

# Guía Clínica para el Tratamiento de TB-MDR con Esquemas Orales Acortados

Versión Borrador 1.4  
Julio 2019

La versión 1.4 de esta guía ha sido producida por la Consultoría Mundial para la Transición hacia nuevos y mejores tratamientos para la TB-MDR e infección latente de TB. Dubai, 08-12 Julio 2019. Esta guía es un documento actual que será actualizado periódicamente en [www.endTB.org](http://www.endTB.org)

Logos to be added to final version (if granted authorization from the organization)

- PIH
- MSF
- IRD
- endTB
- Unitaid
- Center for Global Health Delivery – Dubai, Harvard Medical School
- Sentinel Project

## **Aviso**

Esta guía está diseñada para ofrecer orientación clínica para implementar tratamiento para TB-MDR orales acortados (OA) bajo condiciones de investigación operacional. Su objetivo es ser un recurso para los médicos y otros profesionales de la salud. Se han hecho todos los esfuerzos posibles para asegurar que el material que se presenta aquí es preciso, fiable, y en acuerdo con las normas vigentes.

Es, por lo tanto, la responsabilidad de cada médico u otro profesional de la salud usar su mejor criterio médico en la determinación de la atención o tratamiento adecuados del paciente. Esta guía esta proporcionada para su uso en su versión actual, sin garantía de ningún tipo, y ninguna de las entidades mencionadas anteriormente representa ni garantiza que la información contenida en este documento sea completa o precisa o libre de error. Al optar por utilizar esta guía, usted reconoce y acepta los términos de este aviso.

Las versiones actualizadas de esta guía están publicadas en [www.endTB.org](http://www.endTB.org)

Si reproduce parte o la totalidad de esta guía, por favor referenciar la versión y fecha apropiada:

Partners In Health, Médecins Sans Frontières, Interactive Research and Development. *Guía Clínica para el Tratamiento de TB-MDR con Esquemas OA Acortados* Boston. USA Version 1.4; Julio 2019.

## Tabla de Contenido

Lista de tablas .....	5
Lista de Apéndices .....	6
Agradecimiento.....	7
List of abbreviations.....	1
1 Introducción.....	3
2 Criterios para decidir si un esquema de tratamiento totalmente oral más corto se puede utilizar en un paciente .....	5
3 Características de los medicamentos recomendados para ser utilizados en los esquemas de tratamiento totalmente orales acortados .....	6
3.1 Medicamentos comúnmente utilizados para armar un esquema de tratamiento totalmente oral más corto: .....	6
3.2 Características individuales de los medicamentos utilizados en los ETMC totalmente orales. ...	7
3.3 Contraindicaciones para medicamentos de TB comúnmente utilizados en esquemas de tratamiento totalmente orales acortados .....	14
3.4 Medicamentos no contra la tuberculosis que causan prolongación del intervalo QT o afectan el ritmo cardíaco .....	15
4 Diseño e implementación de un esquema OA.....	17
4.1 Duración de un esquema OA .....	17
4.2 Duración del seguimiento posterior al final del tratamiento después de un STR totalmente oral	17
4.3 Numero de medicamentos usados en un esquema totalmente oral STR .....	18
4.4 Escogiendo la composición de medicamentos para el tratamiento todo oral STR .....	19
4.5 Escogiendo esquemas OA STR basado en las condiciones programáticas y epidemiológicas del país	20
4.6 Consideraciones prácticas y consejos para usar esquemas OA.....	24
4.7 Dosificación en adultos de los medicamentos para la tuberculosis utilizados en esquemas OA	26
4.8 Niños .....	26
4.9 Embarazo o Lactancia .....	28
4.10 TB Extrapulmonar .....	30
4.11 Co-morbilidades (VIH, enfermedad renal crónica e insuficiencia ,hepatitis C)) .....	32

4.12	Definiciones: conversión de cultivos, definiciones de resultados de tratamiento y recurrencia	33
	Educación sobre el tratamiento y consentimiento del paciente	35
4.13	Material de educación sobre el tratamiento	35
4.14	Consentimiento del paciente	35
5	Cronograma de monitoreo	35
5.1	Cronograma de monitoreo para el seguimiento del paciente	35
	*inyectable=kanamicina, amikacina o capreomicina	38
6	Seguridad de los fármacos	39
6.1	Alcance de la recolección de datos de seguridad y definiciones	39
6.2	Registro, evaluación médica y notificación de eventos adversos	40
6.3	Manejo clínico de eventos adversos de interés	41
6.4	Eventos adversos frecuentes	60
7	Referencias	66

## Lista de tablas

Tabla 1 Posible interacción entre medicamentos con bedaquilina .....	
Tabla 2 Posible interacción entre medicamentos entre antiretrovirales y bedaquilina .....	
Tabla 3 Medicamentos no contra la tuberculosis que cuando son utilizados con linezolid pueden resultar en síndrome de serotonina.....	
Tabla 4 Contraindicaciones para medicamentos de TB comunmente utilizados en esquemas de tratamiento totalmente orales acortados* .....	
Tabla 5 Medicamentos no contra la tuberculosis que tienen la posibilidad de causar prolongación del intervalo QT o afectar el ritmo cardíaco.....	
Tabla 6 Calendario posterior al final del tratamiento.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 7 Dosificación de medicamentos para TB utilizados en esquemas de tratamiento totalmente orales acortados para pacientes mayores de 14 años .....	
Tabla 8 Tratamiento de mujeres embarazados o lactantes con fármacos nuevos y fármacos con nuevas aplicaciones .....	
Tabla 9 TB extrapulmonar y los medicamentos comunmente utilizados en esquemas OA acortados	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Bookmark not defined.</b>	
Tabla 10 Poblaciones especiales .....	
Tabla 11 Cronograma de monitoreo.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 12 Definición general de severidad.....	
Tabla 13 Definición de categorías de causalidad .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 14 Manejo clínico de la neuropatía periférica según el grado de severidad .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 15 Manejo clínico de mielosupresión según el grado de severidad .....	
Tabla 16 Manejo clínico del intervalo QT prolongado según el grado de severidad....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>defined.</b>	
Tabla 17 Manejo clínico del trastorno de nervio óptico según el grado de severidad.	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>defined.</b>	
Tabla 18 Manejo clínico de elevación de enzimas hepáticas según el grado de severidad	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>not defined.</b>	
Tabla 19 Manejo clínico de la hipokalemia según el grado de severidad.....	
Tabla 20 Manejo clínico de la hypomagnesemia según el grado de severidad.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>defined.</b>	
Tabla 21 Terapia de reemplazo de potasio.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 22 Terapia de reemplazo de magnesio .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 23 Manejo clínico del hipotiroidismo según el grado de severidad .....	
Tabla 24 Lista de eventos adversos más frecuentes .....	

## Lista de Apéndices

Apéndice 1: Recomendaciones de Dosificación Pediátrica .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 1a: Levofloxacina .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 1b: Moxifloxacina .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 1c: Linezolid.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 1d: Bedaquilina.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 1e: Clofazimina .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 1f: Cicloserina .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 1g: Delamanid .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 1h: Etambutol.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 1i: Pirazinamida .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 1j: Etionamida .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 1k: PAS.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 1l: Meropenem.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 1m: Amikacina.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 1n: Isoniazida.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Apéndice 2. Diseño de esquemas de tratamiento más largos (LTRs) ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 2a: Agrupación jerárquica de medicamentos recomendados para el tratamiento de la TB-RR/-MDR (adaptado de las pautas para el tratamiento de la TB-DR de la OMS 2019)	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 2b: Pasos para construir un LTR .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabla 2c: Interpretación de resultados de PSD fenotípicas y genotípicas.	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## Agradecimiento

Esta guía ha sido derivada de Guía clínica y programática endTB para el manejo del paciente con nuevas drogas antituberculosas.<sup>1</sup> El Proyecto endTB cuenta con el generoso apoyo de Unitaid. Sitio web: [www.unitaid.eu](http://www.unitaid.eu)

Esta guía también utiliza material de la edición revisada de la Guía para Tuberculosis de MSF/PIH: Guía Práctica para Médicos, Enfermeras, Técnicos de Laboratorio y personal auxiliar. (publicación pendiente en 2019).

## Autores y Colaboradores

La *Guía Clínica para el Tratamiento de TB-MDR con Esquemas Orales Acortados* fue creada y producida en un esfuerzo de colaboración por Mercedes Becerra<sup>1</sup>, Clare Flanagan<sup>3</sup>, Molly Franke<sup>1</sup>, Jennifer Furin<sup>8</sup>, Lorenzo Guglielmetti<sup>2</sup>, Catherine Hewison<sup>2</sup>, Helena Huerga<sup>5</sup>, Salmaan Keshavjee<sup>1,9</sup>, Palwasha Khan<sup>4</sup>, Uzma Khan<sup>4</sup>, James Mbabazi<sup>3</sup>, Sarah McAnaw<sup>3</sup>, Carole Mitnick<sup>1</sup>, Nataliya Morozova<sup>3</sup>, Elna Osso<sup>1</sup>, Michael Rich<sup>1,3,6</sup>, K.J. Seung<sup>1,3,6,7</sup>, Megan Striplin<sup>3</sup>, Francis Varaine<sup>2</sup>, and Askar Yedibayev<sup>3</sup>.

1. Harvard Medical School
2. Médecins Sans Frontières
3. Partners In Health
4. Interactive Research and Development
5. Epicentre
6. Brigham and Women's Hospital
7. Eugene Bell Foundation
8. Sentinel Project
9. Center for Global Health Delivery - Dubai

---

<sup>1</sup> endTB Consortium. *endTB Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs*. Version 4.0; January 2018.

## List of abbreviations

<b>aDSM</b>	Monitoreo y Manejo Activo de la Seguridad de Medicamentos anti-TB
<b>ACTG</b>	Grupo de Estudio Clínico sobre SIDA
<b>EA</b>	Evento Adverso
<b>AVD</b>	Actividades de la vida diaria
<b>ALT</b>	Alanina Aminotransferasa
<b>Am</b>	Amikacina
<b>Amx</b>	Amoxicilina
<b>TAR</b>	Terapia Anti-retroviral
<b>ARV</b>	Anti-retroviral
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>AZT</b>	Zidovudina
<b>Bdq</b>	Bedaquilina
<b>BPNS</b>	Prueba de Tamizaje Breve para Neuropatía Periférica
<b>ISC</b>	Índice de Superficie Corporal
<b>Cfz</b>	Clofazimina
<b>Clv</b>	Clavulanato
<b>Cm</b>	Capreomicina
<b>Cln</b>	Cilastatina
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>Cs</b>	Cicloserina
<b>CTCAE</b>	Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos
<b>CYP</b>	Citocromo P450
<b>d4T</b>	Stavudina
<b>DAA</b>	Antirretrovirales de Acción Directa
<b>ddI</b>	Didanosina
<b>IFD</b>	Interfalángica Distal
<b>DIm</b>	Delamanida
<b>DMID</b>	División de Microbiología y Enfermedades Infecciosas
<b>TB-DR</b>	Tuberculosis Drogorresistente
<b>PSD</b>	Prueba de Sensibilidad a Fármacos
<b>E</b>	Etambutol
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EFV</b>	Efavirenz
<b>AEM</b>	Agencia Europea de Medicamentos
<b>RME</b>	Registro Médico Electrónico
<b>endTB</b>	Expandiendo las Nuevas Drogas para la Tuberculosis
<b>EPO</b>	Eritropoyetina
<b>ESN-PCT</b>	Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis
<b>Eto</b>	Etionamida
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
<b>FQ</b>	Fluoroquinolona
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>H</b>	Isoniazida
<b>H<sup>h</sup></b>	Dosis Alta de Isoniazida
<b>VIH</b>	Virus de Inmunodeficiencia Humana
<b>Imp</b>	Imipenem
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>IRD</b>	Interactive Research and Development (Investigación y Desarrollo Interactivo)
<b>Km</b>	Kanamicina
<b>Lfx</b>	Levofloxacina
<b>LLN</b>	Límite Inferior de la Normalidad



<b>Lzd</b>	Linezolid
<b>MDR</b>	Multidrogorresistencia
<b>TB-MDR</b>	Tuberculosis multidrogorresistente
<b>Mfx</b>	Moxifloxacina
<b>Mfx<sup>h</sup></b>	Dosis Alta de Moxifloxacina
<b>MSF</b>	Médecins Sans Frontières (Médicos Sin Fronteras)
<b>MTB/RIF</b>	Micobacterium Tuberculosis/Rifampicina
<b>LMV</b>	Lunes-Miércoles-Viernes
<b>NVP</b>	Nevirapina
<b>Ofx</b>	Ofloxacina
<b>PAS</b>	Ácido Para-Aminosalicílico
<b>PIH</b>	Partners In Health
<b>Pto</b>	Protionamida
<b>PO</b>	Per Os (por vía oral)
<b>PLHIV</b>	Personas viviendo con VIH
<b>FV</b>	Farmacovigilancia
<b>QTcF</b>	Corrección Fridericia del Intervalo QT
<b>S</b>	Estreptomina
<b>EAS</b>	Evento Adverso Serio
<b>EOA</b>	Esquema oral acordado
<b>OA</b>	Oral acordado
<b>SUSAR</b>	Sospecha de Reacción Adversa Seria e Inesperada
<b>FSL</b>	Fármaco de Segunda Línea
<b>ISRS</b>	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
<b>TB</b>	Tuberculosis
<b>Trd</b>	Terizidona
<b>TDF</b>	Tenofovir
<b>TSH</b>	Hormona Estimulante de la Tiroides
<b>ULN</b>	Límite Superior de la Normalidad
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>XDR</b>	Resistencia Extensa a los Fármacos
<b>TB-RR</b>	Tuberculosis Resistente a la Rifampicina
<b>TB-XDR</b>	Tuberculosis Extensamente Resistente
<b>Z</b>	Pirazinamida

# 1 Introducción

En 2019, la OMS publicó nuevas las nuevas directrices consolidadas sobre el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente (TB-DR).<sup>2</sup> Las nuevas directrices ofrecen una opción para el tratamiento de la tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR) y la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) con esquemas de tratamiento totalmente orales acortados (Esquema OA) en "condiciones de investigación operacional". Esta guía clínica está dirigida a médicos y otros profesionales de la salud que utilizan STR totalmente orales en condiciones de investigación operacional para tratar a pacientes con TB-RR/-MDR.<sup>3</sup>

Esta guía proporciona las siguientes instrucciones para ayudar al proveedor de atención clínica en:

- Identificar a los pacientes candidatos para el uso de un Esquema OA.
- Diseño de STR totalmente orales para utilizarlos en un entorno programático.
- Ajuste de las STR totalmente orales en función de las características individuales del paciente, incluidas las comorbilidades y la tolerancia a los medicamentos.
- Implementación de un seguimiento estrecho de los pacientes para la respuesta al tratamiento y para posibles eventos adversos (EA).
- Asegurar que este tratamiento se implementa en condiciones de investigación operacional.

La implementación de los STR totalmente orales en condiciones de investigación operacional no es complicada y es muy similar a la implementación de las condiciones estándar de una buena gestión programática para el manejo de la tuberculosis drogorresistente (GPMTD).

Se publicará un conjunto de herramientas para la investigación operacional de los Esquema OA en el sitio web de endTB<sup>4</sup> que proporciona plantillas, ejemplos y orientación de los elementos necesarios para implementar de forma segura, así como supervisar y evaluar los Esquema OA. El conjunto de herramientas se actualizará periódicamente.

Los elementos de la aplicación de los Esquema OA en condiciones de investigación operacional incluyen:

- **Un protocolo de estudio.** Las plantillas de protocolos de estudio para los esquemas de tratamiento acortados (Esquema OA) se han desarrollado por endTB Medicamentos (GDI) USAID como protocolo DESTRoy TB<sup>5</sup> y TDR, un Programa Especial de Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales organizadas por la OMS<sup>6</sup>.
- **Un proceso de consentimiento del paciente.** Un proceso de consentimiento según los requisitos locales es un requisito mínimo. El proceso de consentimiento se discute en la Sección 5.2.
- **Una lista de todos los puntos de datos o variables que el programa recopilará para evaluar el esquema más corto.** Esta lista de variables se conoce como "diccionario de datos". El

---

<sup>2</sup> WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

<sup>3</sup> La OMS consolidó las directrices sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

<sup>4</sup> The endTB toolkit for the implementation of all-oral shorter treatment regimens (STRs) under operational research conditions will be available on the endTB website in August 2019 at: [www.endTB.org/toolkit](http://www.endTB.org/toolkit).

<sup>5</sup> Discovering Evidences Supporting the effectiveness of new Treatment for drug Resistant Tuberculosis (DESTRoy TB); publication pending.

<sup>6</sup> Publication pending by TDR – for research in diseases of poverty. <https://www.who.int/tdr/en/>

diccionario de datos se define antes de la implementación del esquema de tratamiento más corto totalmente oral.

- **Formularios de recopilación de datos.** Se requieren formularios de enrolamiento, seguimiento, resultado del tratamiento, seguimiento trimestral posterior al tratamiento y posterior al fin del tratamiento. Los formularios de enrolamiento y seguimiento pueden ser los mismos formularios utilizados en la gestión programática para el manejo de la tuberculosis drogorresistente (GPMTD) o ser formularios especialmente diseñados para facilitar la recopilación de datos o vincularse a un registro médico electrónico (RME).
- **Una guía para el manejo clínico de esquemas OA acertados.** Esta guía está diseñada para ser utilizada como una plantilla que se puede modificar fácilmente para las necesidades específicas de un país. Una copia en formato Microsoft Word se puede descargar desde el sitio web endTB.<sup>4</sup>
- **Material de educación del paciente.** Consulte también la Sección 4.13.
- **Un sistema para monitorear y manejar los eventos adversos y reportar los eventos adversos serios (EAS).** Como mínimo, debe implementarse el paquete básico de Monitoreo y Manejo Activo de la Seguridad de Medicamentos anti-TB (aDSM)<sup>7</sup>. Consulte las Secciones 6 y 7 para obtener más detalles.

Para los programas que utilizan una combinación de esquemas de tratamiento totalmente orales acertados y esquemas acertados que contienen inyectables, esta guía aconseja utilizar las mismas condiciones de investigación operacionales rigurosas para ambos esquemas. Se requerirá un monitoreo adicional para los esquemas acertados que contienen inyectables.

El Comité Médico de endTB<sup>8</sup> está disponible para proporcionar asesoramiento sobre el diseño de los esquemas OA, así como asesoramiento sobre el manejo de casos individuales a los proyectos asociados con Partners In Health (PIH), Médicos Sin Fronteras (MSF), Investigación interactiva y desarrollo (IRD). Para proyectos no asociados con estas organizaciones, pero están interesados en utilizar el Comité Médico endTB como recurso, el Comité Médico de endTB puede ser contactado para discutir un acuerdo.

---

<sup>7</sup> Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.28; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO\\_HTM\\_TB\\_2015.28\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf), accessed 15 February 2019)

<sup>8</sup> The endTB Medical Committee can be contacted through the chair Cathy Hewison, [Cathy.Hewison@paris.msf.org](mailto:Cathy.Hewison@paris.msf.org)

## 2 Criterios para decidir si un esquema de tratamiento totalmente oral más corto se puede utilizar en un paciente

Los esquemas de tratamiento totalmente orales acortados solo deben utilizarse en pacientes que consientan al tratamiento después de que se les informe de los riesgos/beneficios de ser tratados con un esquema de naturaleza novedosa (véase también la Sección 5 sobre el consentimiento del paciente y la educación del paciente).0

Los esquemas de tratamiento totalmente orales acortados no se utilizarán si hay alguno de los siguientes criterios:

- El paciente no está dispuesto o no puede dar su consentimiento informado (firmado o presenciado con el consentimiento de un custodio legal si el paciente no es competente; firmado o presenciado con el consentimiento de un padre o tutor legal de un menor).
- Resistencia confirmada o sospechosa a las fluoroquinolonas (FQ):
  - Se recomienda descartar la resistencia a FQ con un ensayo de sonda de línea (LPA) antes de iniciar el esquema de tratamiento totalmente oral más corto.
  - Si la LPA a medicamento de segunda línea no está disponible y la PSD fenotípica está disponible, el esquema se puede adaptar cuando la PSD fenotípica esté disponible (en muchos casos el esquema será lo suficientemente robusto como para tener una baja probabilidad de resultar en amplificación de la resistencia a los medicamentos si se descubre la resistencia a la FQ, ver Sección 4.1 sobre el ajuste del esquema para la resistencia a FQ).
- Resistencia confirmada o sospechada a un medicamento en el esquema y el fármaco no puede ser reemplazado por un medicamento oral de eficacia similar para mantener un número adecuado de medicamentos probablemente eficaces en el esquema
  - Una excepción a este criterio puede ser la resistencia a la pirazinamida, cuando el medicamento a veces se incluye en el esquema a pesar de la sospecha de resistencia (véase la discusión sobre la pirazinamida en la Sección 3.2).3.2
- Intolerancia a los medicamentos en el esquema o alto riesgo de toxicidad (por ejemplo, interacciones entre medicamentos o una morbilidad basal que podría potenciar el riesgo de una reacción adversa conocida) y el medicamento no pueden ser reemplazados por otro fármaco oral de eficacia similar.
- Tuberculosis diseminada, meningea o del sistema nervioso central (SNC).

Para los pacientes que no cumplen con los criterios para recibir el tratamiento totalmente oral más corto estándar, esta guía recomienda que estos pacientes reciban un esquema de tratamiento más largo (LTR) individualizado.

Los pacientes que caen en las siguientes poblaciones de pacientes pueden ser tratados con un esquema totalmente oral más corto, pero pueden requerir una explicación adicional sobre los riesgos y beneficios de usar dicho esquema. El esquema de tratamiento totalmente oral más corto para estos pacientes a menudo requiere una modificación en la composición de los medicamentos (ver Secciones 4.4 a 4.11 de esta guía sobre el uso de los tratamientos totalmente orales acortados en poblaciones especiales):4.44.11

- Niños (ver Sección ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.)
- Mujeres embarazadas (ver Sección ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.)

- Pacientes con enfermedad extrapulmonar (ver Sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**)
- Pacientes con comorbilidades (VIH, diabetes, hepatitis C: ver Sección 4.11)

El proceso de consentimiento debe incluir una explicación de cómo los riesgos y beneficios para el paciente pueden cambiar al usar el tratamiento totalmente oral más corto en estas situaciones y la discusión debe ser documentada en la historia clínica del paciente.

### **3 Características de los medicamentos recomendados para ser utilizados en los esquemas de tratamiento totalmente orales acortados**

#### **3.1 Medicamentos comúnmente utilizados para armar un esquema de tratamiento totalmente oral más corto:**

Los esquemas de tratamiento totalmente orales acortados se componen de una combinación de medicamentos que tienen alta eficacia, un buen perfil de efectos secundarios y baja probabilidad de resistencia. El diseño de esquemas de tratamiento totalmente orales acortados se discute en la Sección 4. Los medicamentos recomendados en esta guía para su uso en los incluyen: **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

- Medicamentos del Grupo A:
  - Levofloxacina (o Moxifloxacina)
  - Bedaquilina
  - Linezolid
- Medicamentos del Grupo B:
  - Clofazimina
- Medicamentos del Grupo C:
  - Delamanid
  - Pirazinamida

La cicloserina, un fármaco del Grupo B, no está incluida en la lista anterior como un buen candidato principal para los ETMC totalmente orales debido a su pobre perfil de efectos secundarios y en parte a una larga historia de uso anterior en muchos países y ninguna PSD confiable. Los fármacos del Grupo C distintos de la delamanida y la pirazinamida tampoco se consideran buenos candidatos para su uso en los ETMC totalmente orales debido a su baja eficacia, perfil de efecto secundario deficiente, o alta probabilidad de ser resistente.

Mientras que otros medicamentos para la tuberculosis se pueden utilizar en los esquemas de tratamiento totalmente orales acortados, esta guía se enfoca en el uso de los medicamentos mencionados anteriormente para diseñar estos esquemas de tratamiento que contienen de cuatro a cinco medicamentos. En los casos en que es necesaria una sustitución de fármacos, se pueden considerar cicloserina y otros fármacos del Grupo C para su uso en el ETMC).

### 3.2 Características individuales de los medicamentos utilizados en los ETMC totalmente orales.

#### **Medicamentos del Grupo A: Fluoroquinolonas de última generación, bedaquilina, linezolid**

Los medicamentos del grupo A son considerados como los fármacos de tuberculosis más eficaces sobre la base de un metaanálisis de datos de pacientes individuales realizado por la OMS (referencia 2019 Directrices Consolidadas de la OMS). Los ETMC totalmente orales a menudo, pero no siempre, incluyen dos o más medicamentos del Grupo A. Los medicamentos del Grupo A consisten de:

- **Fluoroquinolonas de última generación: levofloxacin, moxifloxacin**

Las fluoroquinolonas (FQ) son altamente eficaces contra la tuberculosis y tienen un excelente perfil de seguridad. Debido a que los ETMC totalmente orales sólo se utilizan en el tratamiento de cepas de TB-susceptibles a FQ o altamente probables susceptibles a FQ, esta clase de fármaco se utiliza como un medicamento principal en todos los diseños de ETMC.

Levofloxacin y tiene menos efectos prolongadores de QT que la moxifloxacin y por lo tanto a menudo se elige sobre moxifloxacin para su uso en esquemas que contienen bedaquilina, que también prolonga el intervalo QT.

- **Bedaquilina**

La Bedaquilina es una diarilquinolona con actividad bactericida contra la TB.<sup>9,10</sup> Bedaquilina tiene una vida media muy larga de 5.5 meses.

La Bedaquilina se prescribe con una dosis de carga inicial. Para un adulto típico, la dosis de carga es de 400 mg una vez al día durante dos semanas, seguida de una reducción de la dosis a 200 mg tres veces por semana por la duración restante del tratamiento. Consulte la Tabla 7 Dosificación de los medicamentos para la tuberculosis utilizados en las STR orales para pacientes mayores de 14 años Tabla 7 Dosificación de los medicamentos para la tuberculosis utilizados en las STR orales para pacientes mayores de 14 años bedaquilina.

La bedaquilina es a menudo bien tolerada y como un medicamento del Grupo A se utiliza en la mayoría de los ETMC totalmente orales. Dos informes publicados hasta ahora no han encontrado problemas de seguridad con el uso de bedaquilina durante más tiempo que el período de tiempo originalmente recomendado de 6-meses.<sup>11, 12</sup>

La bedaquilina es metabolizada por las enzimas del sistema del citocromo P450 en el hígado. Los medicamentos que inducen o inhiben este sistema de enzimas darán lugar a interacciones entre fármacos que pueden afectar los niveles sanguíneos de bedaquilina.

---

<sup>9</sup> Diacon AH et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012;56(6):3271–3276

<sup>10</sup> Diacon AH, et al. TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371(8):723-32.

<sup>11</sup> Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dû D, Lachâtre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C, Veziris N, Robert J, Yazdanpanah Y, Caumes E, Fréchet-Jachym M; French MDR-TB Management Group. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2017;49(3).

<sup>12</sup> Bedaquiline- and delamanid-containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns: endTB interim analysis. 2018. endTB: Boston, MA

Los inductores del citocromo P450 disminuyen los niveles de bedaquilina en la sangre, lo que resulta en la posibilidad de niveles inadecuados de bedaquilina en el cuerpo para la eliminación de la infección por tuberculosis. Por el contrario, los inhibidores del citocromo P450 aumentarán los niveles de bedaquilina en la sangre, lo que resulta en la posibilidad de un mayor riesgo de toxicidad. **¡Error! La autoreferencia al marcador no es válida.**proporciona ejemplos de medicamentos para evitar con el uso de bedaquilina.

**Tabla 1 Posibles interacciones entre medicamentos con bedaquilina**

	Fármacos	Ejemplos/observaciones
<b>Evitar el uso con Bdq</b>	Fuertes/moderados <b>inductores</b> de citocromo P450 pueden disminuir los niveles sanguíneos de Bdq	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efavirenz*</li> <li>• Rifamicinas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rifampicina</li> <li>○ Rifapentina</li> <li>○ Rifabutina</li> </ul> </li> <li>• Fenitoina</li> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Fenobarbital</li> </ul> <p>Hierba de San Juan (St. John's Wort)</p>
	Fuertes/moderados <b>inhibidores</b> de citocromo P450 pueden aumentar los niveles sanguíneos de Bdq	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de proteasa (IP) reforzados con Ritonavir*</li> <li>• Antimicóticos azólicos (que pueden utilizarse hasta por dos semanas):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Itraconazol</li> <li>○ Fluconazol<sup>†</sup></li> </ul> </li> <li>• Antibióticos macrólidos distintos de la other than azitromicina<sup>‡</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Claritromicina</li> <li>○ Eritromicina</li> </ul> </li> </ul>

\*For a more comprehensive list of drugs that affect and are affected by the cytochrome P450 system, see the Drug Interactions webpage of the Department of Medicine of Indiana University (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>).

\*\*All four oral azoles inhibit CYP3A4; itraconazole and posaconazole are more potent inhibitors and fluconazole or voriconazole.<sup>13</sup>

<sup>†</sup> Azithromycin does not inhibit CYP isoenzymes but does prolong the QT interval so may want to be avoided for this reason.

<sup>13</sup> Brüggemann RJ, Alffenaar JC, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Inf Dis* 2009; 48(10): 1441–58.

**Tabla 2 Posible interacción entre medicamentos entre antiretrovirales y bedaquilina**

	Fármaco	Instrucciones
<b>ARVs a evitar con Bdq</b>	Efavirenz (EFV)  (Uso de EFV con Bdq resulta en niveles bajos Bdq)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sustituya nevirapina (NVP) o inhibidor de integrasa en lugar de EFV. Permita un periodo de lavado de EFV de 5 días si es posible (sustituya NVP en el día 1 y luego inicie el esquema MDR 5 días después). Si el paciente está críticamente enfermo con TB-MDR, el periodo de lavado no es necesario.</li> <li>• Cuando se vuelve a cambiar a EFV después de finalizar el tratamiento con Bdq, esto se puede hacer inmediatamente después de parar Bdq.</li> </ul>
	Inhibidores de proteasa (IPs) que contienen Ritonavir  (Uso de ritonavir con Bdq resulta en niveles altos de Bdq)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si es posible, use un régimen ARV sin IP. Una posible solución es sustituir el IP con un inhibidor de integrasa (INSTIs), ejemplo, dolutegravir (DTG) o raltegravir (RAL).</li> <li>• Si debe usar IP que contienen ritonavir, revise el ECG cada dos semanas.</li> </ul>

Los efectos adversos que se han asociado con la bedaquilina son la prolongación del intervalo QT y la hepatitis (ver también Sección 7 para el tratamiento de los efectos adversos)**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

Una contraindicación relativa para el uso de bedaquilina es un ECG basal que demuestra un QTcF > 500 ms (demostrado en al menos un segundo ECG repetido), antecedentes de episodios sincopales, arritmias ventriculares o enfermedad arterial coronaria seria. Estas no son contraindicaciones absolutas, ya que el riesgo de muerte para algunos pacientes infectados con cepas altamente resistentes y tuberculosis tratada inadecuadamente supera el aumento del riesgo de un evento adverso serio.

La prolongación leve o moderada del intervalo QT durante el tratamiento con bedaquilina es frecuente, mientras que la prolongación seria del intervalo QT (>500 ms) es relativamente poco frecuente (3% de los pacientes de la cohorte de endTB).<sup>12</sup> Se recomienda un control regular del ECG en todos los pacientes que toman bedaquilina (ver Tabla 11)

Otros medicamentos para la tuberculosis como clofazimine, fluoroquinolonas y delamanid, así como muchos medicamentos que no son para la tuberculosis, también pueden causar prolongación del intervalo QT (ver Sección 3.4). Se requiere precaución al combinar múltiples medicamentos de TB que sean prolongadores del intervalo QT; sin embargo, en la práctica, esto se hace a menudo si se determina que el beneficio de un esquema más fuerte supere el riesgo de prolongación del intervalo QT en un paciente bien supervisado. La monitorización del ECG debe realizarse cuando se utilizan juntos varios medicamentos que prolongan el intervalo QT. El calendario de seguimiento de los ECG se proporciona en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

La bedaquilina también puede causar hepatotoxicidad. Los médicos deben evitar el uso de bedaquilina en pacientes con insuficiencia hepática seria preexistente. Esto no es una contraindicación absoluta, ya que el beneficio de usar bedaquilina en un paciente con enfermedad de tuberculosis seria puede superar el riesgo incrementado de hepatotoxicidad, incluso con insuficiencia hepática severa. La hepatotoxicidad suele ser reversible si se detecta



a tiempo y se puede controlar con pruebas periódicas para detectar un aumento de las enzimas hepáticas séricas (Véase la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

**Linezolid:** Linezolid es un antibiótico de amplio espectro en la clase de fármacos oxazolidinone. Linezolid tiene una excelente actividad contra la TB. Entre los medicamentos del Grupo A, linezolid causa la mayoría de las preocupaciones de seguridad. Los efectos adversos más serios de linezolid incluyen neuropatía periférica (que puede ser permanente si no se detecta a tiempo), ceguera secundaria a la neuritis óptica (que también puede ser permanente si no se detecta a tiempo) y mielosupresión grave. Está bien documentado que estos eventos adversos están relacionados con la dosis, lo que significa que cuanto más tiempo se utiliza linezolid, mayor es el riesgo de experimentar un efecto adverso serio.

Es necesario hacer un seguimiento adecuado de estos eventos adversos específicos, con un manejo reactivo que a menudo requieren un ajuste de la dosis o el retiro completo de linezolid (véase también la sección 7.3 sobre el manejo de los eventos adversos). Dado el perfil de evento adverso de linezolid, una estrategia razonable puede ser reducir rutinariamente la dosis (por ejemplo, en el mes 4 o mes 6 de tratamiento, disminuir rutinariamente la dosis de 600 mg diarios a 300 mg diarios, o 600 mg lunes-miércoles-viernes) o eliminarla rutinariamente del esquema después de un período de tiempo.

La evidencia sobre la disminución rutinaria de la dosis o la interrupción de linezolid en un punto de tiempo establecido es muy limitada. La estrategia más común utilizada por los autores de esta guía es reducir la dosis o detenerla si se desarrolla intolerancia (ver Sección 7.3 para el tratamiento de los efectos secundarios). Linezolid no debe utilizarse si no es posible realizar un control regular para detectar el desarrollo de neuropatía periférica, neuritis óptica y mielosupresión. Véase la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** para el monitoreo rutinario y el seguimiento de los pacientes con TB-MR.

Los fármacos contra la tuberculosis, cicloserina e isoniazida, se asocian con el evento adverso de la neuropatía periférica; debemos evitar el uso de estos medicamentos con linezolid si es posible. Además, tener en cuenta que muchos medicamentos que no son para la TB pueden causar neuropatía periférica.<sup>14</sup> A menudo no es posible evitar el uso de ciertos medicamentos que aumentan el riesgo de neuropatía periférica concomitantemente con linezolid, como es el caso con TAR; sin embargo, si es posible, utilice tan pocos medicamentos que no sean para la TB que tengan una asociación con la neuropatía periférica como sea posible.

Linezolid puede tener interacciones entre fármacos con medicamentos que afectan los niveles de serotonina. El síndrome serotoninérgico, que puede ser serio y potencialmente mortal, puede producirse cuando linezolid se administra de forma concomitante con ciertas clases de medicamentos (Véase la Tabla 3 Medicamentos no contra la tuberculosis que cuando son utilizados con linezolid pueden resultar en síndrome de serotonina ).

---

<sup>14</sup> Other drugs that can cause peripheral neuropathy include heart or blood pressure drugs (amiodarone, Hydralazine), drugs used to fight cancer (cisplatin, vincristine, and other cytotoxic drugs); drugs used to fight non-TB infections (dapson, metronidazole, nitrofurantoin and others); drugs used to treat seizures (phenytoin, phenobarbital, and others); anti-alcohol drugs (disulfiram); drugs to fight HIV (didanosine, emtricitabine, stavudine, tenofovir and emtricitabine (Truvada)) and others (colchicine, used to treat gout). This list is not exhaustive.

**Tabla 3 Medicamentos no contra la tuberculosis que cuando son utilizados con linezolid pueden resultar en síndrome de serotonina**

	Fármacos	Ejemplos/Observaciones
<b>Evitar con Lzd</b>	Fármacos que aumentan los niveles de serotonina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRSs): fluoxetina, paroxetina</li> <li>• Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina</li> <li>• Receptores agonistas de serotonina 5-HT1</li> <li>• Inhibidores MAO: fenelzina, isocarboxazida</li> <li>• Otros agentes serotoninérgicos: meperidina, bupropion, o buspirona, quetiapina</li> </ul>

Se debe hacer todo lo posible para evitar el uso de medicamentos que tienen interacciones drogas-drogas o toxicidad superpuesta con linezolid. Sin embargo, puede haber circunstancias en las que no hay otra opción disponible, y los beneficios potenciales superan los riesgos de usar linezolid. Por ejemplo, un paciente frágil de salud mental con un alto riesgo de suicidio que debe tener linezolid en el régimen (sin otras opciones de medicamentos antituberculosos) también podría requerir un medicamento serotoninérgico.

#### **Grupo B: Clofazimina, Cicloserina o Terizidona**

Los ETMC totalmente orales a menudo contienen clofazimina, un medicamento del Grupo B. La cicloserina se utiliza con menos frecuencia en los ETMC totalmente orales debido a su perfil de seguridad – psicosis, convulsiones, neuropatía y depresión. Por lo tanto, sólo las características de fármaco del Grupo B clofazimina se discute en esta guía.

**Clofazimina.** La clofazimina es un medicamento contra la lepra que también tiene actividad contra la tuberculosis. De los medicamentos del Grupo B, clofazimina tiene el mejor perfil de seguridad. La clofazimina tiene una larga vida-media en el tejido de alrededor de 70 días.

Existe una posible resistencia cruzada entre la bedaquilina y la clofazimina, aunque el grado de resistencia cruzada y las implicaciones clínicas no se entienden bien. En pacientes que han sido tratados previamente con clofazimine y con probable resistencia, se puede utilizar bedaquilina, pero no se considera un medicamento probablemente eficaz.

La clofazimina prolonga el intervalo QT y la monitorización del ECG debe implementarse cuando se utiliza con bedaquilina o si varios medicamentos prolongadores del intervalo QT también forman parte del esquema. Los medicamentos que no son contra la TB que causan prolongación del intervalo QT (Véase la Sección 3.4) deben evitarse si es posible.3.4

Los pacientes deben estar bien informados de antemano sobre los cambios reversibles del color de la piel, que se producen en casi todos los pacientes. Los cambios en la piel de color marrón anaranjado son reversibles unos meses después de que el medicamento se detiene y no se considera peligroso. Los cambios en la piel seca también pueden ser comunes, pero tampoco se consideran peligrosos. Los cambios en la piel pueden ser bastante preocupantes para los pacientes y requiere darles tranquilidad.

### **Fármacos del Grupo C: delamanida y pirazinamida.**

Los fármacos del Grupo C delamanid y pirazinamida se incluyen comúnmente en esquemas OA, mientras que los otros fármacos del Grupo C tienen un perfil de efectos adversos pobre, baja eficacia o alta resistencia en la TB-MDR. En esta guía sólo se discuten las características de los fármacos del Grupo C de delamanida y pirazinamida.

**Delamanid.** El bajo perfil de efectos secundarios y la baja resistencia de fondo hacen delamanid una excelente opción como componente de un esquema OA. Delamanid también tiene ventajas en pacientes con comorbilidades (pacientes con VIH tratados con ciertos ARVs y pacientes coinfectados por hepatitis viral) debido a sus pocas interacciones farmacológicas (interacción entre drogas) y baja hepatotoxicidad.

Delamanid ha mostrado una mejor conversión de cultivo en el mes 2 en ensayo de Fase 2.<sup>15</sup> Los ensayos de Fase 3 tuvieron como resultado primario el tiempo a conversión y el ensayo no mostró una conversión cultivo más rápida estadísticamente significativa.

Tanto los ensayos de Fase 2 como 3 demostraron un buen perfil de seguridad para delamanid. También ha habido estudios observacionales que apoyan aún más la seguridad de delamanid; sin embargo, debido a que delamanid se utilizó en un esquema multifármaco los datos de eficacia de los estudios observacionales no determinan la contribución exacta de delamanid en los esquemas de TB-MDR. La OMS clasifica a delamanid como el segundo fármaco más alto del Grupo C en base de una combinación de evidencia de eficacia y seguridad.

También ha habido estudios observacionales que apoyan aún más la seguridad de delamanid; sin embargo, debido a que delamanid se utilizó en un esquema multifármaco, los datos de eficacia de los estudios observacionales no determinan la contribución exacta de delamanid en los esquemas de TB-MDR. La OMS clasifica a delamanid como el segundo fármaco más alto del Grupo C en base de una combinación de evidencia de eficacia y seguridad.

Todos los programas deben planear tener delamanid en su armamento de drogas, incluso si están usando esquemas OA estandarizados que no contienen delamanid. Esto se debe a que delamanid es un buen medicamento de reemplazo para cuando los pacientes no pueden tolerar un medicamento en el esquema que no contienen delamanid.

La dosificación de delamanid es dos veces al día los siete días de la semana (ver Tabla 7 Dosificación de los medicamentos para la tuberculosis utilizados en las STR orales para pacientes mayores de 14 años). Algunos expertos creen que es razonable cambiar a una dosis diaria después de los primeros dos meses para mayor comodidad. Porque no se sabe si la dosificación una vez al día es igualmente eficaz a la dosis dos veces al día, Esta guía recomienda ir a una dosis diaria sólo en casos donde dos veces al día la dosificación es imposible.

Las opciones para las dosis nocturnas y las dosis dominicales incluyen familiares para apoyo del tratamiento, tratamiento auto administrado en pacientes adherentes o DOT electrónico

---

<sup>15</sup> Gler MT, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2012 Jun 7;366(23):2151-60.

(del cual el DOT de video está ganando evidencia como una estrategia eficaz de manejo de casos).

Delamanid es particularmente útil en los siguientes grupos:

- **Niños.** Delamanid ha sido estudiada en niños. Recomendaciones para su uso se describe en la Sección 4.8. **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**
- **Pacientes coinfectados por el VIH con TAR.** Delamanid tiene muy pocas interacciones farmacológicas, menos impacto en los niveles terapéuticos de los medicamentos y no toxicidades superpuestas significativas con TAR.
- **Pacientes con toxicidad hepática o hepatitis viral.** No se ha reportado que delamanid esté asociado con toxicidad hepática y podría utilizarse en preferencia en pacientes con comorbilidades hepáticas, como hepatitis viral o enfermedad hepática alcohólica.
- **Como un reemplazo de drogas cuando un medicamento del Grupo A o B está causando toxicidad.** Cuando una toxicidad a la droga se desarrolla a temprano, a menudo es deseable reemplazar el medicamento culpable con otro medicamento para la TB. Delamanid es a menudo una buena opción debido a su alto perfil de seguridad. Delamanid se utiliza comúnmente para reemplazar a linezolid cuando se desarrollan toxicidades, y es preferible para mantener el número de medicamentos en el esquema.

Delamanid se debe administrar con alimentos, a menudo una comida ligera. Esto aumenta la absorción de la droga significativamente.

Delamanid es parcialmente metabolizada por las enzimas del sistema del citocromo P450 en el hígado, pero no está influenciado significativamente por los inductores o inhibidores del sistema enzimático P450. Se puede administrar delamanid con todos los medicamentos TAR sin ajuste de la dosis.

Delamanid tiene un efecto prolongador leve del intervalo QT. El monitoreo de QT para los esquemas OA se describe en la Sección 7. Deben evitarse los medicamentos que no son de tuberculosis que causan la prolongación del intervalo QT (ver Section 3.4).

El tratamiento anti-TB de primera línea con combinación de dosis fijas de HREZ parece disminuir los niveles de delamanida en los primeros estudios. El mecanismo no está claro. Evite el uso de delamanid con terapia anti-TB de primera línea.

**Pirazinamida.** La pirazinamida se emplea a menudo en los esquemas OA, con el reconocimiento de que su papel en el esquema puede no ser crítico, ya que muchas cepas de TB-MDR circulantes tienen altas tasas de resistencia a la pirazinamida.

Si el PSD a través de pruebas moleculares que implican secuenciación genética o PSD fenotípico confiable hecha en un laboratorio de alta calidad está disponible, puede ayudar a guiar la composición del esquema OA.

Si PSD de pirazinamida demuestra resistencia, los autores de esta guía recomiendan no usar el medicamento en el esquema OA, o detener el medicamento si ya se ha iniciado, ya que los beneficios son probablemente mínimos o ninguno y los posibles daños debidos a efectos secundarios son significativos.

En los esquemas OA de cinco fármacos, cuando se documenta la resistencia a la pirazinamida el medicamento se puede detener sin reemplazo si hay alta confianza en que los otros 4 medicamentos son probablemente eficaces. Algunos programas tienen como objetivo tener cinco medicamentos eficaces por todos los 9-meses y para los programas que utilizan esta

estrategia cuando la resistencia a pirazinamida se documenta, el fármaco es a menudo reemplazado

Algunos expertos continuarían la pirazinamida en el esquema incluso cuando hay resistencia documentada para conseguir una posible sinergia con otros fármacos. De hecho, el ensayo controlado aleatorizado endTB (RCT) examinará el papel de la pirazinamida en cepas resistentes y susceptibles. Los esquemas experimentales endTB utilizan pirazinamida independientemente de si la resistencia está presente o no, y se pueden emplear estrategias similares programáticamente para los ETMC totalmente orales. Los resultados del ensayo clínico endTB no estarán disponibles hasta finales de 2022, por lo que pasará algún tiempo antes de que se pueda determinar si se trata de una buena estrategia o no.

Muchos programas no tienen acceso a PSD de pirazinamida confiable y las tasas de resistencia a la pirazinamida en cepas de TB-MDR pueden ayudar a determinar la elección del programa de los medicamentos que serán utilizados en los ETMC totalmente orales.

La pirazinamida es a menudo la causa de la toxicidad hepática inducida por medicamentos y debe evitarse en pacientes con enzimas hepáticas elevadas o hepatitis activa. En teoría, puede haber toxicidad hepática aditiva cuando la bedaquilina y la pirazinamida se utilizan juntas. Por otro lado, los datos en animales de laboratorio sugieren que la bedaquilina y la pirazinamida son sinérgicos, incluso cuando la pirazinamida es resistente.<sup>16</sup>

### 3.3 Contraindicaciones para medicamentos de TB comúnmente utilizados en esquemas de tratamiento totalmente orales acortados

Hay muy pocas contraindicaciones absolutas para el uso de cualquier medicamento en el tratamiento de la TB-MDR y XDR, una enfermedad que plantea un grave riesgo de muerte o debilitación al paciente si se trata inadecuadamente. Sin embargo, hay contraindicaciones relativas para el uso de muchos de los medicamentos utilizados en los ETMC totalmente orales. Si el médico, junto con el aporte del paciente, juzga que los beneficios potenciales superan el riesgo potencial, el tratamiento puede proceder con precaución.

**Tabla 4 Contraindicaciones para medicamentos de TB comúnmente utilizados en esquemas OA\***

Drug	Relative contraindications	Remarks/Precautions
Todos los medicamentos	Hipersensibilidad conocida al medicamento	Historia de anafilaxis o de reacción severa tal como síndrome de Stevens-Johnson se consideran como contraindicación absoluta.
Bdq, Cfz, Dlm, Mfx <sup>hd</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ECG basal que muestre un QTcF &gt; 500 ms (repetido); o</li> <li>Historia de episodios de síncope, arritmias ventriculares o enfermedad arterial coronaria grave.</li> </ul>	<p>Usar con precaución si QTcF &gt; 450/470 ms en pacientes hombres/mujeres.</p> <p>Se deberá llevar a cabo un control semanal con ECG y electrolitos en suero si Bdq o Dlm se utilizan a pesar de una contraindicación cardíaca.</p>
Bdq, Z	Insuficiencia hepática severa	Precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.
Bdq, Dlm, Lzd	Insuficiencia renal severa	Precaución en pacientes con insuficiencia renal

<sup>16</sup> Ibrahim M, Andries K, Lounis N, Chauffour A, Truffot-Pernot C, Jarlier V, et al. Synergistic activity of R207910 combined with pyrazinamide against murine tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Mar 1;51(3):1011–5. PMID: PMC1803154

		severa
--	--	--------

\* Ver Tabla 8 Tratamiento de para seguridad en embarazo.

### 3.4 Medicamentos no contra la tuberculosis que causan prolongación del intervalo QT o afectan el ritmo cardíaco

Se debe hacer todo lo posible para evitar el uso de medicamentos con toxicidad superpuesta de la prolongación del intervalo QT. Sin embargo, puede haber circunstancias en las que no haya otra opción disponible, y los beneficios potenciales superan los riesgos.

Los medicamentos psiquiátricos se utilizan comúnmente en pacientes con TB-MDR con enfermedad psiquiátrica existente, así como para el tratamiento de la psicosis inducida por cicloserina o depresión reactiva. Los antipsicóticos en particular son bien conocidos por prolongar el intervalo QT. Es responsabilidad del médico de la tuberculosis comprender los efectos y efectos adversos de los medicamentos psiquiátricos, y monitorear cuidadosamente a los pacientes con TB-MDR que toman estos medicamentos, incluso si el paciente es derivado a un psiquiatra.

Tabla 5 Medicamentos no contra la tuberculosis que tienen la posibilidad de causar prolongación del intervalo QT o afectar el ritmo cardíaco enumera los medicamentos que pueden afectar el intervalo QT. Se debe tener precaución cuando medicamentos que no contra la tuberculosis que pueden prolongar el intervalo QT o pueden afectar el ritmo cardíaco se utilizan de forma concomitante con medicamentos contra la tuberculosis que afectan el intervalo QT. Evite el uso combinado si es posible. Cuando no se puede evitar el uso de un medicamento adicional que puede prolongar el intervalo QT, entonces puede ser necesario un monitoreo de intervalo QT más frecuente (por ejemplo, cada dos semanas en lugar de mensualmente)

**Tabla 5 Medicamentos no contra la tuberculosis que tienen la posibilidad de causar prolongación del intervalo QT o afectar el ritmo cardíaco**

Examples of non-TB QT prolonging drugs/notes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepresivos triciclicos <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amitriptyline</li> <li>○ Nortriptyline</li> <li>○ (all tricyclic antidepressants)</li> </ul> </li> <li>• Antimicóticos azólicos orales (que pueden utilizarse hasta por dos semanas): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ketoconazole</li> <li>○ Itraconazole</li> <li>○ Fluconazole</li> </ul> </li> <li>• Antibióticos macrólidos: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Azithromycin</li> <li>○ Clarithromycin</li> <li>○ Erythromycin</li> </ul> </li> <li>• Antipsicóticos (todos tienen algún riesgo), incluso: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Haloperidol</li> <li>○ Risperidone</li> </ul> </li> <li>• Fármacos anti-nausea, por ejemplo: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ondansetron</li> <li>○ Granisetron</li> <li>○ Domperidone</li> </ul> </li> </ul>

- Chlorpromazine
- Methadone
- Fármacos cardíacos que pueden afectar el ritmo cardíaco, por ejemplo:
  - Amiodarone
  - Bloqueador-beta
  - Digoxin
  - Quinidine

Los medicamentos cardíacos se utilizan en pacientes con TB-MDR por varias razones incorrectas, como "prevenir" la arritmia, tratar síntomas cardíacos o disminuir el intervalo QT. De hecho, no hay ningún medicamento cardíaco que pueda contrarrestar o "proteger" de la prolongación del intervalo QT.

Por lo tanto, los medicamentos que controlan el ritmo cardíaco y los que controlan la frecuencia cardíaca solo deben utilizarse para indicaciones claras.

La taquicardia sinusal es a menudo una respuesta fisiológica a otras patologías. Debe ser visto como un síntoma, no como un trastorno cardíaco. Es importante destacar que los bloqueadores beta no deben utilizarse para tratar la taquicardia sinusal ni para prevenir la prolongación del intervalo QT en pacientes con tuberculosis.<sup>17</sup> Los autores de esta guía recomiendan encarecidamente evitar el uso de bloqueadores beta en pacientes con tuberculosis que están recibiendo medicamentos para la TB prolongadores del intervalo QT ya que en la mayoría de los casos, se puede encontrar un sustituto no sea bloqueador beta.

---

<sup>17</sup> endTB Medical Review Board. Beta-blocker use in MDR-TB patients, ver 2.0. 17 January 2017 (unpublished, personal communication Cathy Hewison and Michael Rich).

## 4 Diseño e implementación de un esquema OA

### 4.1 Duración de un esquema OA

En general, los esquemas de tratamiento OA son esquemas de cuatro o cinco medicamentos que se administran durante 9 a 12 meses.

La evaluación clínica y la respuesta bacteriológica del mes 4 se usan de manera rutinaria para determinar si el paciente está respondiendo al tratamiento. Si no hay respuesta al tratamiento a los 4 meses (en la evaluación clínica o el cultivo del mes 4 es positivo), se puede considerar la posibilidad de suspender el STR totalmente oral y diseñar un nuevo LTR individualizado. El tratamiento también puede suspenderse antes de los 4 meses si hay evidencia de una respuesta clínica deficiente y se determina que el régimen de tratamiento está fallando.

Algunos programas pueden optar por extender el tratamiento total a 11 o 12 meses si la muestra o cultivo sigue siendo positivo al mes 4 o 5, y el paciente está clínicamente bien. Si el cultivo sigue siendo positivo al mes 6 o más, entonces el resultado del tratamiento debe declararse fallido y un nuevo esquema oral m largo debe diseñarse individualmente. Los esquemas de rescate para pacientes en los que ha fallado un STR totalmente oral se analizan en el Apéndice 2.

Esta guía no trata los esquemas OA para la TB-MDR resistente a FQ (incluida la TB-XDR). Los esquemas OA para TB-MDR resistente a FQ tienen evidencia limitada; sin embargo, el Nix-TB que usaba de 6 a 9 meses de pretomanida, bedaquilina y linezolid está bajo evaluación y los resultados iniciales son muy prometedores. Hasta que haya más evidencia disponible sobre STR y MDR-TB resistente a FQ, los programas pueden querer tratar todas las MDR-TB resistentes a FQ con LTR.

Si se descubre la resistencia a la FQ unos meses después del inicio del STR totalmente oral, se debe evaluar al paciente y revisar el resquema. En muchos casos, al paciente le irá bien y el régimen tiene suficientes medicamentos que son "probablemente efectivos" contra la cepa resistente a la FQ, de modo que el régimen puede continuarse o reforzarse con uno o dos medicamentos. (Asegúrese de nunca agregar un solo medicamento a un esquema que pueda estar fallando). El esquema generalmente se extiende en tiempo, a menudo hasta un total de 18 meses. Es posible usar duraciones más cortas, como 12 meses, en condiciones de investigación operacional.

### 4.2 Duración del seguimiento posterior al final del tratamiento después de un STR totalmente oral

Los regímenes acortados tienen muchas ventajas para pacientes y programas; sin embargo, la prueba definitiva de su eficacia es demostrar que los STR totalmente orales no tienen un aumento en la recurrencia de la TB en comparación con los LTR. Por lo tanto, los pacientes que han completado el STR con un resultado exitoso del tratamiento deben ser monitoreados por recurrencia durante al menos 12 meses después del final del tratamiento.

Un paciente que presenta TB después de completar el tratamiento puede estar enfermo debido a una recaída con la misma cepa de TB o debido a una reinfección con una nueva cepa. La huella genética puede comparar la cepa de TB infectante inicial con la cepa de TB recurrente. En muchos entornos no es posible porque las huellas genéticas no están disponibles. En áreas con acceso a huellas genéticas, documentar la recaída de la reinfección puede ser un sub-estudio importante integrado en la investigación operativa sobre esquemas OA. Si los programas tienen la capacidad, se los alienta a congelar la muestra de referencia para que pueda usarse para futuras comparaciones en caso de recaída del paciente.

En todos los casos, es importante detectar la recurrencia y diseñar un nuevo LTR con un medicamento que no se haya utilizado previamente y que se considere probablemente efectivo. Los principios sobre cómo



diseñar un esquema de rescate se proporcionan en el Apéndice 2; sin embargo, este apéndice no es un sustituto de la guía de la OMS sobre el diseño del esquema para TB-MDR y consulta con expertos en el tratamiento TB-MDR. Los pacientes que fallan en un STR presentan desafíos únicos y, a menudo, su próximo régimen puede ser su última oportunidad de cura.

Esta guía sugiere el siguiente programa posterior al final del tratamiento, descrito en la Tabla X. Los cultivos de monitoreo se envían al mes 6 y al mes 12 independientemente de si el paciente tiene síntomas de TB o no. Se proporciona una tabla de monitoreo combinada durante el tratamiento y el seguimiento posterior al final del tratamiento en Tabla 6.

**Tabla 6 Calendario posterior al final de tratamiento**

Actividad	3 meses post fin de tratamiento	6 meses post fin de tratamiento	9 meses post fin de tratamiento	12 meses post fin de tratamiento
Visita clínica en persona* o contacto telefónico**	√	√	√	√
Monitorear muestra y cultivo (realizado independiente de signos de recurrencia presentes)	Si es indicado	√	Si es indicado	√
Rayos –X de tórax	Si es indicado	Si es indicado	Si es indicado	Si es indicado
Cualquier cultivo positivo en el periodo post tratamiento	Envié cultivos de base y post final de tratamiento para LPA a medicamentos de segunda línea y DST para FQs, Bdq, Lzd, Dlm, Cfx, Z e inyectables			
Huella genética	Realizar genotipado en la cepa basal para comparar con cualquier cultivo positivo en el periodo post tratamiento (si es posible)			

\*La visita clínica debe consistir en el peso, el índice de masa corporal, el examen breve de neuropatía periférica y la agudeza visual en todos los pacientes, así como cualquier otro examen clínico y de laboratorio necesario según los síntomas.

\*\* El contacto telefónico es aceptable solo cuando no es factible que el paciente venga a una visita clínica en persona. Discuta directamente con el paciente solamente, a menos que se haya otorgado permiso para discutir la enfermedad del paciente con un familiar o representante de salud

El paciente debe estar bien informado para ponerse en contacto con el programa en caso de que reaparezcan los síntomas de TB o si algún familiar o contacto cercano desarrolla síntomas de TB.

Al final de los 12 meses de seguimiento posterior al final del tratamiento, se le dará al paciente un resultado posterior al final del tratamiento: tratamiento exitoso sostenido (sin evidencia de recurrencia), recurrencia, muerte o pérdida al seguimiento.

### 4.3 Numero de medicamentos usados en un esquema totalmente oral STR

Similar a lo recomendado por la OMS para LTRs el numero de medicamentos en STR debería contener al menos 4 medicamentos posiblemente efectivos. Muchos programas optan por esquemas que contienen 5 medicamentos posiblemente efectivos para cubrir la posibilidad que uno de los medicamentos pueda no ser efectivo.

Esta guía recomienda que todos los medicamentos del esquema sean usados por toda la duración del tratamiento si son tolerados. La suspensión rutinaria de un medicamento en el esquema no se ha evaluado adecuadamente en términos de efectividad.

Si bien no es la preferencia de los autores de esta guía, se reconoce que algunos programas pueden preferir suspender rutinariamente uno de los medicamentos, como linezolid o bedaquilina, después de un período de tiempo establecido. Debido a que linezolid es difícil de tolerar en comparación con bedaquilina, dejar de usar linezolid sería la opción lógica para los programas que desean retirar un medicamento de manera rutinaria. Alternativamente, la dosis de un medicamento como linezolid puede reducirse rutinariamente en el mes 4. (Nota: en el ensayo clínico endTB, todos los pacientes que reciben linezolid tendrán una reducción de la dosis de linezolid en el mes 4 - de 600 mg diarios a 300 mg diarios o 600 mg lunes-miércoles-viernes. El análisis de esta práctica se espera para fines de 2022).

#### 4.4 Escogiendo la composición de medicamentos para el tratamiento todo oral STR

Como se describe en la Sección 3.1, los STR totalmente orales se componen de una combinación de medicamentos que tienen alta eficacia, un buen perfil de efectos secundarios y una baja prevalencia de resistencia. Esta guía clínica solo aborda los regímenes que usan medicamentos del Grupo A aprobados por la OMS (levofloxacina o moxifloxacina, bedaquilina, linezolid), el medicamento del grupo B clofazimina o los medicamentos del grupo C delamanida o pirazinamida. Debido a que el medicamento pretomanida aún no está disponible comercialmente y no ha sido evaluado por la OMS ni por una autoridad reguladora estricta, no se incluye como una opción en la composición de medicamentos en esta guía.

La ventaja de utilizar esquemas que actualmente se someten a ensayos de control aleatorizados (RCTs) es que la investigación operativa realizada sobre el esquema puede aumentar el conocimiento de los resultados del RCT y porque eventualmente se contará con información sólida sobre la efectividad de estos esquemas OA .

A continuación se proporcionan ejemplos de esquemas OA que se usan en RCT que usan medicamentos disponibles a través del Global Drug Facility (GDF):

##### **Esquema utilizado en el ensayo clínico MDR END:**

- **MDR END:** Dlm-Lzd-Lfx-Z (36-52 semanas)

##### **Esquemas que se utilizan en el ensayo clínico endTB:**

- **EndTB esquema 1:** Bdq-Lzd-Mfx-Z (39 semanas)
- **EndTB esquema 2:** Bdq-Cfz-Lzd-Lfx-Z (39 semanas)
- **EndTB esquema 3:** Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-Z (39 semanas)
- **EndTB esquema 4:** Dlm-Cfz-Lzd-Lfx-Z (39 semanas)
- **EndTB esquema 5:** Dlm-Cfz-Mfx-Z (39 semanas)

##### **Estudio Clínico Stream 2**

- **Esquema C:** 40 semanas de Bdq, Cfz, E, Z, Lfx, suplementado con H y Pto durante las primeras 16 semanas

Los programas no tienen que usar STRs totalmente orales que se están estudiando en RCTs. A continuación se proporcionan ejemplos de esquemas que no se utilizan en RTCs pero que son buenos candidatos para su uso bajo condiciones de investigación operativa:

- Lfx-Bdq-Lzd-Cfz (un LTR totalmente oral, que se puede utilizar como un STR totalmente oral en condiciones de investigación operativa)
- Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Dlm (agrega un quinto fármaco bactericida, delamanida a una base central I potente y común de medicamentos. Una desventaja de este esquema es que tiene tres fármacos que prolongan el intervalo QT)
- Lfx-Bdq-Lzd-Dlm (similar al esquema 3 de endTB pero sin pirazinamida).

Los autores se inclinan contra los regímenes que usan más de 5 medicamentos, o si múltiples medicamentos utilizados en el esquema son comúnmente resistentes en cepas de TB-MDR (es decir, etambutol, pirazinamida e isoniacida). Los autores también recomiendan evitar los medicamentos con poca tolerancia en los STR (es decir, protionamida, cicloserina e inyectables). Los autores de esta guía recomiendan fuertemente el uso de inyectables en los STRs que tratan la TB-MDR susceptible a FQ.

#### 4.5 Escogiendo esquemas OA STR basado en las condiciones programáticas y epidemiológicas del país

Hay varios factores a considerar al decidir la composición final de un tratamiento totalmente oral STR:

- Existen amplios datos de seguridad y eficacia en las FQ. Los STR totalmente orales diseñados para tratar la TB-MDR susceptible a FQ y contienen una FQ como uno de los medicamentos principales.
- Existe una base de conocimiento en expansión sobre el uso de bedaquilina<sup>18, 19, 20, 21</sup>, en el tratamiento de la TB-MDR. El medicamento funcionó muy bien en el metanálisis de la base de datos de pacientes individuales (IPD) patrocinado por la OMS. Sin embargo, la bedaquilina no ha completado un ensayo clínico de Fase III. La bedaquilina prolonga el intervalo QT y puede elevar las enzimas hepáticas. No es obligatorio que los STR totalmente orales siempre contengan bedaquilina, pero es una opción común y puede ser la segunda mejor opción de un medicamento contra la tuberculosis de segunda línea después de las FQ.
- Linezolid funcionó muy bien en el metanálisis de IPD patrocinado por la OMS, pero tiene un perfil de seguridad deficiente. No debe usarse en programas que no puedan garantizar un monitoreo regular de recuentos sanguíneos completos, neuritis óptica y neuropatía periférica.
- Delamanida tiene un excelente perfil de seguridad, que ha sido confirmado en el estudio clínico de Fase III. Hubo también una mejor conversión de cultivos en los análisis secundarios del estudio clínico Fase III aunque no efectos significativos en los resultados finales. Error! Bookmark not defined. El estudio Fase II con Delamanida demostró un mas alto porcentaje de conversión de cultivos.<sup>15</sup> Delamanida tiene menos interacción farmacológica con medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 como CYP3A4. Delamanida no tiene interacciones farmacológicas significativas con ART. Delamanida parece útil en el tratamiento de cepas altamente resistentes<sup>22,12</sup>.
- Clofazimina no tiene abundantes datos de alta calidad sobre su eficacia y seguridad. Existe cierta resistencia cruzada observada in vitro entre clofazimina y bedaquilina; sin embargo, se desconoce la importancia clínica de esto. La clofazimina funcionó bien en el meta-análisis de la IPD patrocinada por la OMS (tabla 2a) y hay un RTC de China que mostro que su uso en LTR mejoro resultados (Tabla 2a)
- Muchas cepas de TB-MDR también pueden tener resistencia a la pirazinamida, especialmente en áreas donde hay una gran cantidad de resistencia de segunda línea (como las áreas del este de Europa o Asia Central).
- Además de la resistencia cruzada teórica con clofazimina y bedaquilina, no se conoce resistencia cruzada entre ninguno de los medicamentos utilizados en los STRs totalmente orales.

---

<sup>18</sup> Guglielmetti L, Jaspard M, Le Du D, Lachatre M, Marigot-Outtandy D, et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2017; 49(3): 1601799.

<sup>19</sup> Ndjeka N, Conradie F, Schnippel K, Hughes J, Bantubani N, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19(8): 979-985.

<sup>20</sup> Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, Conradie F, Danilovits M, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2016; 47(2):564-574.

<sup>21</sup> Udwardia ZF, Ganatra S, Mullerpattan JB. Compassionate use of bedaquiline in highly drug-resistant tuberculosis patients in Mumbai, India. *Eur Respir J* 2017; 49(3).

<sup>22</sup> Hewison C, Ferlazzo G, Avaliani Z, Hayrapetyan A, Jonckheere S, et al. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(10). doi: 10.3201/eid2310.170468.

Los siguientes son ejemplos de STRs totalmente orales que están siendo usados o planeados usar en diferentes áreas del mundo. Todos los ejemplos se basan en decisiones reales de países sobre STRs totalmente orales; sin embargo, los ejemplos se han simplificado y pueden variar del plan real en el país o pueden representar solo un pequeño proyecto piloto en el país y no el plan nacional del PNT. Por este motivo, no se menciona el nombre del país específico. Están destinados a servir como ejemplos ilustrativos generales. A menudo son posibles múltiples opciones para una situación específica; a menudo el esquema elegido se basa parcialmente en las preferencias de expertos locales

**ATENCIÓN:** LOS SIGUIENTES EJEMPLOS NO INTENTAN SUGERIR QUE TODOS LOS PAÍSES EN UN ÁREA ESPECÍFICA USAN EL MISMO STR TOTALMENTE ORAL. LOS EJEMPLOS OFRECEN UN DISEÑO POSIBLE DEL ESQUEMA PRIMARIO JUNTO CON LAS VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE ELEGIR ESE ESQUEMA. PARA CUALQUIER ÁREA GEOGRÁFICA, HAY MUCHOS ESQUEMAS ACEPTABLES TOTALMENTE ORALES MAS CORTOS QUE PROBABLEMENTE PRODUCEN BUENOS RESULTADOS

<b>EJEMPLO 1: PAIS EN AFRICA OCCIDENTAL</b>	
<b>Situación Epidemiológica</b>	En cepas de TB-MDR hay aproximadamente < 2% de resistencia a FQs, y aproximadamente 30% de resistencia a Z.
<b>Acceso a DST</b>	En el país, DST rápido de segunda línea esta en desarrollo para FQs and no esta planeado DST para Z. DST fenotipico es enviado a laboratorios de referencia supranacionales con un tiempo de respuesta de dos meses para FQs, inyectables, E, Eto y Z.
<b>Esquema primario OA</b>	<b>Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Z</b>
<b>Ventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usa todos los tres medicamentos del Grupo A y al menos un medicamento del Grupo B.</li> <li>• Costo moderado para los medicamentos en el esquema.</li> <li>• Z es efectivo en 70% de pacientes y puede ser retirado a los 2 meses si se documenta resistencia.</li> <li>• Es un esquema que esta siendo usado en RCT (Estudio Clinico endTB).</li> </ul>
<b>Desventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incluye dos medicamentos que prolongan moderadamente el intervalo QT (Bdq y Cfz); sin embargo , ambos medicamentos son recomendados por la OMS para ser usados juntos como una opción para LTR .</li> <li>• Pueden tener interacción farmacológica con algunos esquemas OA.</li> </ul>

### EJEMPLO 2: PAIS EN EL SUR DE AFRICA

<b>Situación Epidemiológica</b>	En cepas de TB-MDR hay aproximadamente < 5% r de resistencia a FQs, y aproximadamente 60% de resistencia a Z. 80% de prevalencia de VIH en pacientes con TB.
<b>Acceso a DST</b>	En el país DST rápido de segunda línea está disponible para FQs y DST no está planeado para Z. DST Fenotípico de segunda línea está disponible para FQs.
<b>Esquema primario OA</b>	<b>Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Dlm</b>
<b>Ventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usa todos los tres medicamentos del Grupo A y al menos uno del Grupo B</li> <li>• Z es evitado debido a que tiene más del 50% de resistencia</li> <li>• Debido a que el esquema tiene cinco medicamentos probablemente efectivos si desarrolla intolerabilidad a uno de los medicamentos, el medicamento puede usualmente retirarse sin necesidad de ser sustituido en la mayoría de las circunstancias</li> </ul>
<b>Desventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El régimen no se está siendo utilizado en un RCT registrado.</li> <li>• Tiene dos medicamentos que producen prolongación moderada del intervalo QT (Bdq y Cfz) y un medicamento que produce una prolongación leve del intervalo QT (Dlm).</li> <li>• Puede tener interacciones farmacológicas con algunos esquemas OA</li> </ul>

### EJEMPLO 3: PAIS EN EUROPA DEL ESTE O ASIA CENTRAL

<b>Situación Epidemiológica</b>	En cepas de TB-MDR en el país hay aproximadamente <u>10%</u> de resistencia a FQs, y aproximadamente <u>60%</u> de resistencia a Z.
<b>Access a DST</b>	En el país, DST rápido está disponible para FQs y en cultivo líquido para FQs y Z.
<b>Esquema Primario OA</b>	<b>Lfx-Bdq-Lzd-Dlm-Z</b> (Z continuara ya sea susceptible o resistente).
<b>Ventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usa todos los tres medicamentos del Grupo A.</li> <li>• Tiene solo un medicamento que produce prolongación moderada del intervalo QT</li> <li>• Es un esquema que está siendo usado en un RCT (Estudio Clínico endTB).</li> </ul>
<b>Desventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No usa ninguno de los medicamentos del Grupo B (Esto debido a la preferencia de algunos expertos en TB para usar Dlm sobre Cfz o Cs).</li> <li>• Usa Z que es probablemente inefectivo frente a la mayoría de las cepas de TB-MDR circulantes en el área.</li> <li>• Puede tener interacciones farmacológicas con algunos esquemas OA.</li> </ul>

#### EJEMPLO 4: PAIS EN EUROPA DEL ESTE O ASIA CENTRAL

<b>Situación Epidemiológica</b>	En el país las cepas de TB-MDR tienen aproximadamente <u>20%</u> de resistencia a FQs, y aproximadamente <u>80%</u> de resistencia a Z.
<b>Acceso a DST</b>	En el país el DST rápido está disponible para FQs y en cultivo líquido para FQs y Z.
<b>Esquema primario OA</b>	<b>Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs</b>
<b>Ventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usa todos los tres medicamentos del Grupo A y ambos medicamentos del Grupo B</li> <li>• NO usa Z, el cual es resistente a la mayoría de cepas de TB-MDR que circulan en el área</li> </ul>
<b>Desventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No usa medicamentos de ningún RCT</li> <li>• Usa Cs la cual tiene un perfil de efectos secundarios pobre y puede tener toxicidades superpuestas con Lzd</li> <li>• Puede tener interacciones farmacológicas con algunos esquemas OA</li> </ul>

#### EJEMPLO 5: PAIS EN EL SUR DE ASIA

<b>Situación Epidemiológica</b>	En cepas de TB-MDR/RR hay aproximadamente 30-49% de resistencia a Z. Resistencia a FQs en cepas de TB-MDR es 30 a 50% (mayoría de la resistencia a FQ en el área es resistencia de bajo nivel a FQ).
<b>Acceso a DST</b>	En el país DST rápido está disponible para FQs y en cultivo líquido para FQs, iinyectables, Eto, E, y Z.
<b>Esquema Primario OA</b>	<b>Opción 1: Lfx-Bdq-Lzd-Cfz</b> <b>Opción 2: Lfx (o dosis altas de Mfx)-Bdq-Lzd-Dlm-Z</b>
<b>Ventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambas opciones incluyen todos los tres medicamentos del Grupo A.</li> <li>• Opción 1 permite un esquema de 4 medicamentos en TB-MDR susceptible a FQ y evita usar Z debido a que muchas áreas tienen alta prevalencia de resistencia a Z.</li> <li>• Opción 2 permite emplear altas dosis de Mfx en pacientes con cepas que tienen bajo nivel de resistencia a FQ. Este esquema usa Dlm (menos prolongación QT) en lugar de Cfz. Nota, Z es efectivo solamente en 50-70% de pacientes y puede ser retirada al mes 2si se documenta resistencia. (Opción 2 usa Lfx, en lugar de dosis altas de Mfx, en casos susceptibles a FQ, mientras sirve como una segunda opción</li> </ul>
<b>Desventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opción 1 tiene dos medicamentos que producen prolongación moderada QT (Bdq y Cfz), sin embargo, esta combinación es aceptable por la OMS.</li> <li>• Opción 2 tiene dos medicamentos que producen prolongación moderada QT (Bdq y dosis alta de Mfx), hay experiencia limitada con esta combinación.</li> <li>• Ambas opciones pueden producir interacciones farmacológicas con algunos esquemas OA</li> </ul>

## 4.6 Consideraciones prácticas y consejos para usar esquemas OA

El esquema de tratamiento OA no es esquema único para todos, a menudo el esquema debe ajustarse porque el paciente está infectado con una cepa que es resistente a uno de los medicamentos o el paciente no puede tolerar uno de los medicamentos del esquema. Los siguientes son algunos consejos prácticos y perlas para usar esquemas OA.

- **¿Qué hacer si el paciente tiene toxicidad significativa para un medicamento en el esquema?**
  - Si se desarrolla toxicidad significativa al principio del esquema, antes de que uno pueda determinar si el paciente se ha convertido, generalmente se recomienda reemplazar el medicamento.
  - Para los pacientes con enfermedad mínima a moderada en la radiografía de tórax y que lo están haciendo bien clínicamente, si se desarrolla toxicidad significativa después de que el esputo del paciente ha convertido el cultivo, el medicamento puede ser detenido y no reemplazado. Para pacientes con enfermedad grave los autores de esta guía recomiendan reemplazar el medicamento incluso si el paciente se ha convertido.
  - Si se desarrolla toxicidad significativa y el esquema de tratamiento está fallando o se sospecha que falla, entonces reinicie un nuevo esquema (y nunca agregue un solo medicamento a un esquema que esta fallando).

- **¿Puede un paciente con anemia de moderada a grave antes del inicio del tratamiento recibir un esquema que contiene linezolid?**

En la mayoría de los casos, el paciente puede recibir linezolid al inicio del tratamiento si se le controla estrechamente con recuentos sanguíneos completos semanales para cualquier empeoramiento de la anemia u otros efectos de linezolid en la sangre (disminución de las plaquetas o glóbulos blancos). A pesar de sus efectos hematológicos, linezolid parece no tener un mayor riesgo de efectos adversos hematológicos en pacientes con anomalías hematológicas preexistentes. Se debe determinar y tratar la causa subyacente de la anemia. A menudo, los pacientes con tuberculosis pueden tener una anemia de bajo grado de enfermedad crónica que responderá al tratamiento de la tuberculosis y a una buena nutrición. Si la <sup>23</sup>hemoglobina cae significativamente mientras está en linezolid en un paciente con anemia basal (o caen a un nivel de anemia grave), linezolid debe ser detenido y manejado de inmediato según la tabla 17. Mientras que la piridoxina (vitamina B6) no parece prevenir la neuropatía asociada con linezolid, puede ser útil en la prevención de la anemia inducida por linezolid, Aunque la evidencia es limitada y el efecto pequeño. Vitamina B6 es un suplemento de bajo costo con pocos efectos adversos; una dosis de 50 mg por día para <sup>24</sup>un adulto se puede administrar con linezolid.

- **¿Qué se puede hacer si el paciente tiene una contraindicación a un medicamento en el esquema OA primario que se está utilizando en el país?**

En la mayoría de los casos donde un paciente no puede tomar un medicamento debido a la contraindicación, el medicamento puede ser sustituido por otro medicamento eficaz. Por ejemplo, en un paciente con neuropatía periférica grave donde 9 meses de Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Z es el esquema OA principal que se utiliza, los programas todavía pueden ofrecer al paciente

---

<sup>23</sup> Ager S, Gould K. Actualización clínica en linezolid en el tratamiento de infecciones bacterianas Gram-positivas. *Infectar la resistencia a las drogas*. 2012; 5: 87–102

<sup>24</sup> Deng J, Su LX, Liang ZX, Liang LL, Yan P, Jia YH, Zhang XG, Feng D, Xie LX. Efectos de la terapia con vitamina b6 para pacientes con sepsis con citopenias asociadas a el linezolid: un estudio retrospectivo. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2013 Jun;74:26-32

un esquema OA reemplazando linezolid por delamanida (9 meses de Lfx-Bdq-Dlm-Cfz-Z). Debido a que este esquema ahora utiliza tres medicamentos que potencialmente pueden prolongar el intervalo QT puede ser necesario un monitoreo QT más frecuente durante los primeros 2 meses (por ejemplo, cada 2 semanas) hasta que se documente que el esquema es bien tolerado.

- **¿Cuándo considerar que el n esquema OA o es eficaz y debe cambiarse?**

Entre los posibles indicios de que el esquema no es eficaz se incluyen:

- Falta de conversión de cultivo: los pacientes deben ser monitoreados con cultivos mensuales para monitorear la respuesta al tratamiento. Si los resultados del cultivo no van de positivo a negativo para el mes 4 de tratamiento esto puede indicar que el tratamiento no es eficaz y debe considerarse la interrupción del tratamiento y comenzar un nuevo ETML, especialmente si el paciente no está mejorando clínicamente. Si el paciente está funcionando clínicamente bien, el esquema OA puede continuar y monitorearse de cerca, incluyendo ver si la conversión del cultivo ocurre al mes 5 o 6. En general, pacientes con cultivo todavía positivo son considerados que han fallado al esquema OA.
- Falta de respuesta clínica al tratamiento: dado el retraso en la recepción de los resultados del cultivo (especialmente en contextos en los que el transporte de muestras para cultivos retrasa el tiempo de respuesta de los resultados), los médicos pueden hacer un juicio de que un esquema no es eficaz basado en criterios clínicos y microscopía de la muestra. Por ejemplo, el empeoramiento de los síntomas, continua pérdida de peso, el aumento de la tos y la fiebre, la falta de conversión de la microscopía de esputo o el empeoramiento de la radiografía de tórax indican posible fallo del tratamiento. No todos necesitan estar presentes y el fracaso clínico es una decisión de juicio. Antes de que un esquema sea declarado un fracaso, se debe verificar la adherencia y tolerancia al tratamiento, así como la verificación de que otras comorbilidades están bien tratadas, y que no hay otra enfermedad no reconocida que esté imitando el fracaso.
- Retraso en el conocimiento de un criterio de exclusión: Si se determina que un paciente tiene uno de los criterios de exclusión después de iniciar el , entonces al paciente se le esquema OA debe detener el esquema e iniciar un ETML individualizado. Por ejemplo, LPA no es una prueba perfecta y se puede obtener una falsa negativa de susceptible a FQ y la prueba fenotípica que demuestra resistencia a FQ. Otros criterios de exclusión inicial pueden ocurrir durante el tratamiento y en algunos casos se puede tomar una decisión caso por caso para continuar el tratamiento corto oral a pesar de los criterios de exclusión, teniendo en cuenta la duración del tratamiento que el paciente ya ha tenido , la respuesta al tratamiento y el riesgo del esquema OA en este paciente.

- **¿Qué esquema se debe utilizar cuando falla un esquema OA?**

En pacientes en los que el esquema OA falla o el paciente tiene tuberculosis recurrente, se debe iniciar un ETML individualizado basado en los principios descritos en el Apéndice 2



#### 4.7 Dosificación en adultos de los medicamentos para la tuberculosis utilizados en esquemas OA

Esta guía utiliza un conjunto limitado de medicamentos para componer esquema OA. La dosificación se basa en el peso, la Tabla 7 describe la dosificación de adultos mayores que 14 años.

**Tabla 7 Dosificación de los medicamentos para la tuberculosis utilizados en las STR orales para pacientes mayores de 14 años**

Medicamento	Grupo de Peso	
	30-45 kg	Mayor a 45 kg
Levofloxacin (250 mg o 500 mg Tabletas)	750 mg	1000 mg
Moxifloxacin (400 mg Tabletas)	600 mg	800 mg
Bedaquilina (100 mg Tabletas)	400 mg una vez al día por las 2 primeras semanas luego 200 mg tres veces por semana después de eso	
Linezolid (600 mg Tabletas)	600 mg una vez al día hasta el mes 4 de terapia (luego 300 mg una vez al día o 600 mg intermitentemente cada dos días durante 5 meses)	
Clofazimina	100 mg una vez al día	
Delamanida (50 mg Tabletas)	100 mg dos veces al día (200 mg dosis diaria total)	
Pirazinamida (400 mg Tabletas)	30 ta 35 kg: 1200 mg 36 a 45 kg: 1600 mg	46 a 70 kg: 1600 mg > 70 kg: 2000 mg

#### 4.8 Niños

Los niños, definidos como individuos de 0 a 18 años de edad, son un grupo ideal para priorizar cuando implementar esquemas mas cortos totalmente orales por varias razones. En primer lugar, la OMS ha recomendado que los niños con formas no graves de TB-RR sean tratados con esquemas OA desde 2016, y en las guías actualizadas de 2018, subrayan que es particularmente deseable evitar un esquemas que contenga inyectables en los niños. seis años y sobre delamanida para niños de tres años o más, y la OMS ha recomendado estos nuevos medicamentos para los niños en estos rangos de edad. Es probable que a principios de 2020 estén disponibles datos sobre la dosificación y la seguridad de estos nuevos medicamentos en niños de todas las edades para guiar el uso óptimo en niños. En tercer lugar, los grupos de expertos han publicado una declaración consensuada apoyando el uso de todos los regímenes orales en los niños, dado que los riesgos asociados con el uso inyectable, en particular la pérdida auditiva, tienen un impacto más profundo en los niños que los adultos y superan los beneficios en la población pediátrica. Por último, a diferencia de los ensayos clínicos aleatorizados en los que los niños podrían ser excluidos por razones de seguridad, la investigación operativa debe defender los principios de equidad. Los niños deben ser incluidos en los protocolos de investigación operacional a menos que haya una razón convincente para su exclusión, y la investigación operativa

es a menudo la manera ideal de recopilar datos sistemáticos sobre resultados programáticos en poblaciones pediátricas.<sup>2526</sup>

En general, los principios del diseño/selección del esquema en los niños deben seguir los mismos principios que se describen para los adultos, con algunas excepciones clave que se definen a continuación:

- Se han revisado los datos de dosificación y seguridad de la bedaquilina en niños a partir de 6 años y la OMS recomienda que la bedaquilina se pueda utilizar en niños con TB-RR a partir de 6 años. Por lo tanto, los esquemas que contienen bedaquilina deben utilizarse en esta población.
- Se han revisado los datos de dosificación y seguridad sobre delamanida en niños de 3 años o más, y la OMS recomienda que delamanida se pueda utilizar en niños con TB-RR a partir de 3 años. Por lo tanto, los esquemas que contienen delamanida deben utilizarse en esta población y delamanida es el medicamento novedoso preferido para los niños entre las edades de 3 y 6 años.
- Se ha establecido la dosificación y seguridad de Linezolid en niños de todas las edades. Los niños pequeños en linezolid necesitarán un monitoreo especial para la neuropatía y la neuritis óptica asociada con este medicamento, incluyendo pruebas de monofilamento para la neuropatía periférica y el seguimiento de objetos para la agudeza visual.
- Dosis y seguridad de clofazimina se ha establecido en niños de todas las edades. La disponibilidad de tabletas de clofazimina debe hacer la dosificación pediátrica de este medicamento más sencilla en comparación con el uso de las cápsulas de gel.
- En el caso de los niños menores de 3 años, se están evaluando los datos sobre la dosificación de bedaquilina y delamanida, que se prevén para 2020. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la bedaquilina y/o delamanida podrían utilizarse con dosis extrapoladas de la población adulta. La bedaquilina se puede triturar y mezclar con líquido y esto no afecta a la biodisponibilidad del medicamento. Delamanida también se puede triturar y mezclar con líquido, aunque esto probablemente reduce la biodisponibilidad en un 85%. Una formulación pediátrica de delamanida está disponible a través de uso compasivo de la empresa, y la asistencia para acceder a este agente se puede solicitar al Proyecto Centinela sobre tuberculosis pediátrica resistente a los medicamentos ([tbsentinelproject@gmail.com](mailto:tbsentinelproject@gmail.com)). Los agentes alternativos para usar en regímenes totalmente orales para niños menores de 3 años podrían incluir PAS o etionamida.
- Los niños con TB-RR diagnosticados clínicamente que no tengan confirmación bacteriológica deben ser tratados en base a los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos de sus contactos conocidos.
- Los niños con TB-RR del SNC o TB-RR osteoarticular deben ser tratados con un mínimo de 12 meses de tratamiento.
- La OMS ha definido la enfermedad grave por la presencia de caries o enfermedad bilateral en la radiografía de tórax o formas extrapulmonares de enfermedad distintas de la linfadenopatía (nodos periféricos o masa sin compresión). En los niños también se puede considerar la aparición de desnutrición avanzada (definida por síndrome o por métricas) o inmunosupresión avanzada o bacteriología positiva de la tuberculosis (frotis, Xpert MTB/RIF, cultivo) la gravedad de la enfermedad.

---

<sup>25</sup> Seddon JA, Schaaf HS, Marais BJ, McKenna L, Garcia-Prats AJ, Hesselning AC, Hughes J, Howell P, Detjen A, Amanullah F, Singh U, Master I, Perez-Velez CM, Misra N, Becerra MC, Furin JJ. Es hora de actuar sobre regímenes inyectables para niños con tuberculosis multirresistente. 2018 09; 6(9):662-664.

<sup>26</sup> Hacia la inclusión temprana de niños en ensayos con drogas de tuberculosis: una declaración consensuada. Lancet Infect Dis. 2015 Jun;15(6):711-20.

En la Cuarta Edición de la Guía de Campo sobre el Manejo de la Tuberculosis Mult-Resistente a los Multidroga s en Niños del Proyecto Sentinel ( [http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated\\_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf](http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf)) se pueden encontrar orientaciones clínicas detalladas sobre el manejo de niños con TB-RR ([http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated\\_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf](http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf)). En el Apendice 1 **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** En el Proyecto Sentinel sobre Tuberculosis Pediátrica Resistente a los Medicamentos (contacto mail to : [tbsentinelproject@gmail.com](mailto:tbsentinelproject@gmail.com)) puede obtener asesoramiento sobre el tratamiento de niños con esquemas OA cortos.

## 4.9 Embarazo o Lactancia

### *Embarazo*

Existen datos limitados sobre el manejo óptimo de la TB-RR en el embarazo, con menos de 100 casos reportados en la literatura. Está bien establecido, sin embargo, que los agentes inyectables causan toxicidad del oído fetal y por esta razón, los agentes inyectables no deben utilizarse durante el embarazo. Debido a esto, todas las mujeres embarazadas deben ser tratadas con esquemas OA, y por lo tanto son una población ideal para incluir en la investigación observacional sobre regímenes acortados totalmente orales. Si bien puede ser común excluir a las mujeres embarazadas de las primeras etapas de los ensayos clínicos, los mismos principios de equidad descritos para los niños también se aplican a esta población. Por lo tanto, deben incluirse en los protocolos de investigación operacional a menos que haya una razón convincente para su exclusión, y la investigación operativa es a menudo la manera ideal de recopilar datos sistemáticos sobre los resultados programáticos en mujeres que quedan embarazadas mientras están con TB-RR o que son diagnosticados con TB-RR durante sus embarazos.<sup>27</sup>

En los pacientes con TB-MDR que están embarazadas, el objetivo principal es diseñar un esquema que sea eficaz y que sea probable curar a la madre. El mayor riesgo para la madre y el feto es la de la TB-MDR mal tratada. Por esta razón, los medicamentos que se han asociado con la disminución de la mortalidad (es decir, bedaquilina, linezolid, y la tercera-generación de fluoroquinolonas) y mejores resultados (es decir, clofazimina, cicloserina) deben priorizarse en el tratamiento de las mujeres embarazadas.

El uso de un esquema de tratamiento específico en una mujer embarazada debe incluir una discusión cuidadosa de los riesgos y beneficios para la mujer y su hijo por nacer. Dado que la mayoría de los medicamentos de segunda línea no se han utilizado o evaluado sistemáticamente en mujeres embarazadas, los estudios en animales se utilizan a menudo como representativos para el diseño del esquema de tratamiento. Si bien los medicamentos con riesgos teratogénicos identificados pueden no ser opciones primarias, el impacto teratogénico potencial de estos medicamentos debe considerarse en perspectiva de los riesgos para la madre/bebé/familia/comunidad de no tratar a la madre con un esquema adecuado.

En la siguiente tabla se resumen las limitadas evidencia sobre la seguridad de los medicamentos contra la tuberculosis utilizados en esquemas OA en mujeres embarazadas y mujeres lactantes.

---

<sup>27</sup> Toward Earlier Inclusion of Pregnant and Postpartum Women in Tuberculosis Drug Trials: Consensus Statements From an International Expert Panel (Hacia la inclusión anterior de mujeres embarazadas y posparto en pruebas de drogas de tuberculosis: declaraciones de consenso de un panel de expertos internacionales). Clin Infect Dis. 2016 Mar 15;62(6):761-769.

**Tabla 8 Tratamiento de mujeres embarazadas o lactantes con medicamentos nuevos o reutilizados**

Medicamentos	Resumen
Lfx o Mfx	Utilícelo con precaución. No se han observado efectos teratogénicos en seres humanos cuando se utiliza durante períodos cortos de tiempo (dos a cuatro semanas). El uso a largo plazo en pacientes embarazadas es limitado, pero dada la actividad bactericida, los beneficios a menudo superan los riesgos.
Bdq	<p>Los estudios en animales no han revelado ninguna evidencia de daño al feto o cualquier efecto sobre la fertilidad en las hembras; algunos machos tratados con altas dosis no produjeron descendencia. No hay datos controlados en el embarazo humano.<sup>28</sup></p> <p>Los datos farmacocinéticos en ratas tratadas con dosis 1-2 veces la dosis clínica humana han demostrado concentraciones de Bdq de 6 a 12 veces más altas en leche que las concentraciones máximas observadas en plasma materno..</p>
Dlm	<p>En estudios de reproducción de conejos, se observó toxicidad embrio-fetal en dosis tóxicas maternas. Evitar en el embarazo; sin embargo, los beneficios en pacientes sin otras opciones pueden superar los riesgos.</p> <p>Los datos farmacocinéticos en animales han mostrado la excreción de Dlm/metabolitos en la leche materna. En ratas lactantes, la C<sub>max</sub> para Dlm en la leche materna fue 4 veces mayor que la de la sangre.</p>
Lzd	Los estudios en animales no han revelado evidencia de teratogenicidad, pero se observó toxicidad embrio-fetal a dosis maternotóxicas. Se observó transferencia placentaria de este medicamento y/o sus metabolitos en ratas. No hay datos controlados en el embarazo humano.
Cfz	<p>No hay estudios de uso de Cfz en mujeres embarazadas. Pocos casos de uso de Cfz durante el embarazo se han reportado en la literatura.</p> <p>Se realizaron estudios de toxicidad embrio-fetal en ratas, conejos y ratones. En ratones, la embriotoxicidad inducida y fetotoxicidad por Cfz fueron evidentes.</p> <p>.</p>
Z	La experiencia en pacientes embarazadas sugiere seguridad; sin embargo, hay menos datos que otros medicamentos antituberculosos de primera línea. La OMS recomienda su uso rutinario..

<sup>28</sup> Bedaquiline and linezolid for extensive drug-resistant tuberculosis in pregnant woman. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(10). doi: 10.3201/eid2310.161398.

## *Lactancia*

Por diversas razones, la lactancia materna sigue siendo la estrategia ideal para las mujeres y sus bebés. Esto también es cierto para las mujeres con TB-RR en tratamiento. Poco se sabe sobre la seguridad de la mayoría de los medicamentos de segunda línea durante la lactancia, aunque las dosis de medicamentos que se pueden transmitir en la leche materna suelen ser bastante bajas. Se deben seguir las medidas adecuadas de control de infecciones durante la lactancia.

### 4.10 TB Extrapulmonar

La experiencia en el uso de la bedaquilina y la delamanida en la tuberculosis extrapulmonar es limitada. Se cree que ambos medicamentos tienen una penetración deficiente del sistema nervioso central (SNC). Muchos esquemas OA dependen en gran medida de la bedaquilina o delamanida y no se sabe si ciertos tipos de tuberculosis extrapulmonar, como la osteomielitis por tuberculosis o la meningitis por tuberculosis, pueden tratarse con duración más corta del tratamiento. Por lo tanto, los regímenes para la tuberculosis extrapulmonar a menudo se individualizan en función del tipo de tuberculosis extrapulmonar. La mayoría de las formas de tuberculosis extrapulmonar, como TB de los ganglios linfáticos y derrame plural, puede probable ser tratados con esquemas OA bajo condiciones de investigación operativa. La osteomielitis por tuberculosis o la meningitis por tuberculosis deben tratarse durante al menos 12 meses en condiciones de investigación operativa o mediante una ETML completa (18-20 meses). **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** describe los medicamentos comúnmente utilizados en todos los esquemas OA y la base de conocimiento de su uso en la tuberculosis extrapulmonar.

**Tabla 9 TB extrapulmonar y los medicamentos comúnmente utilizados en la esquemas OA**

Drogas	Comentarios
Lfx o Mfx	La penetración de las FQ en el SNC sólo ocurre en presencia de inflamación meningeal. Mfx se cree que tiene una mejor penetración basada en estudios con animales.
Bdq	Experiencia muy limitada con Bdq en meningitis por tuberculosis o osteomielitis por tuberculosis. Un paciente con meningitis tenía niveles indetectables de Bdq en el CSF. El medicamento está unido a proteínas y es probable que tenga baja penetración en el CSF. <sup>29</sup> No ha sido adecuadamente estudiado si Bdq tiene penetración significativa en meninges inflamada como hacen muchos medicamentos..
Dlm	Experiencia muy limitada con Dlm en meningitis por tuberculosis o osteomielitis por tuberculosis. El medicamento está unido a proteínas y es probable que tenga baja penetración en el CSF. No se ha estudiado adecuadamente si Dlm tiene una penetración significativa en meninges inflamadas como lo hacen muchos medicamentos.
Lzd	Excelente penetración ósea y de tejido blando; comúnmente utilizado para la osteomielitis debido a bacterias gram-positivas. Buena penetración del SNC. <sup>30</sup>
Cfz	Cfz se ha utilizado ampliamente para tratar lesiones de lepra en el tejido blando, aunque no está claro si esto significa que la penetración ósea y de tejidos blandos es adecuada..
Z	Z tiene buena penetración en hueso, tejidos blandos y SNC..

<sup>29</sup> Cintintintura de la bedaquilina en el líquido cefalorraquídeo y suero en la meningitis tuberculosa multirresistente. *Clin Inf Dis* 2016; 62(4): 523-4.

<sup>30</sup> Tsona A, Metallidis S, Foroglou N, Selviaridis P, Chrysanthidis T, Lazaraki G, Papaioannou M, Nikolaidis J, Nikolaidis P. Penetración linezolid en el líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral. *J Chemother*. 2010 Feb;22(1):17-9.

#### 4.11 Co-morbilidades (VIH, enfermedad renal crónica e insuficiencia ,hepatitis C))

**Tabla 10 Poblaciones especiales**

Situación	Recomendaciones
VIH	<ul style="list-style-type: none"><li>• La terapia antirretroviral (TAR) debe administrarse a cualquier paciente con TB-MDR coinfectada por el VIH sin demora.</li><li>• El TAR se puede iniciar tan pronto como se tolera el tratamiento con TB-MDR, por lo general dentro de unos pocos días. El riesgo de síndrome de reconstitución inmune puede mitigarse mediante el diseño de un esquema adecuado de TB-MDR.</li><li>• Bdq tiene interacciones importantes con ART que afectarán a la elección de ART (ver sección 3.3.2).</li></ul>
Insuficiencia renal crónica	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bdq y Dlm no se excretan renalmente y no es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal leve/moderada. No hay datos sobre el uso de ninguno de estos medicamentos en pacientes con insuficiencia renal grave.</li><li>• No es necesario ajustar la dosis de Lzd en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, se acumulan los dos metabolitos primarios de Lzd en pacientes con insuficiencia renal y se desconoce la importancia clínica de esto.</li><li>• No es necesario ajustar la dosis de Cfz en pacientes con insuficiencia renal</li></ul>
Hepatitis C	<ul style="list-style-type: none"><li>• La TB-MDR está fuertemente correlacionada con la infección por hepatitis C en muchos países.</li><li>• La hepatitis C activa es un factor de riesgo para falla del tratamiento de TB-MDR.</li><li>• Los antivirales de acción directa (DAA) son bien tolerados cuando se administran con tratamiento para TB-MDR, aunque la experiencia es limitada.</li></ul>
Diabetes	<ul style="list-style-type: none"><li>• La diabetes es un factor de riesgo de enfermedad renal, neuropatía periférica y enfermedad ocular.</li><li>• La monitorización estrecha de la neuropatía periférica está justificada en pacientes diabéticos en Lzd con un umbral bajo para reducir la dosis o detener el medicamento si la neuropatía periférica se desarrolla o exacerba durante el tratamiento.</li><li>• El tratamiento de la diabetes con normalización de la HgA1C debe ocurrir simultáneamente con el tratamiento con TB-MDR.</li></ul>

## 4.12 Definiciones: conversión de cultivos, definiciones de resultados de tratamiento y recurrencia

La conversión y la reversión de la referencia al cultivo se definen de la siguiente manera:

### **Conversión** (a negativo)

Se considera que el cultivo se ha convertido a negativo cuando se encuentran negativos dos cultivos consecutivos tomados con al menos 15 días de diferencia. En tal caso, la fecha de recolección del espécimen del primer cultivo negativo se utiliza como fecha de conversión.

### **Reversión** (positiva)

Se considera que el cultivo ha vuelto a ser positivo cuando después de una conversión inicial, se encuentran positivos dos cultivos consecutivos tomados con al menos 30 días de diferencia.

Los resultados se basan en Definiciones e Informes marco *para la tuberculosis (revisión de 2013)* publicado por la OMS en 2013. El resultado se asigna sobre el principio de "primer resultado cumplido" y no se revisa durante el período de seguimiento.

### **Resultados del tratamiento:**

#### **Curado**

Tratamiento completado sin evidencia de fracaso Y tres o más cultivos consecutivos tomados con al menos 30 días de diferencia al final del tratamiento.

#### **Tratamiento completado**

El tratamiento completado sin evidencia de fracaso PERO no hay registro de que tres o más cultivos consecutivos tomados con al menos 30 días de diferencia son negativos al final del tratamiento.

#### **Error en el tratamiento**

El tratamiento terminó o la necesidad de un cambio permanente de  $\geq 2$  medicamentos anti TB debido a:

falta de conversión.

reversión bacteriológica después de la conversión a negativo.

evidencia de resistencia adquirida a los medicamentos en el esquema de tratamiento más corto.

reacción adversa a los medicamentos.

#### **Murió**

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

#### **Pérdida de seguimiento**

Un paciente cuyo tratamiento se interrumpió durante 2 meses consecutivos o más.

#### **No evaluado**

Un paciente para quien no se asigna ningún resultado del tratamiento. (Esto incluye los casos "transferidos" a otra unidad de tratamiento y cuyo resultado de tratamiento se desconoce, o donde el esquema más corto no estaba disponible)



**Retirado**

Un paciente es retirado del esquema OA por cualquier motivo que no sea el fracaso del tratamiento (por ejemplo, se descubrió un criterio de exclusión después del inicio del esquema, retiró el consentimiento informado el paciente o por otras razones) y se remite al programa DE PNTB para atención rutinaria. (Esta definición de resultados no forma parte de las definiciones programáticas estándar de la OMS).

**El éxito del tratamiento** se define como la suma de curado y tratamiento completado.

**TB recurrente**

Definido como tener (1) o (2) después de la curación o finalización del tratamiento:

1. Cultivos positivos (tomados en días diferentes), independientemente de la presencia de signos y síntomas clínicos de tuberculosis.
2. Un cultivo positivo con signos y síntomas clínicos o deterioro radiográfico (un frotis o cultivo positivo aislado sin deterioro clínico o radiográfico después de la finalización del tratamiento proporciona evidencia insuficiente para definir la tuberculosis recurrente).

Si se dispone de genotipado, la tuberculosis recurrente puede clasificarse como recaída, reinfección o indeterminada como se define a continuación:

- **Recaída:** los aislados del episodio recurrente comparten el mismo patrón de genotipo con aislados del primer episodio de TB-MDR.
- **Reinfección:** los aislados del episodio recurrente y los aislados del primer episodio de TB-MDR tienen diferentes patrones de genotipos.

**Indeterminado:** no hay información suficiente para determinar si el episodio recurrente se debe a una recaída o reinfección.

## **Educación sobre el tratamiento y consentimiento del paciente**

### **4.13 Material de educación sobre el tratamiento**

Se deben proporcionar materiales de educación para el paciente a todos los pacientes sometidos a tratamiento de TB-MDR. A menudo el mismo material utilizado por el NTP se puede utilizar con pequeñas modificaciones para educar al paciente sobre la duración más corta del régimen y la naturaleza novedosa del mismo. En el kit de herramientas de endTB se proporcionan ejemplos de materiales de educación para pacientes sobre la implementación del régimen más corto totalmente oral bajo investigación operacional.<sup>4</sup>

### **4.14 Consentimiento del paciente**

Los formularios de consentimiento del paciente deben formar parte del protocolo de estudio aprobado por un comité de ética, el ministerio de salud o ambos. Para todos los pacientes que inician esquema OA, se debe obtener el consentimiento por escrito. El proceso de consentimiento garantizará que el paciente:

- Reconoce la naturaleza novedosa de los esquemas OA;
- Entiende la razón(es) por la que se propone el esquemas OA totalmente oral como una opción para el tratamiento de la TB-MDR;
- Reconoce los posibles beneficios y posibles daños, incluida la incertidumbre que rodea a los resultados.

En el kit de herramientas de endTB se proporcionan ejemplos de consentimiento informado sobre la aplicación del régimen más corto totalmente oral en investigación operativa. 4

Además, se requiere el consentimiento del representante legal para que cumplan con la definición de menor o "incapacitado" por la legislación nacional.

Todos los pacientes deben tener la opción de retirar el consentimiento en cualquier momento. El protocolo de estudio debe describir lo que sucede con los pacientes que retiran su consentimiento. En la mayoría de los programas se transfieren al esquema oral más largo utilizado en el programa nacional. Dependiendo del tiempo de tratamiento con el esquema OA y el estado clínico en el momento de la retirada, se puede iniciar un nuevo esquema o el tiempo en el esquema OA se puede contar para un esquema de tratamiento oral más largo .

## **5 Cronograma de monitoreo**

### **5.1 Cronograma de monitoreo para el seguimiento del paciente**

Los pacientes deben tener El paciente debe someterse a una evaluación inicial y un seguimiento adecuados durante y después del tratamiento, incluida la evaluación clínica, las pruebas bacteriológicas y de laboratorio como se describe

Observaciones adicionales:

- El seguimiento de pruebas de laboratorio y de ECG debe continuar a intervalos mensuales durante toda la duración del tratamiento con bedaquilina y/o delamanida (por ejemplo, durante más de 6 meses en caso de prolongación del tratamiento más allá de las 24 semanas)
- Se justifica el criterio clínico; esta guía aconseja errar por el lado de precaución, con un monitoreo más frecuente en pacientes frágiles o pacientes con comorbilidades.

- En caso de alteraciones de electrolitos o anomalías en ECG, se debe realizar monitoreo más frecuente como se describe en el capítulo sobre el manejo clínico de los eventos adversos de interés (Sección 7.3.7).
- La monitorización con audiometría no necesita realizarse en pacientes con RTS totalmente orales. La monitorización con audiometría no necesita realizarse en pacientes con esquemas OA.
- Las pruebas de urea, creatinina y electrolitos deben realizarse al inicio del estudio y luego repetirse si está clínicamente indicadas. No es necesario realizar un seguimiento de rutina de la urea, la creatinina y los electrolitos.

**Tabla 11 Cronograma de monitoreo**

	Examen inicial	Sem 2	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Hasta el final del tratamiento	Fin de tratamiento	3 meses después de fin del tratamiento	6 meses después de fin del tratamiento	9 meses después de fin del tratamiento	12 meses después de fin del tratamiento
<b>Evaluación clínica</b>														
Signos vitales	X		X	X	X	X	X	X	Mensualmente	X	X	X	X	X
Breve examen de neuropatía periférica	X		X	X	X	X	X	X	Mensualmente	X				X
Examen de agudeza visual y daltonismo	X		X	X	X	X	X	X	Mensualmente	X				X
Evaluación después de fin de tratamiento										X	X	X	X	X
Evaluación y seguimiento de eventos adversos.	X	X	X	X	X	X	X	X	En cada visita programada / no programada	X	X	X	X	X
Peso	X	X	X	X	X	X	X	X	Mensualmente	X	X	X	X	X
<b>Pruebas bacteriológicas</b>														
Frotis	X		X	X	X	X	X	X	Mensualmente	X		X		X
Cultivo	X		X	X	X	X	X	X	Mensualmente	X		X		X
Congelar el cultivo inicial (si es posible)	X													
Xpert MTB/RIF	X													
GenoType MTBDRsl de Hain (algunos centros)	X			Si el frotis o cultivo dio positivo										
PSD de primera línea mediante cultivo	X			Si el frotis o cultivo dio positivo										
PSD de segunda línea mediante cultivo (algunos centros)	X			Si el frotis o cultivo dio positivo										

	Examen inicial	Sem 2	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Hasta el final del tratamiento	Fin de tratamiento	3 meses después de fin del tratamiento	6 meses después de fin del tratamiento	9 meses después de fin del tratamiento	12 meses después de fin del tratamiento
<b>Pruebas de laboratorio</b>														
ECG (Mientras se use Bdq o DIm)	X	X	X	X	X	X	X	X	If indicated					
Hemograma completo (Mientras se use Lzd)	X	X	X	X	X	X	X	X	Monthly (if on Lzd)	X				
Pruebas de función hepática (AST, ALT)	X	X	X	X	X	X	X	X	If indicated	X				
Creatinina (al inicio y luego solamente si clinicamente indicado)	X													
Potasio (al inicio y luego solamente si clinicamente indicado)	X													
Antígeno Hepatitis B	X													
Anticuerpos Hepatitis C	X													
HbA1c (repetir cada 3 meses si estuviera elevado)	X													
Prueba de embarazo	X													
Estado serológico respecto al VIH	X													
CD4 (repetir cada 6 meses si VIH+)	X							X						
Carga viral VIH (repetir cada 6 meses si VIH+)	X							X						
Radiografía de tórax	X							X						

\*inyectable=kanamicina, amikacina o capreomicina

## 6 Seguridad de los fármacos

### 6.1 Alcance de la recolección de datos de seguridad y definiciones

Los niveles de monitoreo en el marco del aDSM<sup>7</sup> son tres:

- Paquete básico: requiere el monitoreo y reporte de todos los EAS (en casos donde esto no es posible, entonces por lo menos deben reportar los SUSARs);
- Paquete Intermedio: incluye el monitoreo y reporte de los EAS y también los EA de especial interés;
- Paquete avanzado: incluye todos los EAs clínicamente significativos.

Los requisitos mínimos para la recopilación de datos de seguridad en condiciones de investigación operativa son los mismos que para el uso programático de los regímenes de TB-MDR, que es el paquete básico del marco del monitoreo y la gestión activa de la seguridad de los medicamentos contra la tuberculosis (aDSM) de la OMS. Este marco incluye un paquete básico de requisitos para el monitoreo y la gestión de eventos adversos, así como la notificación de todos los eventos adversos serios (EAS). Los EAS se definen a continuación. Muchos países tendrán requisitos locales de farmacovigilancia (FV) para medicamentos antituberculosos y pueden necesitar ir más allá de estos requisitos básicos de FV.

Sin embargo, algunos países pueden no tener un sistema de FV en funcionamiento y por lo tanto, tendrán que decidir qué pueden recolectar en términos de EAS y dónde informarlos. La OMS mantiene una base de datos global para aDSM y alienta a los países a contribuir a ella. La base de datos global de la OMS para aDSM es una muy buena opción para los países que no tienen un sistema FV funcional.

A diferencia de hace varios años, los EAS comunes ahora se describen bastante bien para bedaquilina, delamanid, clofazimina y linezolid. Esta guía sugiere como alternativa al paquete mínimo de informes (especialmente para países con un sistema FV fragmentado o no formal) informar rutinariamente cualquier EAS que sospechen que sea extraño o fuera de lo común, y debido a un medicamento. Hay un término especial para esto que se denomina "Sospecha de Reacción Adversa Seria e Inesperada" o "SUSAR" para abreviar.

Un evento adverso (EA) se define como cualquier ocurrencia médica desfavorable en un paciente al que se le administra un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con dicho tratamiento. Por lo tanto, un EA puede ser cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anómalo) temporalmente asociado al uso de un producto medicinal, esté o no relacionado con dicho producto medicinal.

Se monitorea y evalúa clínicamente a todos los pacientes, independientemente del tratamiento asignado, en busca de EA (incluyendo anomalías de laboratorio) en todas las visitas durante el tratamiento (ver cronograma de monitoreo en sección 6) y cualquier EA detectado es manejado de acuerdo. Refírase a la siguiente sección de esta guía clínica.

**Evento adverso serio (EAS):** Cualquier ocurrencia médica desfavorable que, en cualquier dosis:

- Cause la muerte.
- Requiera hospitalización o la prolongación de la hospitalización.
- Conduzca a una discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
- Sea potencialmente fatal. Potencialmente fatal en este contexto se refiere a una reacción en la que el paciente estuvo en riesgo de muerte al momento de dicha reacción y no se refiere a una reacción que hipotéticamente podría haber causado la muerte si su severidad hubiera sido mayor.

- Constituya una anomalía congénita o un defecto de nacimiento.
- Sea, de otro modo, médicamente significativa. Se debe aplicar el juicio médico o científico para decidir si se deben considerar otras situaciones como reacciones serias, tales como eventos médicos importantes que podrían no ser de inmediato potencialmente fatales o conducir a una muerte u hospitalización, pero podrían poner en riesgo la vida del paciente o requerir alguna intervención a fin de evitar uno de los resultados enumerados anteriormente. Transmisión sospechada de algún agente infeccioso (ej. Patogénico o no patogénico) por vía del medicamento es siempre considerado un EAS.

Además de reportar los EASs a las autoridades regulatorias, los programas deben reportar lo siguiente:

- **Embarazo** debe evitarse durante el tratamiento para la TB-MDR y se recomienda el empleo de métodos anticonceptivos efectivos. Si, a pesar de todas las precauciones, una participante quedara embarazada, dicha paciente será derivada como corresponde para recibir el tratamiento estándar para la TB-MDR aplicado a nivel local para mujeres embarazadas. Se deberá hacer un seguimiento de todos los embarazos (incluyendo las parejas de los participantes masculinos) hasta que se conozca su resultado. Recién nacidos expuestos durante el embarazo deben ser seguidos hasta que cumplan los 12 meses de edad.
- **Errores en la medicación**, definidos como errores involuntarios en la prescripción, entrega y administración de un medicamento, que pudieran causar daño al paciente (por ejemplo, la prescripción de un medicamento equivocado, sobredosis) deben manejarse según cada caso. Se deberá considerar la hospitalización según corresponda.

El médico clínico es responsable de manejar apropiadamente los EA, los embarazos expuestos a fármacos y los errores potenciales en la medicación de acuerdo a las normas locales de atención y de derivar al paciente a un especialista idóneo si fuera necesario. Adicionalmente, el médico deberá evaluar el beneficio de continuar con el tratamiento actual para la TB a la luz de todo el cuadro clínico, es decir, deberá ponderar los beneficios de continuar con el tratamiento vs. los riesgos involucrados (incluyendo EA, exposición al embarazo, resultados de laboratorio anormales, etc.). Se brinda sugerencias específicas sobre el manejo clínico en la sección 6.3.

## 6.2 Registro, evaluación médica y notificación de eventos adversos

SAEs are commonly graded based on severity. This guide recommends using the Severity Grading Scale described in **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** (grades 1-4<sup>31</sup>). For those AEs not described in the Severity Grading Scale, the general definition of clinical severity should apply, as described below. Grading AEs is not only used for reporting, but can be helpful in determining the action needed for managing the AE.

**Tabla 1 Definición general de severidad**

Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente fatal
Malestar transitorio o leve (<48 horas); no requiere intervención/terapia.	Limitación leve a moderada en la actividad * - podría requerir asistencia; necesidad de	Marcada limitación en la actividad *, por lo general requiere asistencia; requiere intervención/terapia	Limitación extrema en la actividad *, requiere asistencia importante; requiere intervención/terapia

<sup>31</sup> La escala incluye todos los términos del sistema de clasificación de la División de Microbiología y Enfermedades Infecciosas (DMID) del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) y una selección de términos relevantes de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) u otras escalas.

	intervención o terapia nula/mínima.	médica, posiblemente hospitalización.	médica, hospitalización o probablemente atención en hospital de cuidados paliativos.
--	-------------------------------------	---------------------------------------	--

\*El término 'actividad' cubre las funciones básicas de cuidado como bañarse, vestirse, ir al baño, transferencia/movimiento, continencia y alimentación, pero también actividades usuales de naturaleza social y funcional o tareas adaptativas y actividades deseables, como ir al trabajo, de compras, cocinar, uso de transporte, un disfrutar de un hobby, etc.

Adicionalmente, se deberá evaluar todos los EA para determinar su **relación causal con el tratamiento para la TB-MDR** (incluyendo fármacos TB-MDR y otros fármacos según corresponda), mediante los términos estándar que se muestran en la tabla siguiente. Esta evaluación deberá tomar en cuenta todos los posibles factores causales (por ejemplo, la historia médica, los factores de riesgo, uso de fármacos en el pasado, procedimientos concomitantes, progresión de la TB).

**Tabla 23 Definición de categorías de causalidad**

Categoría de causalidad	Descripción
<b>Relacionado</b>	<p>Existe una posibilidad razonable de que el EA esté relacionado con el(los) fármaco(s). Los elementos a favor de una relación causal razonable incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Una relación temporal favorable.</li> <li>• Una suspensión y/o re exposición positiva.</li> <li>• Un mecanismo de acción farmacológica/biológica plausible (sea comprobado o potencial).</li> <li>• Conocimiento previo de una reacción similar con el(los) fármaco(s).</li> <li>• No existe otra causa evidente (por ejemplo, enfermedad previa, otros fármacos).</li> </ul> <p>No existe información suficiente para evaluar la relación causal que existe entre el EA y la exposición. De manera conservadora, el EA deberá considerarse como relacionado al(a) los) fármaco(s) hasta que sea factible hacer una evaluación adecuada (por ejemplo, durante el seguimiento).</p>
<b>No relacionado</b>	<p>No existe posibilidad razonable de que el EA esté relacionado con el(los) fármaco(s). Esto implica que existe una causa alternativa plausible para el EA que explica mejor la ocurrencia del EA o que confunde altamente la relación causal entre el(los) fármaco(s) y el EA.</p>

## 6.3 Manejo clínico de eventos adversos de interés

### 6.3.1 Neuropatía periférica

**Posibles causas a fármacos antituberculosos: Lzd, Cs/Trd, H, S, Km, Cm, FQ, Pto/Eto, E.**

**Otras causas posibles: d4T, ddi.**

- La neuropatía periférica es un efecto secundario común en el tratamiento de la TB-MDR causado por toxicidad farmacológica a los nervios del sistema nervioso periférico.
- Todos los pacientes que reciben isoniazida deben recibir también 50 mg de piridoxina cada día; todos los pacientes que reciben Cs/Trd deben recibir 50 mg de piridoxina diariamente por cada 250 mg de Cs/Trd.



- La neuropatía periférica es extremadamente común en pacientes que reciben linezolid. En un estudio clínico de linezolid, 55% de los pacientes experimentó neuropatía periférica clínicamente significativa.
- Biopsia por punción en piel, estudios sobre la condición nerviosa u otras pruebas especializadas son los estándares de oro pero no son necesarias para el diagnóstico.
- De acuerdo a la Guía Breve de Descarte de Neuropatía Periférica (BPNS, por sus siglas en inglés) de la ACTG, se puede diagnosticar a un paciente con neuropatía periférica si éste reporta los síntomas típicos (insensibilidad, hormigueo, ardor, dolor) además de reducción en el sentido de la vibración de los dedos gordos del pie o disminución en los reflejos de los tendones del tobillo.
- Al evaluar los síntomas del paciente mediante la BPNS (Ver Paso 1 de la descripción de la BPNS), evaluar si sus síntomas son sugestivos de dolor neuropático. Aunque es difícil de definir y varía para cada individuo, el dolor de naturaleza neuropático es a menudo descrito como “ardor”, “eléctrico”, “hormigueo” y “punzante”. Puede variar de dolor constante a dolor punzante intermitente. Como se describe, el dolor está muy a menudo presente sin estimulación asociada, pero puede ser exacerbado por estímulos
- Luego del diagnóstico de neuropatía periférica, se deberá utilizar el cuestionario subjetivo sobre neuropatía sensorial del BPNS (Ver el Paso 1 de la descripción del BPNS) para la clasificación de grado de severidad (Tabla 16).

**Tabla 3 Manejo clínico de la neuropatía periférica según el grado de severidad**

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente fatal
Parestesia (hormigueo, ardor, etc.)	Leve malestar; no requiere tratamiento; y/o puntaje de 1-3 en el cuestionario subjetivo sobre neuropatía sensorial del BPNS en cualquier lado.	Malestar moderado; requiere analgesia no narcótica; y/o puntaje de 4-6 en el cuestionario subjetivo sobre neuropatía sensorial del BPNS en cualquier lado.	Molestia severa; requiere analgesia narcótica con mejora de los síntomas; y/o puntaje de 7-10 en el cuestionario subjetivo sobre neuropatía sensorial del BPNS en cualquier lado.	Incapacitante; no responde a la analgesia narcótica
Acción	Interrumpir Cs/Trd, dosis-alta de H y Lzd. Si los síntomas mejoran, considerar retomar dichos fármacos. Considerar retomar tratamiento con Lzd a una dosis más baja (300mg al día o 600 mg tres veces por semana).  Si Cs/Trd o dosis- alta	Interrumpir Cs/Trd, dosis-alta de H y Lzd. Si los síntomas mejoran, y si los fármacos son esenciales para el esquema, considerar retomar Cs/Trd o dosis-alta de H. No reintroducir Lzd. Brindar alivio de los síntomas según se describe más abajo.	Igual que para el Grado 2.	Igual que para el Grado 2.

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente fatal
	de H no son esenciales para el esquema, considerar suspender estos fármacos.			

\*Referencia: División de Microbiología y Enfermedades Infecciosas de NIAID, escala de severidad, Nov-2007.

#### Estrategia de manejo sugerida:

- Muchos pacientes experimentan mejora cuando se suspenden los fármacos causantes del efecto adverso, especialmente si los síntomas son leves.
- La neuropatía asociada a la linezolid es común después de su uso prolongado y, por lo general, es extremadamente dolorosa e irreversible. Por esta razón, se debe interrumpir inmediatamente la linezolid cuando aparezcan los síntomas de neuropatía y no se deberá reiniciar el tratamiento con dicho fármaco (grado 2 o mayor). Se deberá considerar otros fármacos antituberculosos para reforzar el esquema.
- En pacientes coinfectados con VIH, evitar el uso de d4T o ddl en combinación con cicloserina/terizidona o linezolid debido a que existe un mayor riesgo de sufrir neuropatía periférica.
- Alivio de síntomas:
  - Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos o el paracetamol podrían ayudar a aliviar los síntomas.
  - Antidepresivos tricíclicos se han utilizado con éxito. Comenzar con amitriptilina 25 mg a la hora de irse a dormir. La dosis podrá escalarse a un máximo de 150 mg al día para síntomas refractarios. Si es posible, la administración conjunta de amitriptilina y Lzd se debe evitar debido al riesgo potencial de síndrome de serotonina.
  - Carbamazepina podría ser efectiva para el alivio del dolor y otros síntomas de la neuropatía periférica. La carbamazepina es un fuerte inductor de CYP3A4 y no debería utilizarse conjuntamente con bedaquilina o delamanida.

#### Guía Breve de Descarte de Neuropatía Periférica (BPNS) de la ACTG

##### Paso 1. Clasificar los síntomas subjetivos

Pida al participante que clasifique la severidad, en una escala de 01 (leve) a 10 (más severo), de los síntomas presentes en pies y piernas tanto del lado derecho como izquierdo. Ingrese el puntaje para cada síntoma en las columnas marcadas con R (miembro inferior derecho) y L (miembro inferior izquierdo).

Normal	Leve ----- Severo									
00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10

Síntomas	L	R
a. Dolor localizado, dolor persistente o ardor en pies, piernas		
b. "Alfileres y agujas" en pies, piernas		

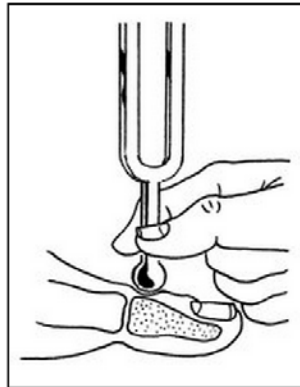
c. Insensibilidad (falta de sensación) en pies, piernas		
---	--	--

Utilice el puntaje de severidad más alto de arriba para obtener un puntaje subjetivo de neuropatía periférica.

Puntaje subjetivo de neuropatía periférica	Grado de severidad
00	0
01 – 03	1
04 – 06	2
07 – 10	3

### Paso 2. Evaluar percepción de vibración

Comprima el extremo de un diapasón de 128-Hz con suficiente fuerza como para que se toquen los lados. Coloque el diapasón sobre una prominencia ósea en la muñeca o mano del participante para asegurarse de que pueda reconocer la vibración o "zumbido" del diapasón. Nuevamente comprima el extremo del diapasón con suficiente fuerza como para que se toquen los lados. Inmediatamente coloque el diapasón suavemente, pero con firmeza en la parte superior de la articulación interfalángica distal (DIP) en uno de los dedos gordos y comience a contar en segundos. Indique al participante que le diga cuando se detenga el "zumbido". Repita la operación con el dedo gordo del otro pie. El diagrama inferior muestra dónde se debe colocar el diapasón (adaptado de la Guía práctica para el manejo y prevención del pie diabético -2007- del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie Diabético).



Percepción de vibración	Resultado	Puntaje
Lo sintió > 10 segundos	Normal	0
Lo sintió 6-10 segundos	Pérdida leve	1
Lo sintió <5 segundos	Pérdida moderada	2
No lo sintió	Pérdida severa	3

### Paso 3. Evaluar los reflejos tendinosos profundos

Con el participante sentado, el examinador utilizará una mano para ejercer presión hacia arriba en la almohadilla del pie, realizando una dorsiflexión del tobillo del participante en un ángulo de 90 grados. Mediante un martillo de reflejos, el examinador luego golpeará el tendón de Aquiles. El examinador luego sentirá en su mano el reflejo tendinoso en la forma de una flexión plantar con un leve retraso desde el momento que se golpea el tendón de Aquiles. A modo de refuerzo, el participante deberá apretar su puño antes de clasificar el reflejo como ausente.

Reflejos del tobillo	Puntaje
Ausentes	0
Hipo activos	1
Reflejos tendinosos profundos normales	2
Hiperactivos	3
Clonus	4

- Se puede establecer un diagnóstico de neuropatía periférica mediante la combinación de un grado subjetivo de neuropatía mayor a 0 y por lo menos un hallazgo bilateral objetivo (sentido vibratorio anormal o reflejo tendinoso profundo anormal). Sin embargo, solamente deberá utilizar el puntaje del cuestionario subjetivo del BPNS (Paso 1 del BPNS) para la clasificación de grado de severidad.

### 6.3.2 *Mielosupresión (anemia, trombocitopenia o neutropenia)*

**Posibles causas relacionadas con los fármacos antituberculosos: Lzd.**

**Otras causas posibles: AZT, cotrimoxazol.**

- El volumen corpuscular medio (VCM) podría ser útil para evaluar si se trata de anemia normocítica, microcítica o macrocítica. Normalmente, la anemia macrocítica se debe a AZT, pero AZT puede también inducir anemia normocítica.
- Si el paciente tiene trombocitopenia o neutropenia, es más probable que esto se deba a linezolid. AZT puede ocasionar este tipo de anemia, pero es más raro.
- La mielosupresión es muy común en pacientes que reciben linezolid. En un ensayo clínico sobre linezolid, aproximadamente 18% de los pacientes que recibieron linezolid experimentaron mielosupresión clínicamente significativa.
- La pérdida aguda de sangre (sangrado gastrointestinal oculto secundario a una úlcera péptica) puede causar anemia.
- Existen otras causas posibles de anemia (TB, deficiencia de hierro, etc.), pero es menos probable que ocurran en el medio del tratamiento, especialmente si el paciente muestra mejora clínica.

**Tabla 4 Manejo clínico de mielosupresión según el grado de severidad**

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente mortal
Anemia	10.5 - 9.5 g/dL	9.4 - 8.0 g/dL	7.9 - 6.5 g/dL	< 6.5 g/dL
Disminución de plaquetas	99,999 - 75,000 /mm <sup>3</sup>	74,999 - 50,000 /mm <sup>3</sup>	49,999 - 20,000 /mm <sup>3</sup>	< 20,000 /mm <sup>3</sup>
Disminución de leucocitos	<LLN - 3,000/mm <sup>3</sup>	<3,000 - 2,000/mm <sup>3</sup>	<2,000 - 1,000/mm <sup>3</sup>	< 1,000 /mm <sup>3</sup>
Bajo recuento absoluto de neutrófilos	1500 - 1000/mm <sup>3</sup>	999 - 750/mm <sup>3</sup>	749 - 500/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>
Acción	Monitorear cuidadosamente y considerar reducción de la dosis de Lzd. (300mg al día o 600 mg tres veces por semana).	Monitorear cuidadosamente y considerar reducción de la dosis de Lzd a 300mg al día o 600 mg tres veces por semana; en el caso de neutropenia Grado 2, interrumpir Lzd inmediatamente. En caso de anemia Grado 2 considerar eritropoyetina. Retomar con una dosis reducida una vez que la toxicidad haya bajado a Grado 1.	Interrumpir Lzd inmediatamente. En caso de anemia Grado 3 considerar eritropoyetina. Retomar con una dosis reducida una vez que la toxicidad haya bajado a Grado 1.	Interrumpir Lzd inmediatamente. Considerar transfusión sanguínea o eritropoyetina. Retomar con una dosis reducida una vez que la toxicidad haya bajado a Grado 1.

Referencia: División de Microbiología y Enfermedades Infecciosas de NIAID, escala de severidad, Nov-2007.

**Estrategia de manejo sugerida:**

1. Detener el fármaco causante inmediatamente.
2. Monitorear hemograma completo regularmente.
3. Considerar eritropoyetina en anemia grado 2 o 3.
4. Hospitalizar al paciente y considerar transfusión o eritropoyetina en mielosupresión severa.
5. Considerar fármacos antituberculosos adicionales para reforzar el esquema.

### 1. Eritropoyetina (EPO)

2. El tratamiento con Eritropoyetina no está dirigido para pacientes que requieran una corrección inmediata de la anemia (grado 4). En este caso, las transfusiones sanguíneas deberían ser consideradas. Hemogramas completos deben ser realizados semanalmente para evaluar respuesta al tratamiento. La presión arterial debe ser adecuadamente controlada antes del inicio y durante el monitoreo de la terapia. El tratamiento con eritropoyetina debe ser descontinuada con valores de hemoglobina mayores a 12 g/dL.

#### Contraindicaciones

El tratamiento con Eritropoyetina debe ser administrado con cuidado ante la presencia de:

- Hipertensión Arterial sin tratamiento, mal tratada o deficientemente controlada.
- Epilepsia
- Trombocitosis
- Falla hepática crónica
- Hipercalemia

#### Presentación

Jeringas precargadas de 10 000 UI o 40 000 UI/ml de Epoetina alfa que deben ser almacenadas en cadena de frío (entre 2°C a 8°C).

### 3. Dosis

Epoetina alfa: 150 UI/Kg tres veces por semana o 450 UI/Kg una vez por semana por vía subcutánea o intravenosa.

#### 6.3.3 Intervalo QT prolongado

**Posibles causas relacionadas con los fármacos antituberculosos: Cfz, Bdq, Mfx, Dlm, Lfx.**

**Otras causas posibles:** Muchos otros fármacos pueden causar prolongación del intervalo QT (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, quinidina, ketoconazol, fluconazol, antipsicóticos [todos presentan riesgo, incluyendo haloperidol, clorpromazina y risperidona], muchos fármacos antieméticos [ondansetrón/granisetron, domperidona], metadona, y algunos antirretrovirales); causas genéticas tales como síndrome de QT largo; hipotiroidismo.

- Realice un ECG si el paciente presenta síntomas clínicos (taquicardia, síncope, palpitaciones, debilidad o mareos) de cardiotoxicidad. Verifique el intervalo QT y descarte una arritmia.
- El QTc se calculará utilizando la fórmula de Fridericia que corrige el QT en relación a la frecuencia cardíaca. En comparación con otras fórmulas de corrección esta ha demostrado ser más exacta a frecuencias cardíacas más bajas o altas.

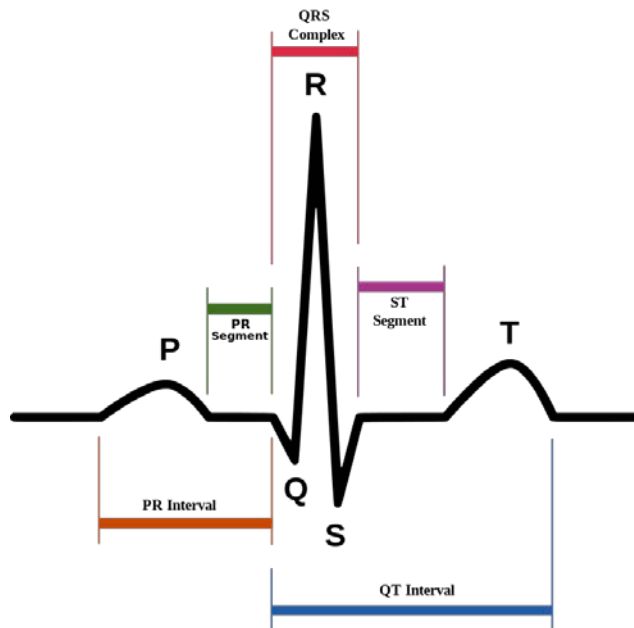
$$QTcF = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Donde:

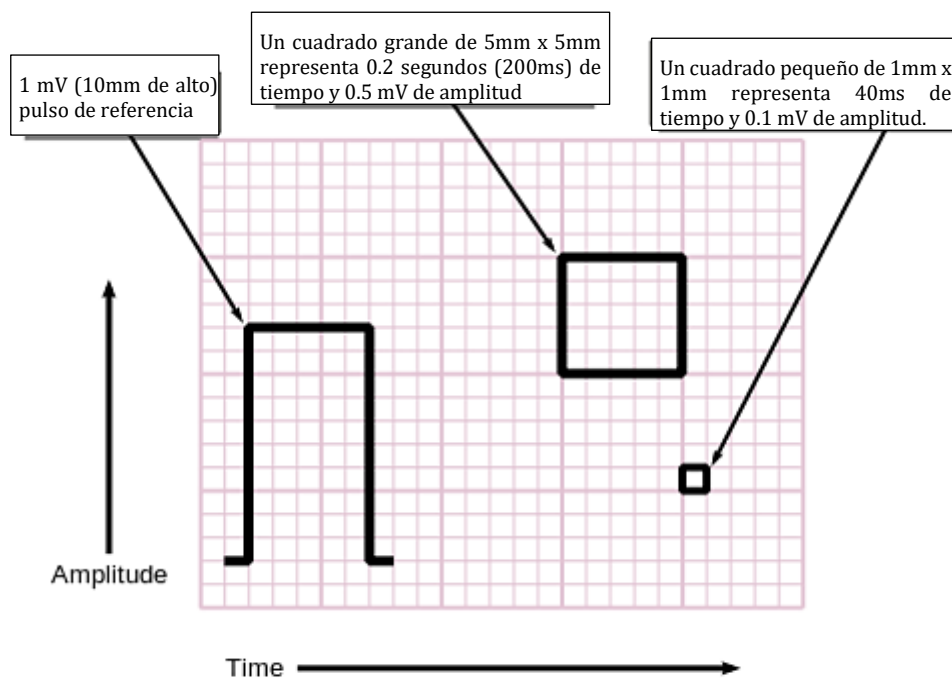
QTcF = el intervalo QT corregido

QT = el tiempo entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T

RR = el tiempo entre el inicio de un complejo QRS y el inicio del siguiente complejo QRS



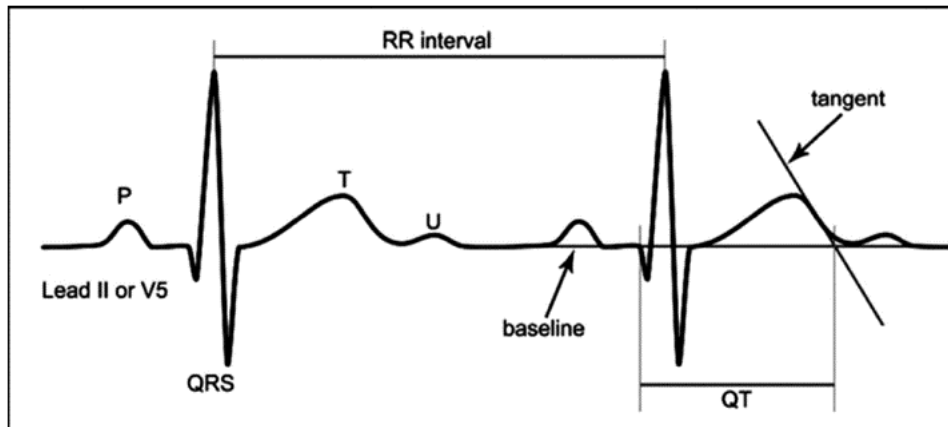
- El electrocardiograma debe calibrarse a fin de garantizar que se apliquen los siguientes voltajes y velocidades:



### Procedimiento para medir los intervalos RR y QT

- Obtener un ECG de 12 derivaciones
  - Asegurarse que el ECG de 12 derivaciones sea realizado en un paciente relajado para evitar artefactos. Use los electrodos correctos y limpie la piel del paciente si fuera necesario.
  - Asegurarse que la velocidad de barrido este programado a 25mm/sec. Esto permitirá una calibración estándar y la medición del intervalo QT.

- 2) Medir manualmente el intervalo RR y QT (Figura 1 ilustra los intervalos):
- El intervalo QT debe ser medido manualmente, preferentemente usando una de las derivaciones de las extremidades que mejor muestre el final de la onda T en el ECG de 12 derivaciones.
    - Usualmente DII o V5 son los que mejor muestran el final de la onda T. Trate de medir el intervalo QT primero en estas derivaciones.
    - Si el final de la onda T no son bien observados en DII o V5, entonces el médico debe usar su mejor juicio para evaluar cual derivación mejor grafica el final de la onda T.
  - El intervalo QT debe medirse desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T.
    - Si el ritmo es irregular (ej. Fibrilación Auricular), el intervalo QT debe ser promediado de 3 a 5 latidos. Calcule el QTcF para cada uno de los 3 a 5 latidos y luego calcule el promedio del QTcF de los latidos arrítmicos.
    - La onda U, posiblemente debido a una repolarización tardía de las células del medio del miocardio, debe ser incluido en la medida sólo si son lo suficientemente grande para que aparenten que se están fusionando con la onda T. La figura de abajo ilustra como determinar el inicio de la onda Q y el final de la onda T al dibujar una línea de base y una línea tangencial sobre la parte posterior de la onda T.
    - Cada 1mm (pequeño) cuadrado horizontal corresponde a **0.04 segundos (40 ms)**, con líneas más gruesas que conforman cuadrados más grandes que incluyen cinco cuadrados pequeños estos corresponden a intervalos de **0.20 segundos (200 ms)**. Cunte los cuadrados que conforman el intervalo QT y luego multiplique el número de cuadrados por 40 ms. Si el inicio de la onda Q o el final de la onda T caen en el medio de un cuadrado, estímelo a su  $\frac{1}{4}$  de cuadrado más cercano.



- 3) Corrección del intervalo QT para la frecuencia cardíaca:
- Por motivos de estandarización estaremos usando la fórmula Fridericia para corregirlo en relación al latido cardíaco. La fórmula Fridericia es la que mejor desempeño muestra en comparación a otros métodos de corrección ante frecuencias cardíacas extremas.
  - El QTcF también puede ser determinado usando una calculadora y usando la fórmula en sección 6.3.3; sin embargo, es recomendado para los médicos usar otros métodos debido a que tienen un menor margen de error.
  - Incluso, más simple y más rápido que el nomograma son varias aplicaciones disponibles en teléfonos móviles (por ejemplo, Android, iPhone) diseñadas para calcular el intervalo QTcF con un mínimo esfuerzo, por ejemplo, el calculador de intervalo QTc para teléfonos Android (Google Play). Estas aplicaciones requieren que el usuario ingrese el intervalo QT y el intervalo RR, luego de lo cual el intervalo QTc se calculará de acuerdo con varias fórmulas. Deberá



seleccionar las unidades correctas (por ejemplo, mm o mseg), así como la fórmula correcta.

- d. Compare el valor de medida corregido con el producido por la máquina de ECG (siempre y cuando la máquina de ECG tenga la función de automáticamente calcular el intervalo QTc). Si hay una diferencia mayor a 20 ms repetir la medida manual. La medida manual sirve como “prueba de oro”.

- 4) Registre el intervalo RR, frecuencia cardiaca y el intervalo QTcF en la historia clínica del paciente:
  - a. El intervalo RR es medido en segundos.
  - b. Registre la frecuencia cardiaca de la máquina de ECG (si lo produce automáticamente) o determínelo midiendo el intervalo RR y dividiéndolo entre 60. ( $FC = 60/\text{Intervalo RR}$  en segundos).
  - c. Registre el intervalo QTcF mediante el método expuesto en líneas inferiores.

### Como utilizar el Nomograma del QTcF

1. Identifique el intervalo RR o la frecuencia cardiaca del paciente en la parte superior de la tabla.
2. Identifique la medida del intervalo QT no corregido en el lado izquierdo de la tabla.
3. Encuentre el correspondiente QTcF en la celda debajo de la FC (o RR) y a la derecha del intervalo QT. Registre el QTcF calculado en el formulario endTB correspondiente.

Frecuencia Cardiaca (Latidos por min)	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	
Intervalo R-R (seg)	1.33	1.20	1.09	1.00	0.92	0.86	0.80	0.75	0.71	0.67	0.63	0.60	0.57	0.55	0.52	0.50	0.48	0.46	0.44	0.43	0.41	0.40	
Intervalo QT (ms)	300	273	282	291	300	308	316	323	330	337	343	350	356	362	367	373	378	383	388	393	398	403	407
	310	282	292	301	310	318	326	334	341	348	355	361	368	374	379	385	391	396	401	406	411	416	421
	320	291	301	311	320	329	337	345	352	359	366	373	379	386	392	397	403	409	414	419	424	429	434
	330	300	311	321	330	339	347	355	363	371	378	385	391	398	404	410	416	421	427	432	438	443	448
	340	309	320	330	340	349	358	366	374	382	389	396	403	410	416	422	428	434	440	446	451	456	461
	350	318	329	340	350	359	368	377	385	393	401	408	415	422	428	435	441	447	453	459	464	470	475
	360	327	339	350	360	370	379	388	396	404	412	420	427	434	441	447	454	460	466	472	477	483	489
	370	336	348	359	370	380	390	399	407	416	424	431	439	446	453	460	466	473	479	485	491	497	502
	380	345	358	369	380	390	400	409	418	427	435	443	451	458	465	472	479	485	492	498	504	510	516
	390	354	367	379	390	401	411	420	429	438	446	455	462	470	477	484	491	498	505	511	517	523	529
	400	363	376	389	400	411	421	431	440	449	458	466	474	482	490	497	504	511	518	524	531	537	543
	410	373	386	398	410	421	432	442	451	460	469	478	486	494	502	509	517	524	531	537	544	550	556
	420	382	395	408	420	431	442	452	462	472	481	490	498	506	514	522	529	536	543	550	557	564	570
	430	391	405	418	430	442	453	463	473	483	492	501	510	518	526	534	542	549	556	563	570	577	584
	440	400	414	427	440	452	463	474	484	494	504	513	522	530	539	547	554	562	569	577	584	590	597
	450	409	423	437	450	462	474	485	495	505	515	524	534	542	551	559	567	575	582	590	597	604	611
	460	418	433	447	460	472	484	496	506	517	527	536	545	554	563	571	580	588	595	603	610	617	624
	470	427	442	457	470	483	495	506	517	528	538	548	557	566	575	584	592	600	608	616	623	631	638
	480	436	452	466	480	493	505	517	528	539	549	559	569	578	587	596	605	613	621	629	637	644	651
	490	445	461	476	490	503	516	528	539	550	561	571	581	590	600	609	617	626	634	642	650	658	665
500	454	471	486	500	514	526	539	550	562	572	583	593	603	612	621	630	639	647	655	663	671	679	
510	463	480	495	510	524	537	549	561	573	584	594	605	615	624	634	643	651	660	668	676	684	692	
520	472	489	505	520	534	547	560	572	584	595	606	617	627	636	646	655	664	673	681	690	698	706	
530	482	499	515	530	544	558	571	583	595	607	618	628	639	649	658	668	677	686	694	703	711	719	
540	491	508	525	540	555	568	582	594	606	618	629	640	651	661	671	680	690	699	708	716	725	733	
550	500	518	534	550	565	579	592	605	618	630	641	652	663	673	683	693	702	712	721	729	738	746	
560	509	527	544	560	575	590	603	616	629	641	653	664	675	685	696	706	715	725	734	743	751	760	
570	518	536	554	570	585	600	614	627	640	652	664	676	687	698	708	718	728	738	747	756	765	774	
580	527	546	563	580	596	611	625	638	651	664	676	688	699	710	720	731	741	751	760	769	778	787	
590	536	555	573	590	606	621	636	649	663	675	688	700	711	722	733	743	754	763	773	783	792	801	
600	545	565	583	600	616	632	646	660	674	687	699	711	723	734	745	756	766	776	786	796	805	814	

**Tabla 5 Manejo clínico del intervalo QT prolongado según el grado de severidad**

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente mortal
Electrocardiograma, Prolongación de Intervalo QT Corregido	Intervalo QTcF 450 – 480 ms <sup>#</sup>	Intervalo QTcF 481 – 500 ms <sup>#</sup>	Intervalo QTcF ≥ 501 ms sin signos/síntomas de arritmia seria <sup>#</sup> .	Cambio en intervalo QTcF ≥ 501 o >60 ms desde el inicio y uno de los siguientes: Torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia seria <sup>#</sup>
Acción	Monitorear más de cerca; por lo menos realizar un ECG semanalmente hasta que el QTcF haya retornado a grado 1 o menos. Reponer electrolitos según corresponda.	Monitorear más de cerca; por lo menos realizar un ECG semanalmente hasta que el QTcF haya retornado a grado 1 o menos. Reponer electrolitos según corresponda.	Interrumpir el(los) fármaco(s) causante(s) sospechoso(s). Hospitalizar y reponer electrolitos según corresponda.	Interrumpir el(los) fármaco(s) causante(s) sospechoso(s). Hospitalizar y reponer electrolitos según corresponda.

\* Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos de NCI, v.4.03 14-Jun-2010.

<sup>#</sup> Cuando se registran múltiples ECG en un mismo día, deberá usarse el promedio de las medidas de QTcF para determinar el grado de severidad.

#### Verificación y reemplazo de electrolitos séricos

- Se debe obtener los niveles séricos de potasio (K<sup>+</sup>), calcio ionizado (Ca<sup>++</sup> ionizado) y magnesio (Mg<sup>++</sup>) en caso se detecte un intervalo QT prolongado.
- Los electrolitos anormales se deben normalmente a los agentes inyectables y deben corregirse.
- Cuando se detecte un bajo nivel de potasio, se deberá reponer urgentemente su nivel y repetir frecuentemente el dosaje de potasio (por lo general diariamente o varias veces al día) a fin de documentar si el potasio se está moviendo en la dirección correcta.
- Si se encuentra un bajo nivel de potasio, siempre verifique el nivel de magnesio y calcio ionizado y compense según corresponda. (Si no se puede verificar, considere dosis de reemplazo empírico de magnesio y calcio).
- Si el paciente recibe delamanida, se debe obtener niveles de albúmina en suero y repetirse mensualmente si se detecta un evento de QT prolongado.

#### Estrategia de manejo sugerida:

1. Interrumpir los fármacos prolongadores de QT inmediatamente. Por lo general, la terapia TAR no se detiene a menos que el paciente se encuentre severamente inestable.
2. Hospitalizar y considerar monitoreo cardiológico continuo para Grado 3. La hospitalización debe darse en un sitio donde el personal médico sepa manejar una arritmia de tipo Torsades de Pointes.

3. Verificar niveles de electrolitos y manejar como se describió anteriormente.
4. Verificar TSH y tratar el hipotiroidismo encontrado.
5. Una vez estabilizado (intervalo QT<sub>cF</sub> por debajo de 450 y electrolitos a nivel normal), se podrá agregar nuevamente los fármacos antituberculosos críticos que prolongan el QT:
  - Si el paciente está recibiendo medicamentos no antituberculosos que están prolongando el intervalo QT, considerar suspenderlos. If the patient is on any non-TB drugs that are prolong the QT interval consider suspending them
  - Si el paciente recibía moxifloxacina, considerar utilizar levofloxacina en su lugar.
  - Si el paciente recibía clofazimina, considerar suspenderlo de manera permanente si no es decisivo para el esquema.
  - Si el paciente recibe bedaquilina y se considera imprescindible para el esquema, considerar agregar nuevamente el fármaco en el esquema del paciente a la vez que se suspenda todos los otros fármacos que prolongan el QT (con excepción de los ART, que normalmente no se deben suspender en el manejo de la prolongación de QT).
  - Si el paciente recibe delamanida y se considera imprescindible para el esquema, considerar agregar nuevamente el fármaco en el esquema del paciente a la vez que se suspenda todos los otros fármacos que prolongan el QT (con excepción de los ART, que normalmente no se deben suspender en el manejo de la prolongación de QT).

#### 6.3.4 Trastorno del nervio óptico (neuritis óptica)

**Posibles fármacos antituberculosos causantes: Lzd, E, Eto/Pto, rifabutin, H, S.**

**Otras causas posibles: ddL.**

- La neuritis óptica es una inflamación del nervio óptico que eventualmente podría conllevar a la pérdida permanente de la visión. El primer signo de neuritis óptica por lo general es la pérdida de la distinción rojo-verde. Esto se comprueba mejor con la prueba de Ishihara. Otros síntomas incluyen escotomas centrales.
- Linezolid es, de lejos, la causa más común de neuritis óptica entre todos los fármacos antituberculosos. En un estudio clínico de linezolid, 18% de pacientes eventualmente desarrolló neuritis óptica, especialmente después de cuatro meses de tratamiento.
- Los pacientes con diabetes presentan un mayor riesgo de sufrir neuritis óptica. Se les debe hacer un control de glucosa cuidadoso como medio de prevención. Asimismo, los pacientes con enfermedad renal avanzada se encuentran en alto riesgo de desarrollar neuritis óptica.

**Tabla 6 Manejo clínico del trastorno de nervio óptico según el grado de severidad**

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente mortal
Trastorno de nervio óptico	Asintomático; solo observaciones clínicas o diagnósticas	Visión limitante en el ojo afectado (20/40 [6/12] o mejor)	Visión limitante en el ojo afectado (peor que 20/40 [6/12] aunque mejor que 20/200 [6/60])	Ceguera (20/200 [6/60] o peor) en el ojo afectado
Acción	Interrumpir Lzd inmediatamente si	Interrumpir Lzd inmediatamente si	Interrumpir Lzd inmediatamente si	Interrumpir Lzd inmediatamente si

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente mortal
	existe sospecha de neuritis óptica. No se debe retomar.	existe sospecha de neuritis óptica. No se debe retomar.	existe sospecha de neuritis óptica. No se debe retomar.	existe sospecha de neuritis óptica. No se debe retomar.

\*Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos de NCI v.4.03 14-Jun-2010.

#### Estrategia de manejo sugerida:

- No retomar el fármaco causante sospechoso (linezolid o etambutol).
- Derivar al paciente a un oftalmólogo para una evaluación y manejo inmediatos.
- La neuritis óptica por lo general mejora luego de la interrupción del fármaco ofensor, si es que éste se suspende a tiempo.
- Considerar fármacos antituberculosos adicionales para reforzar el esquema.

#### 6.3.5 Elevación de enzimas hepáticas (hepatotoxicidad)

**Posibles fármacos antituberculosos causantes: Z, H, Cfz, PAS, Eto/Pto, Bdq, FQ, Amx/Clv.**

**Otras causas posibles: Hepatitis viral (A, B, C), nevirapine (NVP), muchos otros fármacos.**

- La hepatitis se caracteriza por náuseas, vómitos, ictericia de piel y escleras, coluria, acolia y hiporexia dentro del cuadro de pruebas de función hepática elevada.
- Una leve elevación de las enzimas hepáticas, especialmente al inicio, podría estar relacionada con la TB más que con efectos adversos del tratamiento.
- Generalmente, la hepatitis debida a los medicamentos se resuelve con la discontinuación del fármaco sospechoso.
- Cuando existe coinfección con VIH, el cotrimoxazol puede ser el causante de la hepatotoxicidad.
- La hepatotoxicidad por NVP ocurre por lo general poco después de la exposición, y está acompañada por síntomas similares a los de la gripe con o sin sarpullido. También puede darse tardíamente como una hepatitis aislada sin síntomas constitucionales. Los pacientes que experimentan hepatotoxicidad por NVP no deben ser re expuestos.

**Tabla 7 Manejo clínico de elevación de enzimas hepáticas según el grado de severidad**

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente fatal
ALT (SGPT)	>ULN – 3.0 x ULN	>3.0 – 5.0 x ULN	>5.0 – 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
AST (SGOT)	>ULN – 3.0 x ULN	>3.0 – 5.0 x ULN	>5.0 – 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
Acción	Continuar con el esquema de tratamiento. Se deberá dar seguimiento a los pacientes hasta la resolución (regreso al	Continuar con el esquema de tratamiento. Se deberá dar seguimiento a los pacientes hasta la resolución (regreso al nivel basal) o	Interrumpir todos los fármacos, incluyendo los antituberculosos; realizar pruebas de función hepática semanalmente. Se podría reintroducir el	Interrumpir todos los fármacos, incluyendo los antituberculosos; realizar pruebas de función hepática semanalmente. Se podría reintroducir el

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente fatal
	nivel basal) o estabilización de la elevación de AST/ALT.	estabilización de la elevación de AST/ALT.	tratamiento luego de la resolución de la toxicidad.	tratamiento luego de la resolución de la toxicidad.

\*Referencia: Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos de NCI, v.4.03 14-Jun-2010.

#### **Reintroducción de fármacos antituberculosos:**

- Reintroducir fármacos antituberculosos una vez que las enzimas hepáticas vuelvan al nivel basal. Se deberá reintroducir los fármacos antituberculosos de manera seriada, agregando un nuevo medicamento cada tres o cuatro días. Los fármacos menos hepatotóxicos se deben agregar primero, a la vez que se monitorea la función hepática luego de cada nueva exposición.
- Considerar la suspensión permanente del fármaco causante más probable, si éste no fuera esencial en el esquema. Normalmente esto ocurre con la pirazinamida, si se considera menos probable que ésta sea efectiva según la historia clínica del paciente. Considerar fármacos antituberculosos adicionales para reforzar el esquema.

### 6.3.6 Hipocalcemia

**Posibles fármacos antituberculosos causantes: Cm, Km, Am, S.**

**Posibles causas relacionadas con TAR: TDF (raro).**

- La hipocalcemia y la hipomagnesemia son, por lo general, asintomáticas.
  - Los casos moderados podrían presentarse con cansancio, mialgia, calambres, parestesia, debilidad en miembros inferiores, cambio de la conducta o del estado de ánimo, somnolencia y confusión.
  - Las alteraciones severas pueden producir tetania, parálisis y arritmias potencialmente fatales.
- La hipocalcemia y la hipomagnesemia son comunes en pacientes que reciben tratamiento TB-MDR. Las causas comunes en pacientes con TB-MRD son:
  - Vómitos y diarrea.
  - Toxicidad renal tubular causada por el agente inyectable (probablemente más común en esquema con capreomicina que con aminoglucósidos).
  - Los inyectables pueden causar un síndrome de pérdida de electrolitos, incluyendo potasio, magnesio, calcio y bicarbonato.
  - Este síndrome es más común y severo en pacientes coinfectados con VIH; podría necesitarse hospitalización y un monitoreo y corrección agresivos de los electrolitos séricos.
- Las formulaciones de cloruro de potasio vía oral varían dependiendo del fabricante y el país. En algunos lugares con recursos limitados existen versiones de liberación lenta. La cantidad de potasio por lo general es diferente que el tamaño de la tableta. Por ejemplo, una tableta de 200 mg de Slow-K contiene 8 mEq de potasio.
  - Se debe administrar potasio y magnesio vía oral ya sea dos horas antes o bien cuatro a seis horas después de las fluoroquinolonas ya que pueden interferir con la absorción de las fluoroquinolonas.
  - El potasio vía oral puede causar náuseas y vómitos. El magnesio vía oral puede causar diarrea.
- Se debe alentar la ingesta de potasio en la dieta. Los plátanos, las naranjas y los tomates son buenas fuentes suplementarias.
- El uso de 5 a 10 mg VO al día de amiloride o 25 mg VO al día de espironolactona podrían disminuir la pérdida de potasio y magnesio debido a los inyectables y podrían ayudar en casos severos que son refractarios a la terapia de reemplazo.

**Tabla 8 Manejo clínico de la hipocalcemia según el grado de severidad**

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente mortal
Hipocalcemia	3.4 - 3.0 mmol/L	2.9 - 2.5 mmol/L	2.4 - 2.0 mmol/L o terapia de reemplazo intensiva o requiere hospitalización	< 2.0 mmol/L o potasio anormal <i>con</i> paresia, íleo o arritmia potencialmente fatal
Acción	Continuar con	Continuar con	Considerar interrumpir	Interrumpir inyectable

	inyectable. Iniciar terapia de reemplazo de potasio vía oral. Verificar niveles séricos de magnesio y reponer si fuera necesario.	inyectable. Iniciar terapia agresiva de reemplazo de potasio vía oral. Reponer magnesio según corresponda.	el inyectable temporalmente. Comenzar terapia de reemplazo de potasio IV además de la oral. Reponer magnesio y otros electrolitos según corresponda.	temporalmente. Comenzar terapia de reemplazo de potasio IV además de la oral. Reponer magnesio y otros electrolitos según corresponda.
--	---	--	--	--

\*Referencia: División de Microbiología y Enfermedades Infecciosas de NIAID, escala de severidad, Nov-2007.

**Tabla 9 Manejo clínico de la hipomagnesemia según el grado de severidad**

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente mortal
Hipomagnesemia	0.70-0.60 mmol/L	0.59-0.45 mmol/L	0.44-0.30 mmol/L	<0.30 mmol/L
Acción	Comenzar terapia de reemplazo de magnesio vía oral.	Comenzar terapia agresiva de reemplazo de magnesio vía oral.	Comenzar terapia de reemplazo de magnesio IV además de la oral. Reponer otros electrolitos según corresponda.	Comenzar terapia de reemplazo de magnesio IV además de la oral. Reponer otros electrolitos según corresponda.

\* Referencia: División de Microbiología y Enfermedades Infecciosas de NIAID, escala de severidad, Nov-2007.

#### **Estrategia de manejo sugerida:**

1. Monitorear niveles séricos de potasio, magnesio y calcio frecuentemente en pacientes con vómitos/diarrea y pacientes que reciben inyectables.
1. Buscar signos de deshidratación en pacientes con vómitos y diarrea. Comenzar terapia de rehidratación oral o intravenosa inmediatamente hasta que el volumen sea normal.
2. Reponer potasio y magnesio.
  - La hipocalcemia podría ser refractaria si la hipomagnesemia concurrente no se corrige.
  - Si no se puede verificar el nivel sérico de magnesio, comenzar terapia de reemplazo oral empírica en todos los casos de hipocalcemia con gluconato de magnesio 1000 mg dos veces al día.
3. En todos los pacientes con alteraciones de electrolitos séricos (Grado 1-4) realizar electrocardiograma lo antes posible y luego semanalmente hasta que el nivel de potasio y otros electrolitos regresen al rango normal.
4. Los fármacos que prolongan el intervalo QT se deberán discontinuar en pacientes con evidencia de prolongación del intervalo QT.
5. Las anomalías de electrolitos son reversibles cuando se discontinúa el agente inyectable. Aún después de suspender el inyectable, podrían pasar semanas o meses hasta que desaparezca el síndrome, por lo que la terapia de reemplazo de electrolitos debería continuar por varios meses luego de terminada la fase inyectable del tratamiento para TB-MDR.

**Tabla 10 Terapia de reemplazo de potasio**

Nivel de potasio (mmol/L)	Dosificación	Frecuencia de monitoreo
>3.4	Ninguna	Mensualmente
3.3-3.4	40 mmol VO en 2-3 dosis divididas al día	Mensualmente
2.9-3.2	60-80 mmol VO en 3 dosis divididas al día	Semanalmente
2.7-2.8	60 mmol VO cada ocho horas	Uno a dos días
2.5-2.6	80 mmol VO cada ocho horas	Diariamente
<2.5	10 mmol/hora IV y 80 mmol VO cada seis a ocho horas	Una hora después de la infusión, cada seis horas con reemplazo IV

Nota: La preparación normal de una infusión de cloruro de potasio es 40 mmol (3 ampollas) en 1 L de solución salina normal (0.9% NaCl) administrada por vía IV durante 4 horas. No exceder una tasa de infusión de 10 mmol/hora (250 ml/hr). Ampollas de cloruro de potasio 10% (100 mg/ml) = 1 g por ampolla = 13.4 mmol. Tabletas de liberación sostenida de cloruro de potasio de 600 mg = 8 mmol/tableta.

**Tabla 11 Terapia de reemplazo de magnesio**

Nivel de magnesio (mmol/L)	Dosis diaria total	Frecuencia de monitoreo
>0.70 o más	Ninguna	Mensualmente
0.60 - 0.70	1,000 mg - 1,200 mg	Mensualmente
0.45 - 0.59	2,000 mg	Uno a siete días
< 0.45	3,000 mg - 6,000 mg	Diariamente

Nota: Las cantidades mayores a 2,000 mg por lo general se administran IV o IM. La preparación normal es 2 g de sulfato de magnesio en 100 mL o 4 g en 250 mL solución salina normal. No exceder una tasa de infusión de 150 mg/min (2 g en 100 mL administrados en una a dos horas, 4 g en 250 mL administrados en dos a cuatro horas).

### 6.3.7 Hipotiroidismo

**Posibles fármacos antituberculosos causantes: Eto/Pto, PAS.**

**Posibles causas relacionadas con los TAR: d4T.**

- Etionamida (o protionamida) y PAS tienen un efecto tóxico directo en la tiroides que interfiere con la síntesis de la hormona tiroidea. La incidencia exacta de hipotiroidismo se desconoce, pero es probablemente más común de lo que se cree tradicionalmente.
- Los pacientes podrían desarrollar síntomas tan pronto como unas semanas luego de la exposición a los medicamentos ofensores.
- Los síntomas de hipotiroidismo incluyen cansancio, somnolencia, intolerancia al frío, piel seca, cabello grueso y estreñimiento, así como depresión y problemas de concentración. Durante el examen, se podría encontrar bocio y retraso en reflejos tendinosos profundos.



- En hipotiroidismo primario, el diagnóstico confirmatorio es a través de un nivel sérico de TSH mayor a 10.0 mU/L, lo que indica supresión de la producción de la hormona tiroidea en la glándula tiroidea. No se necesitan otras pruebas tiroideas (por ejemplo, T<sub>4</sub> libre, T<sub>3</sub>) para el diagnóstico o el monitoreo del tratamiento.
- En pacientes coinfectados con VIH, existe cierta evidencia de que el hipotiroidismo pudiera estar asociado con algunos ARV, particularmente estavudina (d4T).
- El hipotiroidismo puede causar prolongación del intervalo QT. Realizar un ECG cuando se encuentre hipotiroidismo y si se encuentra prolongación del intervalo QT o una arritmia derivar para hospitalización y un manejo adecuado.

**Tabla 12 Manejo clínico del hipotiroidismo según el grado de severidad**

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente mortal
Hipotiroidismo	Asintomático; solo observaciones clínicas o diagnósticas; no se indica intervención	Sintomático; se indica reemplazo tiroideo; limitación en AVD	Síntomas severos; limitación en AVD de autocuidado; requiere hospitalización	Consecuencias potencialmente fatales; requiere intervención urgente
Acción	Continuar con fármacos antituberculosos.	Continuar con fármacos antituberculosos. Comenzar con tiroxina.	Continuar con fármacos antituberculosos. Comenzar con tiroxina.	Interrumpir todos los fármacos antituberculosos. Comenzar con tiroxina.

\* Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos de NCI, v.4.03 14-Jun-2010.

**Estrategia de manejo sugerida:**

1. En pacientes con hipotiroidismo, la mayoría de adultos requerirá 100 a 150 mcg de levotiroxina al día.
  - Los adultos jóvenes sanos podrían comenzar con 75 a 100 mcg al día.
  - Los pacientes mayores deberían comenzar el tratamiento con 50 mcg al día.
  - Los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa deberán comenzar con 25 mcg al día.
2. Los niños depuran la tiroxina más rápido que los adultos, por lo tanto, las dosis de reemplazo diarias podrían ser mayores.
  - Niños (4-15 años): 4 mcg/kg/día (la dosis máxima es 200 mcg).
  - Niños pequeños (1-3 años): 10-15 mcg/kg/día (la dosis máxima es 200 mcg).
3. Monitorear la TSH cada mes o cada dos meses y aumentar la dosis 25 a 50 mcg hasta que la TSH se encuentre dentro del rango normal. Ajustar la dosis más lentamente en pacientes adultos mayores y pacientes con condiciones cardíacas.

4. El hipotiroidismo se revierte luego de la discontinuación de etionamida/protionamida o PAS. Como consecuencia, podría detenerse el tratamiento de reemplazo de hormona tiroidea varios meses después de terminado el tratamiento para la TB-MDR.

## 6.4 Eventos adversos frecuentes

Esta tabla ha sido extraída de la Escala de Asignación de Severidad , que se puede encontrar en <http://endtb.org/resources/pharmacovigilance>. La siguiente tabla no incluye los eventos adversos de interés; para esas escalas de severidad, consulte la sección correspondiente.

**Tabla 13 Lista de eventos adversos más frecuentes**

Evento adverso	Definición	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Trastornos cardiovasculares</b>					
Ritmo cardíaco	Anomalía en el ritmo cardíaco diferente a prolongación del intervalo QT .	N/A	Asintomático, signos transitorios, no requiere tratamiento	Recurrente/persistente; requiere tratamiento sintomático	Disritmia inestable; requiere hospitalización y tratamiento
<b>Química</b>					
Lactato (acidosis láctica)	Aumento de lactato en sangre acompañado o no de acidificación de la sangre.	ULN to < 2.0 x ULN sin acidosis	≥ 2.0 x ULN sin acidosis	Aumento de lactato con pH < 7.3 sin consecuencias potencialmente fatales	Aumento de lactato con pH < 7.3 con consecuencias potencialmente fatales
<b>Trastornos del oído</b>					
Tinnitus	Trastorno caracterizado por ruido en los oídos, como pitido, zumbido, rugido o chasquido.	Síntomas leves; no requiere intervención	Síntomas moderados; limitación en AVD	Síntomas severos; limitación en AVD de autocuidado.	N/A
Trastorno vestibular	Trastorno caracterizado por mareo, falta de equilibrio, náusea y problemas de visión.	N/A	Sintomático; limitación en AIVD	Síntomas severos; limitación en AVD de autocuidado	N/A
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Diarrea	Trastorno caracterizado por deposiciones frecuentes y aguadas.	Leve o transitorio; 3-4 deposiciones sueltas/día o diarrea leve de < 1 semana de duración	Moderado o persistente; 5-7 deposiciones sueltas/día o diarrea de >1 semana de duración	>7 deposiciones sueltas/día o diarrea sanguinolenta; o hipotensión ortostática o desequilibrio electrolítico o necesidad de >2L líquidos IV	Choque hipotensivo o consecuencias fisiológicas que requieren hospitalización

Evento adverso	Definición	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Dispepsia	Trastorno caracterizado por una sensación incómoda, por lo general dolorosa, en el estómago, que conlleva a alteraciones en la digestión. Los síntomas incluyen ardor en el estómago, embotamiento, acidez, náusea y vómitos.	Síntomas leves; no requiere intervención.	Síntomas moderados; requiere intervención médica	Síntomas severos; requiere intervención quirúrgica	N/A
Náusea	Trastorno caracterizado por una sensación de indisposición y/o la urgente necesidad de vomitar.	Leve o transitorio; mantiene ingesta razonable	Molestias moderadas; disminuye la ingesta significativamente; limitación en algunas actividades	No hay ingesta significativa; requiere líquidos IV	Requiere hospitalización
Malestar oral/Disfagia	Trastorno caracterizado por dificultad para deglutir.	Molestias leves; no presenta dificultad para deglutir	Cierta limitación para beber/comer	Mucha limitación para comer/hablar; incapaz de deglutir alimentos sólidos	Incapaz de beber líquidos; requiere líquidos IV
Pancreatitis	Trastorno caracterizado por la inflamación del páncreas.	N/A	Elevación enzimática o solo hallazgos radiológicos	Dolor severo; vómitos; requiere intervención médica (por ejemplo, analgesia, soporte nutricional)	Consecuencias potencialmente fatales; requiere intervención urgente
Vómitos	Trastorno caracterizado por el acto reflejo de eyectar el contenido estomacal a través de la boca	1 episodio en 24 horas	2-5 episodios en 24 horas	>6 episodios en 24 horas o necesidad de líquidos IV	Consecuencias fisiológicas que requieren hospitalización o nutrición parenteral
<b>Trastornos generales</b>					
Dolor de cabeza	Trastorno caracterizado por la sensación de malestar en varias partes de la cabeza, no limitado al área de distribución de algún nervio.	Leve, no requiere tratamiento.	Transitorio, moderado; requiere tratamiento.	Severo; responde a terapia narcótica inicial.	Intratable; requiere terapia narcótica a repetición.

Evento adverso	Definición	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Trastornos inmunes</b>					
Reacción alérgica	Trastorno caracterizado por una respuesta adversa local o general a la exposición a un alérgeno. La 'anafilaxia' del estadio más grave se caracteriza por una reacción inflamatoria aguda que conlleva a la liberación de histamina y sustancias similares a la histamina desde los mastocitos, lo que causa una respuesta inmune de hipersensibilidad. Clínicamente, se presenta con problemas para respirar, mareo, hipotensión, cianosis y pérdida de la conciencia y podría conducir a la muerte.	Prurito sin sarpullido	Urticaria localizada	Urticaria generalizada; angioedema	Anafilaxia
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>					
Artralgia (dolor articular)	Trastorno caracterizado por una sensación de marcada incomodidad en una articulación.	Dolor leve que no interfiere con la función.	Dolor moderado, analgésicos y/o dolor que interfiere con la función pero no con AVD	Dolor severo; dolor y/o analgésicos que interfieren con AVD	Dolor incapacitante
Artritis	Trastorno caracterizado por inflamación que involucra una articulación.	Dolor leve con inflamación, eritema o hinchazón de la articulación, pero que no interfiere con la función.	Dolor moderado con inflamación, eritema o hinchazón de la articulación; interfiere con la función, pero no con AVD.	Dolor severo con inflamación, eritema o hinchazón de la articulación e interfiere con ADV.	Destrucción de articulación permanente y/o incapacitante.
Mialgia	Trastorno caracterizado por una incomodidad marcada causada por un músculo o grupo de músculos.	Mialgia sin limitación de la actividad.	Sensibilidad muscular (en otro lugar de inyección) o con discapacidad moderada de la actividad.	Sensibilidad muscular severa con marcada discapacidad de la actividad.	Mionecrosis franca.

Evento adverso	Definición	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Tendinopatía	Daños al tendón a partir de una leve inflamación, desgarro parcial a ruptura.	Estiramiento de fibras del tendón (no hay desgarro). Sensibilidad e hinchazón. Articulación estable.	Desgarro parcial de tendón. Sensibilidad e hinchazón moderada. Articulación desestabilizada o que cede durante la actividad, menor rango de movimiento.	Desgarro completo de tendón/ruptura. Sensibilidad e hinchazón significativa. Articulación desestabilizada. No hay movimiento de articulación durante contracción muscular. Requiere cirugía.	Complicación potencialmente fatal por la cirugía.
<b>Trastornos neurológicos</b>					
Disgeusia	Trastorno caracterizado por una experiencia sensorial anormal con el sabor de los alimentos; puede estar relacionada con una disminución del sentido del olfato.	Alteración del gusto pero no hay cambio en la dieta	Alteración del gusto con cambio en la dieta (por ejemplo, suplementos orales); gusto nocivo o desagradable; pérdida del gusto	N/A	N/A
Convulsión	Trastorno caracterizado por repentinas contracciones involuntarias esqueléticas y musculares de origen cerebral o del tallo cerebral.	Convulsión parcial breve; no hay pérdida de conciencia.	Convulsión breve generalizada.	Convulsiones múltiples a pesar de intervención médica.	Potencialmente fatal; convulsiones repetitivas prolongadas.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>					
Ansiedad	Trastorno caracterizado por aprehensión de peligro y temor acompañada de desasosiego, tensión, taquicardia y disnea desconectada de un estímulo claramente identificable.	Síntomas leves; no requiere intervención y/o puntaje de 1-17 en la escala de ansiedad de Hamilton.	Síntomas moderados; limitación en AVD y/o puntaje de 18-24 en la escala de ansiedad de Hamilton.	Síntomas severos; limitación en AVD de autocuidado; no requiere hospitalización y/o puntaje de 25-30 en la escala de ansiedad de Hamilton.	Potencialmente fatal; puntaje de >30 en la escala de ansiedad de Hamilton; y/o requiere hospitalización
Depresión	Trastorno caracterizado por sentimientos melancólicos de pena o infelicidad.	Síntomas depresivos leves y/o puntaje de depresión de 1-9 en el cuestionario sobre la salud del paciente - 9	Síntomas depresivos moderados; limitación en AVD y/o puntaje de depresión de 10-14 en el cuestionario sobre la	Síntomas depresivos severos; limitación en AVD de autocuidado; no requiere hospitalización y/o puntaje de depresión de 15-19 en el	Consecuencias potencialmente fatales, amenaza con dañarse o dañar a otros; puntaje de depresión de 20-27 en el

Evento adverso	Definición	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
		(PHQ9 siglas en inglés).	salud del paciente -9 (PHQ9 siglas en inglés).	cuestionario sobre la salud del paciente -9 (PHQ9 siglas en inglés).	cuestionario sobre la salud del paciente -9 (PHQ9 siglas en inglés); y/o requiere hospitalización.
Psicosis	Trastorno caracterizado por cambios en la personalidad, alteración del funcionamiento y pérdida de conexión con la realidad.	Síntomas psicóticos leves.	Síntomas psicóticos moderados (por ejemplo, discurso desorganizado; prueba de realidad alterada)	Síntomas psicóticos severos (por ejemplo, paranoide; desorganización extrema); no requiere hospitalización.	Consecuencias potencialmente fatales, amenaza con dañarse o dañar a otros; requiere hospitalización.
Pensamiento suicida	Trastorno caracterizado por pensamientos sobre quitarse la vida.	Aumento de ideas de muerte pero no hay deseo de quitarse la vida.	Ideas suicidas pero no hay plan ni intención específica.	Plan específico para cometer suicidio sin intención seria de morir lo que podría no requerir hospitalización.	Plan específico para cometer suicidio con seria intención de morir, lo que requiere de hospitalización.
<b>Sistema reproductivo y trastornos de las mamas</b>					
Ginecomastia	Trastorno caracterizado por desarrollo excesivo de las mamas en hombres.	Agrandamiento de mama asintomático.	Sintomático (por ejemplo, dolor o impacto psicosocial).	Síntomas severos; requiere intervención quirúrgica electiva.	N/A
<b>Trastornos de la piel</b>					
Síntomas mucocutáneos	Escala general de trastornos de la piel que va desde signos y síntomas (por ejemplo, prurito) a condiciones de la piel potencialmente fatales (por ejemplo, síndrome de Steven Johnson).	Eritema; prurito	Sarpullido maculopapular difuso, descamación y piel seca	Vesículas, descamación húmeda o ulceración.	Dermatitis exfoliativa, involucra membrana mucosa o presenta eritema multiforme o existe sospecha de Stevens-Johnson o presenta necrosis que requiere cirugía.
Prurito	Trastorno caracterizado por una sensación de picazón intensa.	Picazón leve en el lugar de inyección.	Picazón moderada en la extremidad de la inyección.	Picazón en todo el cuerpo.	N/A

Evento adverso	Definición	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hipo o hiperpigmentación de la piel	Trastorno caracterizado por una pérdida del pigmento de la piel o un oscurecimiento de la piel debido a una excesiva deposición de melanina.	Hipo o hiper pigmentación o despigmentación que cubre <10% del área de superficie corporal (ASC); no tiene impacto psicosocial.	Hipo o hiper pigmentación o despigmentación que cubre >10% del área de superficie corporal (ASC); impacto psicosocial asociado.	N/A	N/A



## 7 Referencias

Las referencias relevantes para producir esta guía incluyen:

- *Companion handbook to the WHO 2011 guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2<sup>nd</sup> edition* (WHO/HTM/TB/2014.11). WHO, Geneva. 2015.
- *The use of bedaquiline in the treatment of MDR-TB: interim policy guidance* (WHO/HTMTB/2013.6). WHO, Geneva. 2013.
- *The use of delamanid in the treatment of MDR-TB: interim policy guidance* (WHO/HTM/TB2014.23). WHO, Geneva. 2014.
- *Tuberculosis: practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliares. 2014 Edition.* Médecins Sans Frontières and Partners In Health.
- *PIH Guide to the Medical Management of MDR-TB, 2<sup>nd</sup> Edition.* Partners In Health, Boston, USA. USAID TB CARE II. 2013.