1.3.4 Uso de cubrebocas

Los cubrebocas, también conocidos como mascarillas quirúrgicas (de tela o papel), son de amplio uso en México. Sin embargo, es importante recordar lo siguiente:

- NO han sido diseñadas para proteger a la persona que los lleve puestos contra la inhalación de núcleos de gotitas infecciosas en el aire, pues no tienen un filtro especial.
- Evitan la propagación de microorganismos desde la persona que los lleva puestos hacia otros, mediante la captura de partículas húmedas grandes cerca de la nariz y la boca del usuario. Por tanto,

las mascarillas deben ser utilizadas por pacientes con TB infecciosa o con sospecha de TB cuando pueden contagiar a otras personas.

- La persona con tuberculosis las debe usar cuando:
  - Se traslada de salas de aislamiento a otros servicios o instituciones.
  - Recibe visitas.
  - Se moviliza dentro del hospital (para ir al baño o al comedor).
  - Recibe atención médica.

15.2 Papel de las pruebas rápidas en el control de infecciones

El uso de una prueba rápida para rifampicina u otros fármacos son un método excelente que permite distinguir a aquellos que pueden tener TB-FR de otros. Pacientes que son identificados por las pruebas rápidas pueden separarse o aislarse inmediatamente.

15.3 Bibliografía recomendada

Biscotto, C.R. *et al.*, "Evaluation of N95 Respirator Use as a Tuberculosis Control Measure in a Resource-Limited Setting". *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2005 May;9(5):545-9.

Centers for Disease Control and Prevention, "Guidelines for Preventing the Transmission of M. Tuberculosis in Health Care-Facilities, 1994". *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1994; 43(RR13):1-132.

Centers for Disease Control and Prevention, *Core Curriculum on Tuberculosis,* fourth edition, Washington, 2000, p. 9.

Espinal, M.A., Epidemiology of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Low and Middle-Income Countries. Chapter in Multidrug-Resistant Tuberculosis, Ivan Bastian y Francoise Portales, editores, Países Bajos, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000, p. 30.

Fennelly, K.P., "Personal Respiratory Protection and Prevention of Occupational Tuberculosis". *Comment in International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2005 May;9(5):476.

Laboratory performance evaluation of N95 filtering facepiece respirators, 1996. MMWR, 47(48):1045-1049.

Organización Mundial de la Salud, *Directrices para el tratamiento programático de la tuberculosis drogorresistente*. Actualización de emergencia 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Pp. 154-164.

Partners TB Control, *Control de infecciones de tuberculosis en establecimientos de salud.* Módulo de capacitación. Perú, 2005.

World Health Organization, *Guidelines for the Prevention of Tuberculosis in Health-Care Facilities in Resource-Limited Settings.* Ginebra, 1999 (WHO/ TB/99.269).

Capítulo 16

Recursos humanos: personal necesario y capacitación

Estudio del desarrollo de los recursos humanos para los programas de control de la TB-FR *en el marco del Programa Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis* (PNT), *con inclusión de la gestión general de la capacitación, relacionada con el recurso humano necesario.*

16.1 Consideraciones generales
16.2 Plan de desarrollo de recursos humanos
16.3 Bibliografía recomendada

16.1 Consideraciones generales

El desarrollo de los recursos humanos en TB-FR requiere de una planificación en el marco del Plan Nacional de Control de la Tuberculosis. En tal sentido, se ha desarrollado un curso nacional anual de TB-FR dirigido a médicos especialistas y coordinadores del PNT desde hace dos años.

A partir de enero del 2009, se inicia la implementación del plan de desarrollo de recursos humanos, cuyo objetivo es entrenar al personal (médicos, enfermeras, laboratoristas) que tendrá a su cargo la atención directa de pacientes con TB-FR y a las cuales se les administre un esquema Cat. IV.

Para lograr recursos humanos competentes y necesarios para el cuidado de los pacientes con TB-FR, se requiere de una gestión permanente y entrenamiento continuos, debido a la alta rotación de recursos humanos en los niveles locales e intermedios.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

16.2 Plan de desarrollo de recursos humanos

Son muchas las limitaciones para lograr un desempeño eficaz del personal de salud; sin embargo, el PNT tiene un plan de desarrollo de recursos humanos, que facilitará el desarrollo de las acciones en el control de la TB-FR en todos los niveles de atención.

Para el nivel federal, es importante contar con una Coordinación Nacional del Componente de TB-FR, la cual será la responsable de garantizar el registro, seguimiento y análisis de la información de los pacientes con diagnóstico de TB-FR, teniendo en cuenta los cinco componentes de la estrategia TAES. Sobre la base de las actividades que se realizarán, es importante la participación del siguiente personal:

- Un coordinador nacional del componente de TB-FR responsable de garantizar la gestión y el cumplimiento de la estrategia nacional de atención de casos TB-MFR.
- Un responsable del sistema de registro e información.
- Un responsable de coordinar las actividades de monitoreo y supervisión.
- Un responsable de la logística de medicamentos.
- Un apoyo en computación.

Para los niveles estatales y locales se contará con el personal que actualmente está desarrollando las actividades de la estrategia TAES, con la asistencia técnica del COEFAR y GANAFAR.

16.3 Bibliografía recomendada

Organización Mundial de la Salud, *Directrices para el tratamiento programático de la tuberculosis drogorresistente. Actualización de emergencia 2008*. WHO/HTM/TB/2008.402.

World Health Organization, *Training for Better TB Control. Human Resource Development for TB Control: a Strategic Approach within Country Support.* Ginebra, 160016 (WHO/CDS/TB/160016.301).

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

Capítulo 17

Logística y abastecimiento de fármacos de segunda línea

El capítulo provee información sobre los procedimientos necesarios para adquirir y manejar los medicamentos de segunda línea usados en el tratamiento de TB-FR. *La información incluye los procedimientos y mecanismos para la obtención de fármacos a través del Comité Luz Verde.*

17.1 Medicamentos esenciales de segunda línea: selección, programación, adquisición, distribución, aseguramiento de la calidad y uso racional de los fármacos
17.2 Bibliografía recomendada

17.1 Medicamentos esenciales de segunda línea

Los medicamentos esenciales son que aquellos que satisfacen el cuidado de la salud de la mayoría de la población.

El ciclo de gestión de fármacos comprende seis procesos:

1. Selección de fármacos de segunda línea a utilizar;
2. Programación (cálculo de la cantidad de fármacos requeridos);
3. Adquisición de fármacos;
4. Distribución de fármacos;
5. Aseguramiento de la calidad, y
6. Uso racional del fármaco.

Es importante garantizar el acceso ininterrumpido de los medicamentos de segunda línea a todos los casos aprobados para recibir un esquema Cat. IV, por lo que es necesario establecer las responsabilidades y funciones con relación al buen uso de los medicamentos en todos los niveles.

Selección de fármacos de segunda línea

El proceso de selección de medicamentos para los programas nacionales de tuberculosis se basa en una amplia variedad de factores, entre ellos los lineamientos de tratamiento antituberculosis, el acceso a fármacos de buena calidad, capacidades de gestión y distribución. La selección cuidadosa de fármacos es una de las formas más eficaces, en función de costos, de promover un suministro ininterrumpido de medicamentos antituberculosis.

El PNT, con asesoría técnica nacional e internacional y con base en los patrones de resistencia y la historia de medicamentos utilizados en México, aplicó la solicitud de fármacos de segunda línea al CLV, habiendo sido aprobada la compra y uso de esquemas de tratamiento Cat. IV.

Es importante recordar y tener en cuenta en el proceso de selección de fármacos de segunda línea, lo siguiente:

- Existe una oferta limitada de fármacos de segunda línea.
- Se requieren más fármacos que en los esquemas de primera línea y por periodos más largos (24 meses).
- Son mas costosos (hasta 100 veces más) que los de primera línea.
- Son más tóxicos.
- No son tan eficaces como los fármacos de primera línea.

La selección de fármacos está basada en el desarrollo y evidencia de los esquemas del tratamiento. La recomendación de la OMS (Marzo, 2005) incluye nueve fármacos de segunda línea, de la cual ha sido retirada la ciprofloxacina (2008).

Cuadro 17.1 Fármacos de segunda línea incluidos en la lista de medicamentos esenciales de la OMS

Kanamicina	Levofloxacino	Ofloxacino
Cicloserina	Amikacina	Capreomicina
Etionamida		Ácido p-aminosalicílico

Programación de fármacos

Para una correcta programación de medicamentos de segunda línea se recomiendan dos métodos:

1. Con base en el consumo de años anteriores, cuando el programa de manejo de TB-FR ya ha sido establecido previamente.

2. Con base en la morbilidad, recomendado para nuevos proyectos, que en este caso es lo que se describirá a continuación para México.

Es responsabilidad de la Coordinación Nacional del componente de TB-FR del PNT hacer el cálculo de los medicamentos de segunda línea de buena calidad que se requiere utilizar, para lo cual deberá tener en cuenta las siguientes variables: tiempo utilizado en trámites administrativos que incluyen solicitud de compra, aprobación, desembolso de recursos económicos, transporte desde el lugar de origen al país, trámites de liberación en aduanas, tiempo de expiración de cada uno de los medicamentos y los saldos existentes en el país.

Para programar el número de esquemas Cat. IV requeridos, deberá tener en cuenta lo siguiente:

Tratamientos Estandarizados (Esquema de tratamiento debidamente aprobado por el COEFAR):

- Número de casos nuevos con PFS comprobada de resistencia a H+R.
- Número de casos que fracasaron al tratamiento Cat. I (esquema primario).
- Número de casos que fracasaron al tratamiento Cat. II (esquema secundario).

Cuadro 17.2 Esquemas de tratamiento Categoría IV – Estandarizado

Medicamento	Z	E	Pto	Am[1]	K[1]	Ofx	Cs
Dosis/día	1600 mg	1600 mg	750 mg	1 mg	1 mg	800 mg	750 mg
Tab/día	4	4	3	1 fco-amp	1 fco-amp	2	3
Total x 24 meses	2496	2496	1872	156	156	1248	1872

1 De acuerdo a los resultados de las **PFS**, *se decidirá qué aminoglucósido se utilizará; nunca ambos.*

Tratamientos Individualizados (Esquema de tratamiento debidamente aprobado por el GANAFAR):

- Número de casos con TB-XFR.
- Número de casos que fracasaron al tratamiento Cat. IV.
- Número de casos crónicos.

Cuadro 17.3 Medicamentos disponibles para diseñar esquema Categoría IV – Individualizado

Medicamento	Cfz	Pto	PAS	Cm	Lfx	Cs
Dosis/día	100	750 mg	8 g	1 g	750 mg	750 mg
Tab/día	3	3	2	1 fco-amp	3	3
Total x 24 meses	1872	1872	1248	156	1872	1872

Adquisición de fármacos

Con la finalidad de garantizar la calidad de los medicamentos de segunda línea, se ha establecido por la OMS y el CLV, organismo este último que aprueba los proyectos presentados por los países, que los fármacos a utilizarse correspondan a las recomendaciones establecidas en las guías de la OMS, facilitando de esta manera la obtención de medicamentos de calidad asegurada y a bajo costo, mediante compras internacionales.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

La Coordinación Nacional del componente de TB-FR realizará la programación de fármacos de segunda línea anualmente, gestionando en forma oportuna su adquisición a través de las oficinas administrativas competentes de la Secretaría de Salud.

Distribución de fármacos

Un adecuado sistema de distribución asegura el flujo de fármacos desde un punto central hacia las entidades federativas, y de éstas, a los centros de salud.

Los fármacos de segunda línea tienen algunas características especiales a considerar, tales como tiempo de vida útil de almacenamiento más corta, el inventario y los nuevos pedidos se basan en el consumo y no en la morbilidad, porque hasta los regímenes estandarizados pueden ser modificados por resultados insatisfactorios o la presentación de reacciones adversas.

Con la finalidad de garantizar una adecuada distribución de medicamentos, se debe tener en cuenta el establecimiento de un almacén especial de fármacos de segunda línea, en el cual se debe tener especial cuidado para proteger los medicamentos del calor, la luz directa, la humedad y el robo.

El responsable del almacén de medicamentos de segunda línea deberá verificar y recibir de conformidad los medicamentos, de acuerdo a la orden de compra y verificar las condiciones de los medicamentos recibidos.

Una vez que se tengan los fármacos en las entidades federativas se procederá a su almacenamiento (en su respectivo estante) y es responsabilidad de cada Estado la distribución en cada unidad de salud. Es importante contar con una tarjeta de registro que permita llevar el control de ingresos y egresos de cada fármaco, así como el lote y fecha de expiración respectivo.

En los casos de pacientes que iniciarán esquemas de tratamiento Cat. IV estandarizados e individualizados, el COEFAR y el GANAFAR, respectivamente, serán los responsables (una vez aprobado el

expediente técnico y elaborada el acta) de solicitar en concordancia con la Coordinación Nacional del componente de TB-FR la entrega de medicamentos al responsable del almacén de fármacos de segunda línea para cada uno de los pacientes que fueron aprobados para recibir un esquema de tratamiento Cat. IV, ya sea estandarizado o individualizado.

Los medicamentos serán enviados trimestralmente, previa autorización del responsable de la Coordinación Nacional del componente de TB-FR, quien verificará los informes de seguimiento del paciente con TB-FR antes de solicitar su autorización de envío de medicamentos al Director del PNT para un nuevo trimestre.

Aseguramiento de la calidad de los fármacos

Para que haya una buena conservación de los fármacos de segunda línea, el almacén debe poseer la capacidad suficiente para que los medicamentos estén ordenados según grupos farmacológicos.

El área de almacén debe estar limpia, seca y a una temperatura aceptable. Es recomendable contar con termómetros (medición de temperatura) y sicrómetros (medición de humedad); ambas lecturas deben registrarse diariamente. Además, en las áreas de recepción y despacho los medicamentos deben estar protegidos de las condiciones del clima.

Los medicamentos devueltos, rechazados o vencidos, deben guardarse por separado, hasta que se hayan revisado y aceptado; posteriormente se colocarán en los anaqueles correspondientes.

Uso racional de los fármacos

Usar racionalmente los medicamentos significa que los pacientes reciban fármacos apropiados para sus necesidades clínicas, en dosis ajustadas a su situación particular, durante el tiempo del tratamiento y al mínimo costo posible para los pacientes y para la comunidad. (Conferencia de expertos sobre el uso racional de los medicamentos, realizada en Nairobi en 1985.) Sobre esta base, se deben seguir los siguientes criterios:

- Indicación apropiada, es decir, la razón para prescribir se basa en consideraciones médicas sólidas.
- Medicamento apropiado, teniendo en cuenta la eficacia, la inocuidad, el costo, y que sea el adecuado para el paciente.
- Dosificación, administración y duración del tratamiento apropiados.
- Paciente apropiado, es decir, que no haya contraindicaciones y que la probabilidad de reacciones adversas sea mínima.
- Expendio apropiado, que abarca la entrega de información adecuada a los pacientes acerca de las medicinas prescritas.

  Adherencia al tratamiento por parte del paciente.

Con la finalidad de establecer un buen uso de los medicamentos se realizará:

- Visitas periódicas de monitoreo y supervisión a los establecimientos de salud, de tal manera que permitan determinar el manejo de los pacientes que iniciaron el tratamiento Cat. IV.
- Vigilancia de RAFAs que se presentan en los casos que reciben esquemas de tratamiento Cat. IV estandarizados e individualizados.
- Control mensual del movimiento de ingresos y egresos de los medicamentos en los almacenes de nivel central y en las farmacias de las entidades federativas.
- Mantener las buenas prácticas de almacenamiento, conservación y distribución de medicamentos.
- Mantener notificado al nivel nacional si existieran abandonos, fallecimientos, cambios de terapia, transferencias, sin envío de medicamentos o excedentes procedentes del ajuste de dosis en los pacientes, con la finalidad de que esos medicamentos sean tomados en cuenta para devolución o para armar otros esquemas terapéuticos.

Cuadro 17.4 Medicamentos y conservación recomendada

Medicamento	Preparación / Conservación
Amikacina / Kanamicina	Aplicar directamente IM. Si lo va a usar vía IV, debe diluir en 100 cc en volutrol. Administrar a goteo lento en 2 horas.
Capreomicina	Aplicar directamente IM diluido en 3 cc de agua. Si lo va a usar vía IV, debe diluir en 100 cc en volutrol. Administrar a goteo lento en 2 horas.
Etambutol	En su presentación original. Mantener fuera de la luz solar.
Etionamida	En su presentación original. Administrar con piridoxina. No juntar con otros medicamentos (por mal olor).
Ofloxacino	En su presentación original.
PAS	Sachet 4 gr. Conservar refrigerado de 2 a 8 °C o hasta menos de 15. °C. Su color es claro, no usar si se torna violáceo o marrón
Pirazinamida	En su presentación original.

17.2 Bibliografía recomendada

Organización Mundial de la Salud, *Directrices para el tratamiento programático de la tuberculosis drogorresistente. Actualización de emergencia 2008.* WHO/HTM/TB/2008.402. Pp. 150-153.

Rational Pharmaceutical Management Plus Program, *Gestión de productos y suministros farmacéuticos para la tuberculosis: Guía para los programas nacionales de tuberculosis.* USAID / MSH 2005.

World Health Organization, *Procurement Manual for TAES-Plus Projects Approved by the Green Light Committee.* Ginebra, 2006 (WHO/HTM/TB/2003.328 Rev.2).

Capítulo 18

Sistema de registro y reporte de casos de TB con Categoría IV

Describe el sistema de información para los pacientes de Categoría IV, con el objetivo de registrar la información necesaria para supervisar las actividades del programa y los resultados del tratamiento. Se presentan asimismo los instrumentos necesarios para el registro y seguimiento de los casos con TB-FR *mínimo, así como los reportes necesarios para consolidar e informar los avances en relación a los resultados del tratamiento de Categoría IV.*

18.1 Objetivos del sistema de información
18.2 Alcance del Sistema de Información
18.3 Formularios, reportes y flujo de información
18.4 Asegurar la calidad del sistema de registro y reporte
18.5 Sistemas computarizados
18.6 Indicadores
18.7 Bibliografía recomendada

18.1 Objetivos del sistema de información

1. Ayudar al personal de salud en las unidades del tratamiento a realizar el seguimiento individual de cada paciente.

2. Permitir a los gerentes del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (PNT) controlar y supervisar la actuación del Programa en los diferentes niveles, como una base para el programa y el desarrollo de la política correspondiente.

18.2 Alcance del Sistema de Información

El Sistema de Información para el tratamiento de TB-FR se basa en el sistema básico de información de la estrategia TAES. Los formularios son, por consiguiente, en su diseño, tan similares como ha sido posible a los formularios usados en la aplicación de dicha estrategia.

Entre los desafíos que se identifican para tener información oportuna y de calidad en los pacientes de Cat. IV, se tienen:

- Larga duración del tratamiento.
- Retraso en el diagnóstico (esperando el resultado de la prueba de fármacosensibilidad) y, por tanto, del inicio del tratamiento.
- Muchas variaciones y cambios en los regímenes de tratamiento.

18.3 Formularios, reportes y flujo de información

Los Formularios y registros incluyen lo siguiente:

Formulario 01: Resumen clínico epidemiológico para la valoración de los casos probables de TB-MFR (Cat. IV).

Formulario 02: Historial farmacológico detallado de tratamientos previos.

Formulario 03: Escala de riesgo de abandono.

Formulario 04: Resultado de pruebas de fármacosensibilidad a medicamentos de segunda línea.

Formulario 05: Consentimiento informado de aceptación del tratamiento para TB-FR.

Formulario 06: Dictamen y recomendaciones del SCNFR/GANAFAR y COEFAR.

Formulario 07: Notificación inmediata de inicio, interrupción o fin de tratamiento.

Formulario 08: Nota de evolución de casos con TB-MFR (Cat. IV).

Formulario 09: Notificación de reacciones adversas a fármacos antituberculosis (RAFA).

Formulario 10: Referencia y Contra-referencia de pacientes con TB-FR.

Formulario 11: Tarjeta de Registro y control de caso con tuberculosis resistente a fármacos.

Formulario 12: Libro de registro y seguimiento de casos con tuberculosis resistente a fármacos.

En el **capítulo 4** se definen los grupos de registro y las condiciones de egreso utilizados en estos formularios.

18.3.1 Resumen clínico epidemiológico para la valoración de los casos probables de TB-MFR o Categoría IV (Formulario 01)

En el primer apartado se definen los datos generales de los pacientes para su localización (nombre, edad, fecha de nacimiento, dirección, etc.); a su vez, se definen los principales padecimientos considerados para el tratamiento a seguir, así como un breve historial de los tratamientos previos recibidos y fármacos tomados. Además, la condición actual del paciente, indispensables para una adecuada valoración y toma de decisiones de los mismos. Las variables antes descritas son necesarias para la integración de los formularios 11 y 12.

18.3.2 Historial farmacológico detallado (Formulario 02)

Proporciona información de los tratamientos recibidos en años anteriores, así como los fármacos tomados y el seguimiento bacteriológico de los casos (baciloscopia, cultivo y fármacosensibilidad),se debe realizar uno por año de acuerdo a los antecedentes farmacológicos de cada caso.

18.3.3 Escala de riesgo de abandono (Formulario 03)

El llenado y la adecuada clasificación del caso debe ser tomado en cuenta antes de iniciar el tratamiento. En caso de que el paciente refiera un puntaje menor de 20 puntos se podrá iniciar el tratamiento, si el paciente presenta un puntaje mayor el personal de la unidad médica tratante deberá realizar todas las acciones que garanticen un mejor puntaje, de lo contrario es preferible retardar el inicio del tratamiento hasta mejorar el puntaje.

18.3.4 Resultado del cultivo y prueba de fármacosensibilidad (Formulario 04)

Todos los resultados de cultivo y PFS deberán ser de laboratorios acreditados por el InDRE. Como los LESP, en caso de reportes de PFS de otros laboratorios, deberá de mantenerse conducta expectante y enviar nueva muestra al InDRE. Por ningún motivo deberán de aceptarse resultados de laboratorios privados. Las PFS de segunda línea sólo son procesadas por el InDRE, quien enviará copia del resultado al PNT.

18.3.5 Consentimiento informado (Formulario 05)

Antes de iniciar tratamiento, el médico tratante deberá de informarle al paciente el tipo de tratamiento a seguir, nombre de los fármacos, dosis, y número de tabletas a ingerir al día o de inyectables, así como tiempo aproximado de tratamiento; se le deberá de informar con detalle los posibles efectos adversos a presentar y las complicaciones. Una vez realizado lo anterior, se deberá proceder a la firma del formulario 05.

18.3.6 Dictamen y recomendaciones del SCNFR/ GANAFAR O COEFAR (Formulario 06)

Ningún paciente deberá de iniciar tratamiento sin la aprobación del SCNFR/ GANAFAR o COEFAR. Se deberá de contar con el Formulario 06 correctamente detallado, dosis, fármacos, duración de las fases, y el manejo integral.

18.3.7 Notificación inmediata: inicio, interrupción o fin del tratamiento (Formulario 07)

Una vez que el paciente inicie tratamiento, el personal a cargo del paciente deberá de notificar la fecha del inicio al responsable estatal, quien notificará a la Coordinación Nacional del componente TB-FR. Es muy importante notificar cualquier cambio mediante este Formulario, ya que ayuda a tener un mejor control y logística de los medicamentos. Una buena notificación permite un mejor control de los casos y el número faltante de fármacos.

18.3.8 Nota de evolución para casos con TB-FR. (Formulario 08)

Todo personal de salud debe tener en cuenta que el expediente es un instrumento médico-legal que deberá de contener un adecuado seguimiento de los casos. Todos los casos FR deberán de contar con un expediente completo, así como el seguimiento de los mismos, el cual deberá de contener el formulario 08 de forma mensual. Durante la duración del tratamiento, este informe mensual permite identificar oportunamente cualquier anomalía durante el tratamiento y realizar las acciones correspondientes.

18.3.9 Notificación de reacciones adversas a fármacos antituberculosis [RAFA] (Formulario 09)

Los efectos secundarios son la causa más frecuente de abandono de los pacientes FR en tratamiento con fármacos de segunda línea; estos efectos adversos se pueden presentar en cualquier momento durante el transcurso del tratamiento, por lo que el personal de salud debe estar siempre alerta de su aparición. En la mayoría de los casos son leves, pero hay ocasiones en que pueden ser graves. Es importante detectarlos y actuar con prontitud para resolverlos.

La supervisión diaria del tratamiento, sea en el centro de salud o en el domicilio, es una oportunidad para detectar oportunamente la aparición de efectos adversos. Lo más importante es observar y escuchar al paciente. No "interrogarlo", para no preocuparlo o inducirle síntomas que no tiene.

18.3.10 Hoja de referencia y contra-referencia (Formulario 10)

Existen ocasiones en que los pacientes deben ser enviados de un centro de salud a otro para continuar su tratamiento. La referencia y contra-referencia ocurre, entre otras razones, porque el paciente cambia de domicilio, por motivos de viaje y por complicaciones de la enfermedad.

El personal de salud a cargo del mismo deberá de llenar el formulario 10 y llamar al centro de salud al que será transferido el paciente, con la finalidad de corroborar los datos y garantizar el seguimiento del tratamiento.

En los casos en los que se requiera por algún motivo la referencia para la atención a un servicio hospitalario, el médico a cargo deberá notificar mediante el formulario 10 al nivel jurisdiccional, estatal. El nivel inmediato superior será el responsable de facilitar y/o apoyar la gestión para la admisión del paciente al hospital correspondiente.

18.3.11 Tarjeta de Registro y control de caso con tuberculosis fármacorresistente. (Formulario 11)

- Instrumento clave para el personal de salud que administra diariamente medicamentos a los pacientes.
- Registrar diariamente, marcando la administración supervisada de medicamentos.
- Fuente primaria de información para completar y actualizar periódicamente el sistema de información.
- Cuando el paciente cambia de domicilio, se realiza la transferencia; la tarjeta o una copia debe ser enviada a la nueva unidad de salud.
- Una copia de la tarjeta puede servir como Formulario de notificación y para registrar el resultado final del tratamiento.

Página 1

Ficha de identificación y antecedentes: Nombre, edad, género, peso inicial, talla, dirección, fecha de diagnóstico como caso confirmado de TB-FR, localización de la enfermedad.

Momento en el que se identificó la resistencia a fármacos antituberculosis: Se refieren explícitamente al tratamiento anterior y no pretenden explicar las causas de la resistencia. Los grupos se definen en función de los antecedentes del tratamiento antituberculosis en el momento de la recolección de la muestra del esputo que presentó TB-FR o si ésta es presunta, en el momento en que el paciente se registró como Cat. IV: Nuevo, Recaída, Abandono, Fracaso a tratamiento primario, Fracaso a retratamiento primario.

Antecedentes de tratamientos previos: En esta sección se enumeran y describen todos los tratamientos anteriores (sólo las abreviaturas de los fármacos) y sus resultados (curado, tratamiento completo, fracaso, abandono o fallecido). Empiece con el tratamiento más distante y lo

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

etiqueta número 1. Los medicamentos específicos pueden colocarse en el bloque según el código estándar de los tratamientos antituberculosis.

Historial farmacológico: En esta sección se registran los fármacos antituberculosis que el paciente ha tomado por más de 30 días. Anote "x" en cada espacio, si el paciente recibió algún(os) de los medicamentos antituberculosis listados durante más de un mes. Si no recibió medicamentos antituberculosis por más de un mes, no registe.

Enfermedades concomitantes: Aquí puede registrar si al paciente se le ha realizado una prueba de VIH, la fecha y si está recibiendo tratamiento antirretroviral (TAR) o tratamiento preventivo con cotrimoxazol la terapia preventiva (CTX); así como si padece de diabetes mellitus, insuficiencia renal, desnutrición, alcoholismo, o adicciones, como el tabaquismo entre otras.

*Resultados de la Prueba de Fármacosensibilidad (**PFS**):* Como se menciona en el **capítulo 6**, las pruebas desempeñan un papel clave en la toma de decisiones para el manejo terapéutico de los pacientes con TB-FR; en este apartado se debe anotar la fecha del resultado emitido por el laboratorio y el resultado, con las siguientes especificaciones: S (Sensible), R (Resistente) y C (Contaminado).

Reuniones técnicas – fechas y acuerdos: Los casos que reciben tratamiento Categoría IV son evaluados por equipos técnicos especializados, por ejemplo, para la autorización del ingreso al tratamiento.

Esta sección proporciona un espacio para registrar cualquier modificación del tratamiento o indicación importante recomendada por el equipo técnico.

Estudio de Contactos: Deberá anotar a todos los contactos de los enfermos con TB-FR siguiendo las especificaciones del **capítulo 14**; descartar la infección latente y someterlos a una estrecha vigilancia durante los dos siguientes años.

Página 2

Seguimiento antes del tratamiento con fármacos de 2ª línea: En esta sección se registra la fecha de la toma y resultado de la muestra (esputo) con la que se confirmó el diagnóstico de TB-FR.

Baciloscopia y cultivo antes de la primera toma del tratamiento: Se debe registrar la fecha de toma y resultado de la muestra antes de la primera dosis del tratamiento, esto se le conoce como punto cero de partida y nos permite tener un punto de comparación en dos momentos, antes y después del tratamiento.

Seguimiento de la baciloscopia y el cultivo: Registre la fecha, el número de muestra y el resultado de baciloscopia y cultivo. También debe registrarse la fecha de realización de baciloscopia y cultivo que determinaron la inscripción del paciente a la Cat. IV. Las baciloscopias y cultivos de esputo deben vigilarse estrechamente durante todo el tratamiento. Se recomienda realizar las pruebas mensualmente antes de la conversión de la baciloscopia y cultivo. Se define la conversión como baciloscopias y cultivos negativos consecutivos realizados con 30 días de intervalo. Después de la conversión, el periodo mínimo recomendado para el monitoreo bacteriológico es mensual para la baciloscopia y bimensual para el cultivo. Los programas con capacidad adecuada de cultivo pueden optar por realizar los cultivos con más frecuencia (cada 1-2 meses).

Esquema de tratamiento: Registre según corresponda al esquema de tratamiento que está recibiendo el paciente, Aquí mismo puede registrar cualquier cambio del mismo. Se usa una línea para cada fármaco en donde se puede registrar la fecha en la que se cambia uno o más de los medicamentos; ya sea por un aumento o disminución de la dosis (por ejemplo, se inicia con etionamida 250 mg/día y se incrementa 250 mg tres veces/día hasta alcanzar la dosis total); el cambio no debe registrarse sólo en la tarjeta, también debe constar en la nota de evolución del expediente del paciente.

Páginas 3 y 4

Administración de medicamentos: Utilice una línea por mes para facilitar la evaluación del cumplimiento del tratamiento. Marque la fecha de la cita con una equis (X) a lápiz, al acudir el enfermo a la cita, el personal que administre los medicamentos deberá borrar la marca y anotar ahí las iniciales de su nombre, en el caso de no haber tomado o administrado los medicamentos marque (Ø). Al final de cada línea puede sumar el total de dosis administrada y la siguiente columna registrará la fecha de la cita con el médico especialista.

Visitas domiciliarias durante el tratamiento: Registre la fecha, motivo de la visita y cuál fue el resultado de dicha visita.

Resultados de tratamiento: Marque con una equis (X) el resultado final al término de tratamiento, especificando la fecha.

1. Curado	2. Tratamiento completo
3. Fallecido	4. Fracaso
5. Abandono	6. Transferencia sin confirmar

Sin olvidar anotar la fecha de la condición del egreso.

18.3.12 Libro de Registro y Seguimiento de casos con Tuberculosis Resistente a Fármacos (Formulario 12)

Este es un instrumento clave para el personal de salud tanto en unidades médicas como en el nivel jurisdiccional y estatal, ya que permite identificar con mayor prontitud y sin un sistema computarizado cuáles son unidades con registro de casos, además de que permite llevar un histórico por unidad médica.

También permite la evaluación rápida y la focalización de las actividades de supervisión desde el nivel estatal.

Se registran todos los pacientes con TB-FR incluidos los mono o polirresistentes y no sólamente los que inician tratamiento con fármacos de 2ª línea.

18.4 Asegurar la calidad del sistema de registro y reporte

Para que el sistema de información para TB-FR funcione adecuadamente, es importante entrenar y monitorear su implementación y funcionamiento.

El personal requiere del conocimiento básico del sistema de información MACRO TB-FR, con un entrenamiento adicional en algunos formularios específicos de registro y seguimiento de los casos de Cat. IV.

Las visitas de supervisión regulares por el PNT y por la Coordinación Nacional del componente de TB-FR a las unidades que atienden pacientes y usan los registros y reportes, es fundamental para mantener la buena calidad de la información.

Las reuniones regulares con el personal de los diferentes niveles también pueden ser muy útiles para actualizar la información.

La persona responsable de la Coordinación Nacional del Componente de TB-FR, debe regularmente (al menos una vez por mes) comparar el Registro de los Casos de Cat. IV con el registro de PFS en todos los laboratorios que realizan TDO para asegurar que todos los pacientes con TB-FR diagnosticados, tengan un expediente para ser presentado al COEFAR o hayan iniciado un tratamiento de Cat. IV.

La inclusión de los pacientes TB-FR en el Registro del Laboratorio deben tener la calidad de las PFS realizadas en el laboratorio. Los pacientes que fueron diagnosticados como TB-FR en los laboratorios sin la convicción de un control de calidad, no deben ser incluidos en el Registro del Laboratorio para Cultivo y PFS (**Formulario 04**) hasta que sus PFS hayan sido evaluadas por un laboratorio calificado.

18.5 Sistemas computarizados

Todos los Formularios pueden ser escritos a mano, sin embargo un sistema electrónico que permita la captura de datos de las tarjetas de tratamiento de Cat. IV, facilitan el consolidado de la información y el análisis de datos.

Aun cuando se tenga un sistema electrónico, le libro de registros de casos Cat. IV debe mantenerse, para poder verificar las correcciones realizadas.

Esta base de datos actualizada regularmente puede usarse para generar los reportes trimestrales y los informes anuales (véase Manual del sistema de información MACRO TB-FR)

18.6 Indicadores

El producto final del sistema de información, es el análisis e interpretación de los indicadores. A continuación se presentan algunos indicadores:

1. Proporción de casos confirmados que ingresan a tratamiento Cat. IV entre los casos sospechosos.

2. Proporción de casos que tienen conversión bacteriológica al 6to mes de tratamiento.

3. Resultado de tratamiento según cohortes de tratamiento de los casos TB-MFR y del total de casos ingresados a tratamiento: curados, tratamientos terminados, fracasos, abandonos, fallecidos y transferencias sin confirmar.

4. Tiempo transcurrido desde la toma de muestra cuando se sospecha de fármacorresistencia hasta el inicio de tratamiento Cat. IV.

5. Con las fechas se pueden realizar diferentes medidas de tiempo de los procedimientos, estos pueden ser monitoreados cada cierto tiempo para evaluar si se ha mejorado la oportunidad en el diagnóstico y seguimiento de los casos de TB-FR.

18.7 Bibliografía recomendada

Caminero, J.A., *Guía de la tuberculosis para médicos especialistas.* París, Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión), 2003.

Laserson, K.F., *et al., Speaking the Same Language: Treatment Outcome Definitions for multidrug-Resistant Tuberculosis.* IJTLD. Vol. 9, Núm. 6, The Union, , 2005, Pp. 640-645.

Organización Mundial de la Salud, *Plan mundial para detener la tuberculosis 2006.*, 2006-2015 / Alianza Alto a la Tuberculosis, P. 37.

Organización Mundial de la Salud, *Directrices para el tratamiento programático de la tuberculosis drogorresistente.* WHO/HTM/TB/2006.361.

Organización Mundial de la Salud, *Directrices para el tratamiento programático de la tuberculosis drogorresistente. Actualización de emergencia 2008.* WHO/HTM/TB/2008.402. Pp. 154-184.

Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, *International Standards for Tuberculosis Care.* The Hague, 2006.

Williams, G. y Alarcón E., *Best Practice for the Care of Patients with Tuberculosis. A Guide for Low-Income Countries.* International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). February 2007.

Guía para la Atención de Personas con **Tuberculosis Resistente a Fármacos**

Anexo
Algoritmo y Formularios

Algoritmo Tx TB-FR
Flujograma para indicación de tratamiento con fármacos de 2ª línea

Formulario 01 TB-FR
Resumen Clínico Epidemiológico para la Valoración de los Casos Probables de Tuberculosis Multifarmacorresistente (Categoría IV)

Formulario 02 TB-FR
Historial Farmacológico Detallado de Tratamientos Previos

Formulario 03 TB-FR
Escala de riesgo de abandono

Formulario 04 TB-FR
Resultado de pruebas de farmacosensibilidad a medicamentos de segunda linea

Formulario 05 TB-FR
Consentimiento informado de aceptación del tratamiento para tuberculosis fármacorresistente

Formulario 06 TB-FR
Dictamen y Recomendaciones Subcomité Nacional de Fármacorresistencia (SCNFR/GANAFAR) Comité Estatal de Fármacorresistencia (COEFAR)

Formulario 07 TB-FR
Notificación Inmediata de inicio, Interrupción o Fin de Tratamiento

Formulario 08 TB-FR
Nota de Evolución de Caso con Tuberculosis Multifármacorresistente o Categoría IV

Formulario 09 TB-FR
Notificación de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis (RAFA)

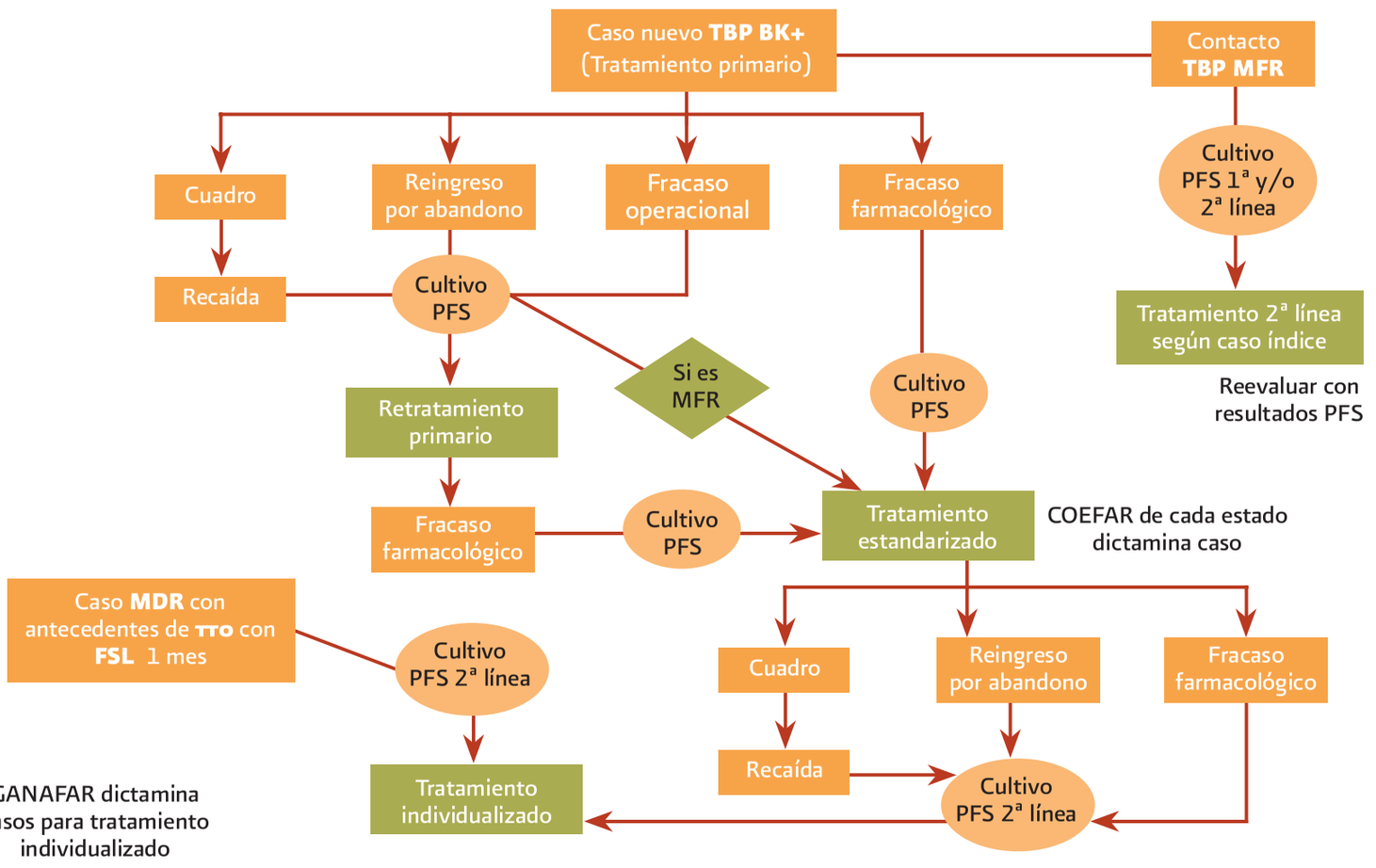
Formulario 10 TB-FR
Referencia y Contra-referencia de Pacientes con Tuberculosis Fármacorresistente

Formulario 11 TB-FR
Tarjeta de Registro y Control de Caso con Tuberculosis Resistente a Fármacos

Formulario 12 TB-FR
Libro de Registro y Seguimiento de Casos con Tuberculosis Resistente a Fármacos

Flujograma para Indicación de Tratamiento con Fármacos de 2ª línea

Algoritmo Tx TB-FR



Gobierno Federal
SALUD

Resumen Clínico Epidemiológico para la Valoración de los Casos Probables de Tuberculosis Multifármacorresistente (Categoría IV)

Formulario 01 TB-FR

Identificación

Nombre: _____
Fecha de Nacimiento: _____
Localidad o Colonia: _____
Estado: _____
Jurisdicción Sanitaria: _____
Ocupación: _____

Género: _____ Edad: _____
Dirección: _____
Municipio: _____
Institución Tratante: _____
Unidad de Atención: _____
Derechohabiencia: _____

Antecedentes

Localización Anatómica de la Tuberculosis	Otras Detecciones	
___ Pulmonar ___Extrapulmonar: _____ Fecha de Diagnóstico de la TB-FR: _____ **Enfermedades Concomitantes** ___ Diabetes Mellitus ___VIH-SIDA ___IRC Otras: ___ _____	**Se ofertó la Prueba rápida de VIH** ___ SI ___NO **Se realizó la Prueba rápida de VIH** ___ SI ___NO ___ No solicitado ___Rechazado **Resultado:** Positivo ___ Negativo ___	**Ofertó la Detección para Diabetes** ___ SI ___NO **Se realizó la Detección para Diabetes** ___ SI ___NO ___ No solicitado ___Rechazado **Resultado:** Positivo ___ Negativo ___

Esquemas de tratamientos previos recibidos

No.	Institución	Fecha de inicio	Fecha de término	Esquema		Clasificación final
				Tipo de tratamiento	Fármacos (escribe solo siglas)	

Condición clínica y bacteriológica reciente

Sintomas actuales (especificar)

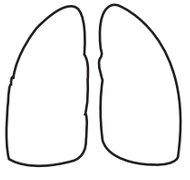
Talla: _____ Peso: _____ T/A: _____ Temperatura: _____ FC: _____ FR: _____

Bacteriología actual

	Fecha	Resultado	Laboratorio que procesó
Baciloscopia			
Cultivo			

Comentarios y observaciones

Radiografía



Fecha _____

_____
Nombre de la persona que elaboró el informe y fecha

México Libre de Tuberculosis®

Vivir Mejor

Instructivo de llenado

Nombre: apellido paterno, materno nombre (s)
Sexo: M o F (M: masculino F: femenino)
Edad: deberá corresponder con fecha de nacimiento
Fecha de nacimiento: día/mes/año
Ocupación: actual y/o anterior
Derechohabiencia:
IMSS/ISSSTE/PEMEX/SEDENA/SEGURO POPULAR
Fecha de diagnóstico: día/mes/año de cuando fue diagnosticado como caso de TB-MFR o Categoría VI

Enfermedades concomitantes:
Diabetes Mellitus, IRC: Insuficiencia Renal Crónica
VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana)
Otras: especificar enfermedad, en caso de desnutrición anotar índice de masa corporal
Peso (kg)/altura2 (m)
Se realizó prueba de VIH / Diabetes Mellitus
Colocar una equis en el rubro según corresponda

Eaquemas de tratamientos de tuberculosis previos recibidos
No. anotar cuantos tratamientos ha tomado, la institución donde se han otorgado (IMSS/ISSSTE/SSA/PEMEX/ IMSS PORTUNIDADES. etc)
Fecha de inicio: día/mes/año
Fecha de término: día/mes/año
Esquema primario: 2HREZ/4H3R3
Retratamiento primario: 2HRES/1HRZE/5H3R3E3
Estandarizado de segunda línea:
6 Km+Ofx+Pto+Cs+Z+E/ 18 Ofx+Pto+Cs(Z+E)
Individualizado: siempre y cuando haya sido propuesto por COEFAR y/o Subcomité Nacional de Farmacorresistencia
Otro: diferente a los que el programa recomienda

Clasificación final:
Nuevo Pacientes que nunca han recibido el tratamiento antituberculosis, o quien recibió el tratamiento por menos de un mes. Se incluye aquí a los pacientes que tenían Pruebas de fármacosensibilidad (PFS) al inicio de un tratamiento primario y que luego se cambiaron TB-MFR, debido al resultado de las PFS.

Ejemplo:
Enero 2005, caso nuevo que inicia tratamiento estandarizado de segunda línea por ser contacto cercano de un caso confirmado de TB-MFR. Se inscribe en el registro de tuberculosis Farmacorresistente como CASO NUEVO. Se toma muestra para PFS
Abril 2005, confirmado TB-MFR.

Recaida
Presencia de signos o síntomas con reaparición de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes, después de haber egresado del tratamiento por curación.

Abandono
Pacientes tratados anteriormente contra la tuberculosis por más de 30 días.

Fracaso del tratamiento primario
Persistencia de bacilos en la expectoración, o en otros especimenes al término de tratamiento confirmado por cultivo, o a quien después de un período de negativización durante el tratamiento tiene baciloscopia positiva confirmada por cultivo.

Fracaso de retratamiento
Persistencia de bacilos en la expectoración, o en otros especimenes al término del re tratamiento primario confirmado por cultivo, o a quien después de un período de negativización durante el retratamiento primario tiene baciloscopia positiva confirmada por cultivo.

Transferencia recibida
Paciente TB-MFR que viene transferido de otro registro de TB-MFR para continuar su tratamiento de segunda línea. Los resultados del tratamiento deben ser informados a la unidad que los envió, para que puedan incluirlos en la cohorte original.

Otro
Paciente que no encaja en las definiciones anteriores. Se incluyen en este grupo los tratados fuera de los programas TAES y aquellos de quienes se desconoce el resultado del último tratamiento.

Condición clínica y bacteriológica reciente:
Talla; Peso; T/A; Temperatura; Frecuencia Cardiaca; Frecuencia Respiratoria.

Bacteriología actual
Especificar el seguimiento baciloscópico y/o de cultivo.

Comentarios y Observaciones:
Se puede utilizar el espacio para comentarios adicionales del caso.

Radiografía:
Señalar sitio de localización de la lesión y fecha de última placa Rx.

Gobierno Federal
SALUD

Escala de Riesgo de Abandono

Formulario 03 TB-FR

Instrucción de Llenado: En el valor de criterio marque con una **X**, según corresponda el caso del paciente y anote en la columna de puntaje obtenido la calificación correspondiente al inciso que fue marcado, al final sume y clasifique de acuerdo al puntaje.

Fecha de elaboración: _____/_____/_____
Nombre del paciente: _____
Ocupación: _____ Médico tratante: _____
Unidad de atención: _____

Factor de Riesgo	Valor del Criterio		Puntaje Obtenido
Abandonos anteriores	Si (15)	No(0)	
Tiempo de residencia	< 2 años (5)	>2 años (0)	
Vive solo	Si (5)	No(0)	
Fármacodependencia (alcohol, marihuana, cocaína, heroína, etc.)	Si (15)	No(0)	
El paciente vive solo sin red social	Si (10)	No(0)	
¿Cuenta con trabajo?	Si (0)	No(5)	
¿El empleo es fijo?	Si (0)	No(5)	
Tiene seguridad social (IMSS, ISSSTE, SEDENA, PEMEX, etc.)	Si (0)	No(5)	
Se cuenta con personal de salud quien supervise el tratamiento	Si (0)	No(15)	
Calificación de riesgo (Bajo/moderado/alto)			

Tipo de Riesgo	Puntaje	Criterio
BAJO	Menor 20 puntos	Asegurar la Estrategia TAES antes de iniciar tratamiento
MODERADO	21 – 39 puntos	
ALTO	Mayor de 40 puntos	Si el riesgo es **ALTO**, postergar el tratamiento antituberculosis hasta mejorar el puntaje

Elaborado por: _____

Nombre y firma

México Libre de Tuberculosis®

Vivir Mejor

Historial Farmacológico Detallado de Tratamientos Previos

Formulario 02 TB-FR

Nombre del paciente: _____ Estado: _____
Unidad de atención: _____ Jurisdicción: _____
Institución(es) Tratante(s): _____ Fecha de elaboración: _____

Marque con una X los fármacos que ha utilizado por más de 30 días, así como el periodo de uso

	Medicamentos / mes	Año: ____ Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Año: ____ Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Antituberculosis orales de primera línea	H Isoniacida																								
	R Rifampicina																								
	E Etambutol																								
	Z Pirazinamida																								
Antituberculosis inyectables	S Estreptomicina																								
	Km Kamamicina																								
	Am Amikacina																								
	Cm Capreomicina																								
Fluoroquinolonas	Ofx Ofloxacina																								
	Lfx Levofloxacino																								
	Mfx Moxifloxacino																								
Antituberculosis bacteriostáticos orales de segunda línea	Eto Erionamida																								
	Pto Proteonamida																								
	Cs Cicloserina																								
	Trd Teridizona																								
Fármacos antituberculosis con eficacia poco clara en el tratamiento de la **TB-MFR** (No recomendados por la **OMS** para uso rutinario en **TB-MFR**)	PAS Ácido P-aminosalicílico																								
	Lzd Linezolid																								
	Amx/Clv Amoxicilina/Clavulanato																								
	Thz Tiacetazona																								
	Clr Claritromicina																								
	Ipm Imipenen																								
	Cfz Clofazimina																								
Baciloscopia	Fecha de resultado																								
	Resultado																								
Cultivo	Fecha de toma																								
	Fecha de resultado																								
	Resultado del cultivo																								

• En caso de haber recibido un esquema y a este se agregó un nuevo medicamento se debe considerar como un esquema diferente

• Cuando los fármacos se hayan tomado por menos de 30 días, especificarlo

México Libre de Tuberculosis®

Vivir Mejor

Resultado de Pruebas de Fármacosensibilidad a Medicamentos de Segunda Línea

Formulario 04 TB-FR

Fecha: _____
Nombre del paciente: _____
Edad: _____
Domicilio: _____
_____
Aislado No: _____
Médico Responsable: _____

Resultados*

Prueba de Susceptibilidad para *M. tuberculosis*. Por el método de las proporciones en medio Middlebrook 7H10 enriquecido con OADC al 10%.

Fármaco	Resultado	Concentración µg/mL
Amikacina		≤ 4.0
Kanamicina		≤ 5.0
Ofloxacina		≤ 2.0
Capriomicina		≤10.0
Etionamida		≤ 5.0
Ciprofloxacino		≤ 2.0

* Los resultados de las pruebas de susceptibilidad en el laboratorio son sólo sugerentes de lo que pasa realmente in vivo.

Interpretación:

Susceptible: Indica que el aislado es susceptible para la concentración equivalente a la más alta **CMI** para la cepa wild-type de *M. tuberculosis*.

Resistente: Indica que el aislado es inhibido solo por una concentración equivalente o mayor que la **CMI**.

Realizó

_____

Atentamente

_____

Gobierno Federal
SALUD

Consentimiento Informado de Aceptación del Tratamiento para Tuberculosis Fármacorresistente

Formulario 05 TB-FR

Servicios de Salud: _____
Yo _____,
identificado(a)con _____ No _____,
Con domicilio en _____
Declaro voluntariamente mi aceptación para recibir el tratamiento para tuberculosis mutifármacorresistente y haber sido informado(a) por el Dr.(a) _____
De las posibilidades de curación o fracaso a este retratamiento.

Declaro también haber sido informado de las reacciones adversas que pudieran presentarse con el esquema de tratamiento que en seguida se detalla _____

Manifiesto mi conformidad para recibir el tratamiento en forma regular (sin inasistencias, ni abandono), totalmente supervisado por el personal de salud a cargo de mi y bajo estricto cumplimiento de la Norma Oficial Mexicana para el tratamiento y control de la tuberculosis NOM-006-SSA2-1993.

Me comprometo a facilitar también el examen de mis contactos.

Exento de responsabilidad médica legal al médico tratante y al **PNT** se presentase evolución desfavorable o complicaciones derivadas del retratamiento antes señalado.

Nombre del paciente

_____

Firma

_____

Nombre del Testigo

_____

Firma

_____

Domicilio _____

_____

*En caso de menores de edad, firma del tutor

Huella digital pulgar derecho

Fecha: _____

México Libre de Tuberculosis®
Vivir Mejor

GOBIERNO FEDERAL
SALUD

Dictamen y Recomendaciones Subcomité Nacional de Fármacorresistencia (SCNFR/GANAFAR) Comité Estatal de Fármacorresistencia (COEFAR)

Formulario 06 TB-FR

Los Integrantes del Subcomité de Farmacorresistencia, reunidos para determinar el riesgo beneficio de que el (la) paciente _____ residente del Estado de _____, inicie tratamiento antituberculosis con fármacos de segunda línea; informan que una vez revisados los registros médicos del caso, verificando el cumplimiento de los criterios de inclusión contenidos en los lineamientos para el Manejo de Pacientes Farmacorresistentes de la Norma Oficial Mexicana 006 para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud, resuelven expedir el siguiente:

Dictamen y Recomendaciones para el Caso

Esquema: **Estandarizado ( )** **Individualizado ( )** _____

	Medicamentos	Dosis, No. de dosis y vía de administración
Fase Intensiva		

	Medicamentos	Dosis, No. de dosis y vía de administración
Fase de Sostén		

Así lo resolvieron los integrantes del Subcomité de Farmacorresistencia, el día _____ de _____ de 200 ___

Nombres:	Cargo	Firma
Testigos		

Instrucciones de llenado: El encargado de llenar el dictamen del COEFAR será el líder clínico, quien deberá especificar los nombres de los fármacos que conforman el esquema, dosis, número de dosis en total y la vía de administración. En el apartado observaciones deberán de anotar el manejo integral del caso, por ejemplo, apoyo nutricional, psicológico, inter consulta a gastroenterología, etc. Deberá contener las firmas correspondientes al momento del dictamen.

México Libre de Tuberculosis®

Vivir Mejor

GOBIERNO FEDERAL
SALUD

Notificación Inmediata de Inicio, Interrupción o Fin de Tratamiento

Formulario 07 TB-FR

Fecha de elaboración: ____/____/____ Entidad Federativa: _____

I. Datos Generales

Apellidos y Nombres: _____
Servicio de Salud: _____
Jurisdicción: _____
Unidad de Salud: _____
Comité de aprobación **SCNFR/COEFAR**: _____
Fecha de Aprobación por el Comité de Evaluación: ____/____/____

N° Registro TB-MFR en el Estado: _____

II. Inicio de Tratamiento con Fármacos de 2ª Línea

Fecha de toma de la primera dosis: ____/____/____

III. Abandono de Tratamiento

Fecha	/ /
N° de última dosis recibida	

IV. Transferencia Realizada

Fecha	/ /
N° de dosis	
Servicio de Salud al que se transfiere	
Unidad de Salud	

V. Defunción

Fecha	/ /
N° de última dosis recibida	

VI. Término de Tratamiento

Fecha	/ /
Curado	
Tratamiento terminado	

VII. Observaciones

_____
_____
_____

Nombre del Responsable de la Notificación: _____

Instrucciones de llenado: Deberá de llenarse en la primera dosis del tratamiento y al finalizarlo por cualquiera de las causas descritas (abandono, transferencia, defunción y término de tratamiento), es de gran utilidad en la notificación de la evolución del paciente, en caso de que el paciente sea transferido deberá de adjuntarse junto con el seguimiento del caso, para que en la unidad que lo solicite el paciente puede continuar con su tratamiento establecido. En caso de defunción anotar las dosis tomadas para conocer total de tratamiento sobrante y notificarlo al nivel nacional.

México Libre de Tuberculosis®

Vivir Mejor

Gobierno Federal
SALUD

Nota de Evolución de Caso con Tuberculosis Multifármacorresistente (Categoría IV)

Formulario 08 TB-FR

Fecha de la consulta: ____/____/____ Entidad Federativa: ____

Nombre del paciente: ____
Nombre del Médico: ____
Servicios de Salud: ____ Unidad de Salud: ____
Jurisdicción: ____ Peso: ____ Kg Talla: ____ cm

Motivo de consulta médica:
Evalución mensual ( ), **RAFA** ( ), llenar también el formulario 09, **Otro** ( )
Especificar: ____
Clínicamente
Buena evolución ( ) En deterioro ( )
Síntomas Persistentes ( ) Especificar: ____

Evolución Bacteriológica

Mes de Tratamiento		
BK	Resultado	
	Fecha	
Cultivo	Resultado	
	Fecha de toma	
	Fecha de resultado	
Laboratorio al que envió el Cultivo		

- **Niveles séricos de fármacos:**

Fecha: ____/____/____ ____
Fármaco *Resultados*

Exámenes:
- **TSH** ____
- **Audiograma** ____/____/____ ____

Química Sanguínea: ____ Fecha: ____/____/____
Urea ____ LDH ____
Glucosa ____ Creatinina ____ Albumina ____
AST/ALT: ____ Na: ____ K: ____ Ca: ____ Mg: ____ Cl: ____

BH: ____ Hemoglobina: ____ Leucocitos: ____ Plaquetas: ____

RX de tórax: ____/____/____
TAC de Tórax: ____/____/____
Otros: ____/____/____
Otros exámenes: ____/____/____

Comentarios: ____

Tratamiento: ____

____
Nombre y firma del Médico tratante

México Libre de Tuberculosis®
Vivir Mejor

Gobierno Federal
SALUD

Notificación de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis (RAFA)

Formulario 09 TB-FR

Fecha de la consulta: ____/____/____ Entidad Federativa: ____
Apellidos y Nombres: ____
Servicios de Salud: ____ Jurisdicción: ____
Unidad de Salud: ____
Edad: ____ Sexo: M ____ F ____

1. Marca con **X** los Fármaco(s) antituberculosis recibidos por el paciente al momento de producirse la **RAFA**

R	H	Z	E	S	Km	Am	Cm	Cfz	Ofx	Lfx	Mfx	Pto	Eto	PAS	Cs	Cfz	Amx/Clv	Clr
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Otros: ____

2. Marca con **X** los Fármaco(s) antituberculosis sospechoso (s) de provocar la(s) **RAFAS**

R	H	Z	E	S	Km	Am	Cm	Cfz	Ofx	Lfx	Mfx	Pto	Eto	PAS	Cs	Cfz	Amx/Clv	Clr
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

3. Fecha de Inicio del tratamiento ____/____/____
4. Fecha de Inicio de la **RAFA** ____/____/____
5. Fecha de la suspensión de los fármacos ____/____/____
6. Marca con **X** según corresponda
   Se suspendieron todos los fármacos Sí ☐ NO ☐
   Se suspendieron sólo el (los) medicamento (s) sospechoso (s) de provocar **RAFA** Sí ☐ NO ☐ Anota cuál: ____
   No se suspendió ningún fármaco
7. Reacción adversa anotar **X** en el casillero de acuerdo a las reacciones que presenta el paciente

☐	Crisis convulsivas	☐	Artralgias
☐	Neuropatía periférica	☐	Hepatitis
☐	Hipoacusia y trastornos vestibulares	☐	Cefalea
☐	Signos psicóticos	☐	Desequilibrio electrolítico
☐	Depresión	☐	Insomnio
☐	Hipotiroidismo	☐	Diarrea
☐	Náuseas	☐	Pirosis
☐	Vómito	☐	Úlcera gástrica
☐	Gastritis	☐	Nefrotoxicidad
☐	Dolor abdominal	☐	Broncoespasmo
☐	Reacciones de hipersensibilidad sistémica	☐	Ansiedad grave
☐	Reacciones cutáneas	☐	Anorexia
☐	Insuficiencia Renal	☐	Trastornos del sueño
☐	Tinnitus	☐	Otros:

8. Enfermedades asociadas SI ☐ NO ☐ Cuál:
9. Al retirar fármaco (s) Mejora ____ No mejora ____
10. Evolución o desenlace anota una **X** según corresponda:

☐	Recuperado	☐	Recuperado con secuela
☐	Fallecido por **RAFA**	☐	Fallecido sin relación a **RAFA**
☐	Aún no se recupera	☐	Desconocido

11. Modificación del esquema de tratamiento inicial posterior a la evolución **RAFA** Sí ☐ NO ☐
    Especifique esquema: ____
12. Fecha de notificación: ____
13. Fecha de ingreso de datos: ____

México Libre de Tuberculosis®
Vivir Mejor

Notificación de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis (RAFA)

Formulario 09 TB-FR

Reacciones Adversas mas Frecuentes	
Fármaco	**Reacción Adversa Asociada**
Isiniacida (H)	Neuropatía periférica, Hepatitis
Rifampicina (R)	Hepatitis, Hipersensibilidad/interacciones medicamentosas
Etambutol (E)	Erupción, fiebre, artralgias, cefalea, mareos, azoemia, nefritis intersticial, neuropatía periférica, necrólisis epidérmica tóxica y molestias gastrointestinales. El efecto más importante es la neuritis óptica (reversible)
Pirazinamida (Z)	Artropatía gotosa, hepatitis tóxica (<2% si no se rebasa la dosis estandarizada), irritación gástrica, fotosensibilidad
Reacciones adversas de todos los aminoglucósidos: Estreptomicina (S) Amikacina (Am) Kanamicina (Kn) Capreomicina (Cm)	Necrosis Tubular e insuficiencia renal crónica. El riesgo de nefrotoxicidad aumenta con la administración concomitante de Ciclosporina A, vancomicina, Anfoterticina B y radiocontrastes. Hipoacusia y sordera irreversible, Rara vez, bloqueo neuromuscular reversible.
Reacciones adversas de todas las fluoroquinolonas: Ciprofloxacina (Cfx) Ofloxacina (Oflx) Levofloxacino (Lfx) Moxifloxacino (Mfx)	Náuseas, vómitos, gastritis, artralgias. Toxicidad SNC: cefalea, vértigo, rara vez crisis convulsivas y fotofobia.
Reacciones adversas de Tionamidas Protionamida (Pto) Etionamida (Eto)	Gastritis, neuropatía periférica, depresión, hepatitis, crisis convulsivas. Hipoglucemia Otros efectos: exantema, púrpura, estomatitis, ginecomastia, irregularidad menstrual y posible teratogenicidad.
Cicloserina (Cs)	Frecuentes: trastornos neurológicos y psiquiátricos, como cefaleas, irritabilidad, perturbaciones del sueño, agresión y también temblores, gingivitis, palidez, depresión, confusión, mareos, agitación, ansiedad, pesadillas, cefaleas intensas o somnolencia. Ocasionales: trastornos
Ácido paraminosalicílico (PAS)	Frecuentes: intolerancia digestiva (anorexia y diarrea); hipotiroidismo (mayor riesgo con el uso simultáneo de etionamida). Ocasionales: hepatitis (0,3-0,5%); reacciones alérgicas; aumento del volumen tiroideo; síndrome de malabsorción; mayor tiempo de protrombina; fiebre. Aención de su administración a enfermos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)

GOBIERNO FEDERAL
SALUD

Referencia y Contra-referencia de Pacientes con Tuberculosis Fármacorresistente

Formulario 10 TB-FR

Fecha: ____/____/____ Entidad Federativa: _____

Datos de quien Refiere	
Institución	
Dirección	
Tel.	
Nombre médico que refiere:	
Nombre de la Unidad a la que refiere:	
Servicio al que refiere	

Paciente que se Refiere			
Nombre completo			
Edad		**Fecha nacimiento**	
Teléfono		**Dirección**	
Diagnóstico			
Motivo de referencia			
Tratamiento antituberculosis Con fármacos de 2ª línea SI ( ) NO ( )	Especifique esquema de tratamiento (Fármacos)	Fecha de inicio: _____ No. dosis recibidas: _____	
Baciloscopia antes del de tratamiento con fármacos de 2ª línea	Fecha del reporte: _____ Resultado: _____	Última Baciloscopia	Fecha del reporte: _____ Resultado: _____
Cultivo antes de inicio de tratamiento con fármacos de 2ª línea	Fecha del reporte: _____ Resultado: _____	Último Cultivo	Fecha del reporte: _____ Resultado: _____

Resumen Clínico de Caso

Nombre del Responsable de la Unidad: _____ Sello de la Unidad:

México Libre de Tuberculosis
Vivir Mejor

Gobierno Federal
SALUD

Referencia y Contra-referencia de Pacientes con Tuberculosis Fármacorresistente

Formulario 10 TB-FR

Fecha: ____/____/____ Entidad Federativa: _____

Datos de quien Contra-refiere

Institución	
Dirección	
Tel.	
Nombre médico que contra-refiere:	
Nombre de la Unidad a la que refiere:	
Servicio al que refiere	

Paciente que se Contra-refiere

Nombre completo			
Edad		**Fecha nacimiento**	
Teléfono		**Dirección**	
Diagnóstico			
Motivo de referencia			

Tratamiento antituberculosis Con fármacos de 2ª línea SI ( ) NO ( )	Especifique esquema de tratamiento (Fármacos)	Fecha de inicio de tratamiento: _____ No. dosis recibidas a la fecha: _____	
Baciloscopia antes del de tratamiento con fármacos de 2ª línea	Fecha del reporte: _____ Resultado: _____	Última Baciloscopia	No. de días de estancia intrahospitalaria _____
Cultivo antes de inicio de tratamiento con fármacos de 2ª línea	Fecha del reporte: _____ Resultado: _____	Último Cultivo	Fecha del reporte: _____ Resultado: _____

Resumen Clínico de Caso

Nombre del Responsable de la Unidad: _____ Sello de la Unidad:

México Libre de Tuberculosis

Vivir Mejor

Gobierno Federal
SALUD

Vivir Mejor

México Libre de Tuberculosis

Tarjeta de Registro y Control de Caso con Tuberculosis Resistente a Fármacos

Formulario 11-A TB-FR

Unidad de Salud _____ Jurisdicción _____ Localidad _____ Municipio _____ Entidad _____

Ficha de Identificación y Atecedentes

Nombre: _____ *Nombre(s) y Apellidos*

Edad: _____ Género: M ☐ F ☐

Peso inicial (kg): _____ Talla (cm): _____

Fecha de nacimiento: _____

Dirección: _____

Fecha de Diagnóstico TB-MFR _____

Derechohabiencia específique: _____

Pulmonar ☐ Extrapulmonar ☐

Pulmonar + Extrapulmonar ☐

Método anticonceptivo utilizado _____

Momento en el que se Identificó la Resistencia a Fármacos Antituberculosis

La selección del grupo se realiza en función de los antecedentes del tratamiento antituberculosis en el momento de la recolección de la muestra de esputo a ayudo al diagnóstico de **TB-MFR**	Marcar (X) sólo uno
Caso Nuevo	
Recaída	
Reconquista por Abandono	
Fracaso al Tratamiento Primario	
Fracaso del Retratamiento Primario	
Fracaso al Tratamiento Estandarizado de 2a línea	
Recaída a Tratamiento con fármacose 2a línea	
Transferencia recibida (de otra unidad de salud en la que inicio el tratamiento de **TB-MFR**)	
Otro (incluyendo antes tratados sin resultado conocido y extrapulmonar antes tratados)	
Escala de riesgo de abandono	ALTO MODERADO BAJO

Historial Farmacológico

uso de medicamentos de 2a línea por más de 30 días señale con (X) que fármacos tomó el paciente

Primera línea

H= Isoniacida ☐ R= Rifampicina ☐ E= Etambutol ☐ Z= Pirazinamida ☐ S= Estreptomicina ☐

Segunda línea

Am= Amikacina ☐ Km= Kamamicina ☐ Cm= Capreomicina ☐ Cfx= Ciprofloxacina ☐ Ofx= Ofloxacina ☐ Lfx= Levofloxacino ☐ Mfx= Moxifloxacino ☐ Pto= Proteonamida ☐ PAS= Ácido para amino-salicílico ☐ Eto= Ethionamida ☐ Cs= Cycloserina ☐ Gfx= Gatifloxacina ☐

Enfermedades concomitantes: marca con x o complementa

Diabetes Mellitus ☐
Desnutrición ☐
VIH-SIDA ☐
Insuficiencia Renal ☐
Otra Especificar ☐

Adicciones

Alcoholismo ☐
Drogas Intravenosas ☐
Drogas Inhalantes ☐
Tabaquismo ☐
Otras especifique ☐

Se realizó prueba de VIH: Si ☐ No ☐ Fecha de prueba: ____/____/____

No se realizó ☐

Se realizó detección de Diabetes Mellitus: Si ☐ No ☐ Fecha de prueba: ____/____/____

No se realizó ☐

Reunión COEFAR: Fechas y Acuerdos

Fecha	Decisión	Próxima Fecha

Antecedentes de Tratamientos Previos Episodios previos de tratamiento tuberculosis

No.	Fecha de inicio (si se desconoce, escriba el año)	Resultado	Fecha	Regimen (registre las abreviaturas de los fármacos)	Resultado	Fecha	Condición de Egreso

Resultado de la Prueba de Fármaco Sensibilidad En el Resultado de llenar R= Resistente S=Sensible según corresponda

Abreviaturas	Fecha	Resultado	Fecha	Resultado	Fecha	Resultado
H						
R						
E						
Z						
S						
Am						
Km						
Cm						
Cfx						
Ofx						
Lfx						
Mfx						
Pto						
PAS						
Eto						
Cs						
Gfx						

Examen de Resultados

Nombre	Edad	Género	Cicatriz con BCG	Síntomas	Bacteriológicos Cultivo -	Cultivo +	Baciloscopia +	Baciloscopia ++	Baciloscopia +++	Rayos X	Historia Clinica	Diagnóstico TB	Diagnóstico Nó TB	Acciones: anota fecha de inicio Tratamiento antituberculosis

Examen de Contactos

Tarjeta de Registro y Control de Caso con Tuberculosis Resistente a Fármacos

Formulario 11-B TB-FR

Gobierno Federal · SALUD

Vivir Mejor · México Libre de Tuberculosis

Unidad de Salud	Jurisdicción	Localidad	Municipio	Entidad

Seguimiento Antes del Tratamiento

	Baciloscopia			Cultivo		
	Fecha de toma	Fecha de resultado	Resultado	Fecha de toma	Fecha de resultado	Resultado
Diagnóstico*						

Baciloscopia y Cultivo Antes de la Primera Toma del Tratamiento

Mes No.	Baciloscopia			Cultivo		
	Fecha de toma	Fecha de resultado	Resultado	Fecha de toma	Fecha de resultado	Resultado
Punto Cero						

Baciloscopia y Cultivo Antes de la Primera Toma del Tratamiento

Mes No.	Baciloscopia			Cultivo		
	Fecha de toma	Fecha de resultado	Resultado	Fecha de toma	Fecha de resultado	Resultado
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						

Esquema de Tratamiento

Fármaco	Fecha	Dosis(mg)	Cambio de dosis	Fecha	Comentarios
H Isoniacida					
R Rifampicina					
E Etambutol					
Z Pirazinamida					
S Estreptomicina					
Km Kanamicina					
Am Amikacina					
Cm Capreomicina					
Ofx Ofloxacino					
Lfx Levofloxacino					
Mfx Moxifloxacino					
Eto Etionamida					
Pto Protionamida					
Cs Ciclocerina					
Trd Teridizona					
PAS Ácido p-animosalicílico					
Lzd Linezolid					
Amx/Clv Amoxicilina/Clavulanato					
Thz Tiacetazona					
Clr Claritromicina					
Ipm Imipenen					
Cfx Clofazimina					

Informe de Resultados de Baciloscopia

No se encuentran **BAAR** en 100 campos	Negativo (-)
1-9 **BAAR** por 100 campos	Escasos (anotar el número de **BAAR**)
10-99 **BAAR** por 100 campos	+
1-10 **BAAR** por campo	++
> 10 **BAAR** por campo	+++

Informe de Resultados de Cultivo

Todos los tubos inoculados con la muestra contaminados	Contaminado
Sin desarrollo luego e la inspección de la octava semana de inoculación	Negativo (-)
Entre 1 y 19 colonias en el total de medios sembrados	Número de colonias exacto
De 20 a 100 colonias	+
Más de 100 colonias (colonias separadas)	++
Colonias incontables (colonias confluentes)	+++

Diagnóstico* La fecha de toma del la muestra (esputo) que hizo que el paciente fuera registrado como **TB MFR**

Tarjeta de Registro y Control de Caso con Tuberculosis Resistente a Fármacos

Formulario 11-C TB-FR

Gobierno Federal · SALUD

Vivir Mejor · México Libre de Tuberculosis

Unidad de Salud	Jurisdicción	Localidad	Municipio	Entidad

Administración de Fármacos

Mes	Día: Marque la fecha de cita con una **X**, al acudir el enfermo a la cita, el personal que administre los medicamntos deberá borrar la marca y anotar ahí las iniciales de su nombre																No. de dosis administradas en el mes	Cita con el especialista	Peso Actual
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				

Visitas domiciliarias durante el tratamiento

Fecha	Motivo	Resultado

Libro de Registro y Seguimiento de Casos con Tuberculosis Resistente a Fármacos

Gobierno Federal — SALUD — Vivir Mejor — México Libre de Tuberculosis

Formulario 12 TB-FR

Unidad de Salud ____ Jurisdicción ____ Localidad ____ Municipio ____ Entidad ____

			Edad			Localización		Diagnóstico TB-MFR			Tipo de Pacientes								Escala de Riesgo de Abandono			Ultima Prueba de Farmacosensibilidad (PFS) Realizada		R= Resistente, S= Sensible															Tratamiento: Esquema				
Numero	Apellidos Nombre	Dirección, Localidad o Colonia y Municipio	Género: Masculino	Femenino	Derechohabiencia	Pulmonar	Otras	Fecha de toma de PFS	Fecha del resultado de las PFS	Enfermedades Concomitantes	Caso nuevo	Recaída	Reconquista por abandono	Fracaso al tratamiento primario	Fracaso al retratamiento primario	Fracaso al tratamiento estandarizado de 2ª línea	Referido	Transferencia recibida	Alto	Moderado	Bajo	Fecha de toma	Fecha de resultado	Isoniazida	Rifampicina	Estambutol	Pirazinamida	Estreptomicina	Kanamicina	Amikacina	Capreomicina	Ofloxacino	Levofloxacino	Moxifloxacino	Ciprofloxacino	Etionamida	Protionamida	Cicloserina	Fecha de inicio	Estrictamente supervisado en la unidad	Estrictamente supervisado en la comunidad	2° Línea estandarizada	2° Línea individualizada

Tarjeta de Registro y Control de Caso con Tuberculosis Resistente a Fármacos

Gobierno Federal — SALUD — Vivir Mejor — México Libre de Tuberculosis

Formulario 11-D TB-FR

Unidad de Salud ____ Jurisdicción ____ Localidad ____ Municipio ____ Entidad ____

Administración de Fármacos

Mes	Día	Marque la fecha de cita con una **X**, al acudir el enfermo a la cita, el personal que administre los medicamntos deberá borrar la marca y anotar ahí las iniciales de su nombre															No. de dosis administradas en el mes	Cita con el especialista	Peso Actual
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				

Visitas domiciliarias durante el tratamiento

Fecha	Motivo	Resultado

Condición de egreso: marca con una X y anota la fecha

Egreso: Fecha ____ ____ ____ (Día / Mes / Año)

Causa: Curación ☐ Fracaso ☐ Recaída ☐ Abandono ☐ Defunción por **TB** ☐

Traslado ☐ Especifica Unidad médica y Estado: ____

Libro de Registro y Seguimiento de Casos con Tuberculosis Resistente a Fármacos

Formulario 12 TB-FR

Unidad de Salud — Jurisdicción — Localidad — Municipio — Entidad

Vivir Mejor

Gobierno Federal — SALUD

Control Bacteriológico	Baciloscopia (Fecha / Resultado) / Cultivo (Fecha / Resultado)	1 Mes
		2 Meses
		3 Meses
		4 Meses
		5 Meses
		6 Meses
		7 Meses
		8 Meses
		9 Meses
		10 Meses
		11 Meses
		12 Meses
		13 Meses
		14 Meses
		15 Meses
		16 Meses
		17 Meses
		18 Meses
		19 Meses
		20 Meses
		21 Meses
		22 Meses
		23 Meses
		24 Meses
Egreso		Fecha
	Tx Completo	Curación
		Término de tratamiento
	Tx Incompleto	Fracaso
		Abandono
		Defunción por TB
		Defunción por otra causa
		Traslado sin conocimiento de estatus
		En tratamiento
Contactos	<15 / <15	Declarados
		Examinados
		Enfermos
Observaciones		

Instructivo para el Llenado de la Hoja de Libro de Registro y Seguimiento de Casos con Tuberculosis Resitente a Fármacos

La presente hoja de registro y seguimiento de casos es un instrumento de información con carácter confidencial, debe permanecer en la unidad, conservarse adecuadamente y registrar a todos los casos diagnosticados que ingresaron o no a tratamiento en la unidad de salud.

Concepto	Instructivo para el llenado
Unidad de Salud	Anotar el nombre de la unidad de salud, hospital o institución
Localidad	Anotar el nombre de la localidad o colonia donde se encuentra ubicada la unidad de salud
Municipio	Anotar el nombre del municipio al que pertenece la unidad de salud
Jurisdicción Sanitaria	Anotar la jurisdicción sanitaria o su equivalente según la institución a la que corresponda
Estado	Anotar el nombre del estado en el cual se ubica la unidad de salud
Año	Anotar con números arábicos el año en que se realiza el registro
Número	Anotar los numeros en forma progresiva de acuerdo al orden en que ingresan los pacientes al programa iniciando con el n° 1 cada año calendario
Nombre del paciente	Escribir con letra legible el apellido paterno, materno y nombre del paciente
Dirección localidad, colonia y municipio	Anotar la localidad o colonia y municipio don de vive el paciente
Edad y género	Anotar la edad en años cumplidos en el cuaderno correspondiente de acuerdo al sexo
Derechohabiencia	Anotar las siglas de la institución a la que corresponde la atención médica
Localización Pulmonar Otras	Anotar una X si es pulmonar especificar el sitio de la localización: M meningea, O osea, R renal, ML miliar, G ganglionar etc.
Diagnóstico TB-MFR Fecha de toma de PFS Fecha del resultado de las PFS	Anota la fecha en la que se tomó la muestra para cultivo y prueba de farmacosensibilidad (PFS) Anotar la fecha en la que el laboratorio emitió el resultado del cultivo y PFS
Enfermedades Concomitantes	Cuando el paciente tiene una enfermedad asociada, marcar con la inicial correspondiente VIH-SIDA, AL alcoholismo, DM diabetes mellitus, D drogadicción, NEO neoplasia, N ninguna
Tipo de paciente	Marcar con una X según corresponda caso nuevo recaída reconquista por abandono fracaso al tratamiento primario fracaso al retratamiento primario fracaso al tratamiento estandarizado de 2a línea referido transferencia recibida
Escala de abandono	Marcar con una X según corresponda alto, moderado y bajo
Ultima prueba de farmacosensibilidad (PFS) Fecha de toma Fecha de resultado	Anotar los datos del último estudio realizado anotar la fecha en la que se tomó la muestra para cultivo y prueba de farmacosensibilidad (PFS) Los datos deben corresponder a la fecha en la que el laboratorio emitió el último resultado del cultivo y PFS Anotar si es resistente y s si es sensiblen o nr si no se realizó Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Pirazinamida, Estreptomicina, Kanamicina, Amilacina, Capreomicina, Ofloxacino, Levofloxacino, Ciprofiaxacino, Etionamida, Protionamida, y Cicloserina
Tratamiento Fecha de inicio Estrictamente supervisado en la unidad Estrictamente supervisado en la comunidad	Anotar la fecha del inicio del tratamiento Anotar una X según corresponda
2a línea estandarizado	Anotar una X si es estandarizado
2a linea individualizado	Anotar una X si es individualizado

Concepto	Instructivo para el llenado
Control baciloscopico 1 mes a 24 meses	Anotar en la columna correspondiente el resultado de la baciloscopia (+), (++), (+++) ó (-). Anotar en la columna correspondiente al mes de tratamiento, la fecha y el resultado de la baciloscopia (+), (++), (+++) ó (-), nr cuando no se realizó, en caso que el paciente no sea capaz de expectorar se solicita saliva, se envía al laboratorio para ser procesada y se anota el resultado. en caso de corresponder el control a cultivo anotar c y el numero de cruces.
Control por cultivo cada dos meses	Anotar en la columna correspondiente al mes de tratamiento, la fecha y el resultado de la baciloscopia (+), (++), (+++) ó (-), nr cuando no se realizó.
Se utilizará más de un renglón por paciente de acuerdo al tratamiento que se designe al inicio	
Egreso Fecha de egreso Curación Tratamiento completo	Anotar el dia, mes y año correspondiente al egreso del paciente. de acuerdo a: Enfermo con TB-MFR/TB-XFR que finalizó el tratamiento indicado y presenta al menos cinco (5) cultivos negativos de muestras obtenidas en intervalos mínimos de 30 días durante los últimos 12 meses de tratamiento. si en este periodo se notifica un solo cultivo positivo y no ocurre ningún otro signo clínico de deterioro, todavía el paciente puede considerarse curado, si dicho cultivo va seguido de un mínimo de tres (3) cultivos negativos consecutivos de muestras recolectadas en intervalos de 30 días como mínimo. Enfermo de TB-MFR/TB-XFR que ha finalizado el tratamiento siguiendo el protocolo establecido, pero no satisface la definición de curación por falta de resultados bacteriológicos (es decir, menos de cinco cultivos negativos realizados durante los últimos 12 meses de tratamiento).
Fracaso	Se considera fracaso si dos (2) o más de los últimos cinco cultivos realizados durante los últimos 12 meses de tratamiento son positivos, o si uno de los tres (3) últimos cultivos es positivo. también se considera fracaso si se tomó la decisión clínica de interrumpir el tratamiento debido a una respuesta deficiente o a fenómenos adversos. este tipo de fracaso se pueden informar en forma separada o realizando una explicación detallada de las causas del fracaso al tratamiento.
Abandono	Paciente que interrumpió el tratamiento durante dos o más meses consecutivos por cualquier razón.
Defuncion	Paciente que muere por cualquier motivo durante el tratamiento antituberculosis.
Transferido	Paciente TB-MFR/TB-XFR a quien se envía a otra unidad de atención y de quien se desconoce el resultado de tratamiento.
Contactos Declarados	Por contactos estrechos de los enfermos de TB-FR se entienden las personas que viven en el mismo hogar, o que pasan muchas horas al día con el paciente bajo el mismo techo. Anotar con números arábigos el total de convivientes que refiera el paciente.
Examinados	Anotar el número de contactos que se sometio a revisión médica y acciones correspondientes.
Enfermos	Anotar el número de contactos examinados en que se hizo el diagnóstico de TB-FR
Observaciones	Anotar en este espacio la información que considerea conveniente como nombre del hospital, año, institución, etc.

Se terminó de imprimir y encuadernar en:
Impresos Albatros
José T. Cuéllar #52-3, Col. Obrera C.P. 06800
México, D.F.
Septiembre de 2010
Esta edición consta de 3,500 ejemplares.