

# **BOLETIN TERAPÉUTICO**

**Información de Medicamentos  
Sección de Farmacia  
Dirección Técnica de Servicios de Salud  
Caja Costarricense de Seguro Social**



## **TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS**





## Tratamiento de la tuberculosis\*\*\*

### Regímenes recomendados de tratamiento

**Tabla 1. Infectious Diseases Society of America/United States Public Health Service. Sistema de clasificación por la fuerza de recomendaciones de tratamiento basadas en la calidad de evidencia**

<p><b>Fuerza de la recomendación</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Preferido; generalmente debe ser ofrecido</li><li>B. Alternativa; aceptable de ofrecer</li><li>C. Ofrecer cuando preferido o regímenes alternativos no pueden ser dados</li><li>D. Generalmente no debe ser ofrecido</li><li>E. Nunca debe ser ofrecido</li></ul> <p><b>Calidad de evidencia que apoya la recomendación</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>I. Al menos un ensayo aleatorizado apropiadamente con "clinical end points"</li><li>II. Ensayos clínicos que no son aleatorizados o fueron conducidos en otras poblaciones</li><li>III. Opinión de expertos</li></ul>
---

Hay 4 regímenes recomendados para tratar a los pacientes con tuberculosis causada por organismos susceptibles a las drogas. Aún cuando estos regímenes son ampliamente aplicables, se podrían dar modificaciones que deben ser hechas dentro de circunstancias especificadas. Cada régimen tiene una fase inicial de 2 meses seguida por una escogencia de opciones para la fase de continuación de 4 a 7 meses.

Debido a la proporción relativamente alta de pacientes adultos con tuberculosis causada por organismos que son resistentes a la isoniazida, 4 drogas son necesarias en la fase inicial para que el régimen de 6 meses sea máximamente efectivo. Por tanto, en la mayoría de las circunstancias, el régimen de tratamiento para todos los adultos con tuberculosis previamente no tratada debe consistir de una fase inicial de 2 meses de isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) y etambutol (EMB). Si (cuando) los resultados de pruebas de susceptibilidad son conocidos y los organismos son totalmente susceptibles, el EMB no necesita ser incluido. En niños cuya agudeza visual no puede ser evaluada, el EMB es usualmente no recomendado excepto cuando existe una gran probabilidad de que la enfermedad esta siendo causada por organismos resistentes a la INH o cuando el niño

tiene una tuberculosis de "tipo adulta" (infiltración del lóbulo superior, formación cavitaria). Si la PZA no puede ser incluida en la fase inicial de tratamiento, o si el aislado es resistente a sólo la PZA (circunstancia no usual), la fase inicial debe consistir de INH, RIF y EMB dados diariamente por dos meses (Régimen 4). Ejemplos de circunstancias en las cuales la PZA podría ser retenida incluyen enfermedad hepática severa, gota, y quizás en embarazo. El EMB debe ser incluido en la fase inicial del Régimen 4 hasta que la susceptibilidad a las drogas sea determinada.

Para pacientes recibiendo una terapia diaria, el EMB puede ser discontinuado tan pronto como los resultados de los estudios de susceptibilidad a las drogas demuestren que el aislado es susceptible a INH y RIF.

Aún cuando los ensayos clínicos han mostrado que la eficacia de la estreptomina (SM) es aproximadamente igual a la del EMB en la fase inicial del tratamiento, una gran frecuencia de resistencia a SM globalmente ha hecho de esta droga menos útil. De tal modo, la SM no se recomienda para intercambiarse con el EMB al menos que el organismo sea susceptible a la droga o el paciente sea de una población en la cual la resistencia al SM sea no probable.

La fase de continuación de tratamiento se da por 4 ó 7 meses. La fase de continuación de 4 meses debe ser usada en la gran mayoría de los pacientes. La fase de continuación de 7 meses se recomienda únicamente para tres grupos de pacientes: pacientes con tuberculosis cavitaria pulmonar causada por organismos susceptibles y cuyo cultivo del esputo obtenido al momento de haberse completado los 2 meses de tratamiento sea positivo; en pacientes siendo tratados con INH y rifapentina una vez a la semana y cuyos cultivos del esputo obtenidos al momento de haberse completado la fase inicial de tratamiento sean positivos.

### **Decisión para iniciar tratamiento**

La decisión para iniciar la quimioterapia antituberculosa combinada se debe basar en información epidemiológica; hallazgos clínicos, patológicos y radiográficos y en resultados del examen microscópico del frotis del esputo teñido del bacilo ácido resistente (AFB) (como por otros especímenes diagnósticos apropiadamente colectados) y cultivos por micobacteria. Una prueba de piel de tuberculina de derivado proteico purificado (PPD)

**Tabla 2. Regímenes de drogas para tuberculosis pulmonar positiva en cultivos causada por organismos susceptibles a las drogas**

Régimen	Fase inicial		Fase de continuación			Grado* (Evidencia)†		
	Drogas	Intervalos y dosis‡ (duración mínima)	Régimen	Drogas	Intervalos y dosis‡§ (duración mínima)	Rango de dosis totales (duración mínima)	HIV <sup>-</sup>	HIV <sup>+</sup>
1	INH RIF PZA EMB	Siete días por semana por 56 dosis (8 sem) ó 5 d/sem por 40 dosis (8 sem) ¶	1a	INH/RIF	Siete días por semana por 126 dosis (18 semanas) ó 5 d/sem por 90 dosis (18 semanas) ¶	182-130 (26 semanas)	A (I)	A (II)
			1b	INH/RIF	Dos veces por semana por 36 dosis (18 semanas)	92-76 (26 semanas)	A (I)	A (II) #
			1c**	INH/RPT	Una vez por semana por 18 dosis (18 semanas)	74-58 (26 semanas)	B (I)	E (I)
2	INH RIF PZA EMB	Siete días por semana por 14 dosis (2 sem), luego dos veces por semana por 12 dosis (2 sem) ó 5 d/sem por 10 dosis (2 sem) ¶ luego dos veces por semana por 12 dosis (6 semanas)	2a	INH/RIF	Dos veces por semana por 36 dosis (18 semanas)	62-58 (26 semanas)	A (II)	B (II) #
			2b**	INH/RPT	Una vez por semana por 18 dosis (18 semanas)	44-40 (26 semanas)	B (I)	E (I)
3	INH RIF PZA EMB	Tres veces por semana por 24 dosis (8 semanas)	3a	INH/RIF	Tres veces por semana por 54 dosis (18 semanas)	78 (26 semanas)	B (I)	B (II)

4	INH RIF EMB	Siete días por semana por 56 dosis (8 semanas) ó 5 d/sem por 40 dosis (8 sem) ¶	4a	INH/RIF	Siete días por semana por 217 dosis (31 semanas) ó 5 d/sem por 155 dosis (31 sem) ¶	273-195 (39 semanas)	C (I)	C (II)
			4b	INH/RIF	Dos veces por semana por 62 dosis (31 semanas)	118-102 (39 semanas)	C (I)	C (II)

Definición de abreviaciones: EMB: Etambutol; INH: Isoniazida; PZA: Pirazinamida; RIF: Rifampicina; RPT: Rifapentina.

\* Definición de grados de evidencia: A: Preferido; B: Alternativa aceptable; C: Ofrecido cuando A y B no puede ser dado; E: nunca debe ser dado.

† Definición de grados de evidencia: I: Ensayo clínico aleatorizado; II: Datos de ensayos clínicos que no fueron aleatorizados o fueron conducidos en otras poblaciones; III: Opinión de expertos.

‡ Cuando el DOT es usado, las drogas podrían ser dadas 5 d/sem y el número necesario de dosis ajustado. Aún cuando no hay estudios que comparen 5 con 7 dosis diarias, experiencia extensiva indica que esto pudiera ser una práctica efectiva.

§ Los pacientes con cavitación en radiografía de tórax inicial y cultivos positivos al completarse 2 meses de terapia deben recibir 7 meses (31 sem; 217 dosis (diarias) ó 62 dosis (dos veces por semana) de fase continua.

¶ Administración en 5 d/sem es siempre dado por DOT. El grado para 5 d/sem es AIII.

# No recomendado para pacientes infectados con el HIV con conteo de células CD4+ < 100 cél/ul.

\*\* Las opciones 1c y 2b deben ser usadas únicamente en pacientes HIV negativos que tienen frotis de esputo negativos al tiempo de haberse completado los 2 meses de terapia y que no tienen cavitación en la radiografía inicial de tórax. Para pacientes que empezaron este régimen y se halló un cultivo positivo de un espécimen de 2 meses, el tratamiento debe ser extendido por 3 meses más.

podría ser hecho al momento de la evaluación inicial, pero una prueba negativa no excluye el diagnóstico de tuberculosis activa. Sin embargo, una prueba positiva apoya el diagnóstico de tuberculosis pulmonar negativa a cultivos, tanto como la infección tuberculosa latente en personas con radiografía de tórax anormal estable consistente con tuberculosis inactiva.

Sí la sospecha de tuberculosis es alta o el paciente está seriamente enfermo con un desorden pulmonar o extrapulmonar, pensando que sea tuberculosis, iniciar lo más pronto posible la quimioterapia combinada usando uno de los regímenes recomendados, con frecuencia antes de que los resultados del frotis AFB sean conocidos y antes que los resultados de los cultivos de micobacteria sean obtenidos. Un frotis AFB positivo provee una evidencia inferencial para el diagnóstico de la tuberculosis. Sí el diagnóstico es confirmado por aislamiento del *M. tuberculosis* o una prueba positiva de amplificación de ácidos nucleicos, el tratamiento puede ser continuado para completar un curso estándar de terapia (Figura 1). Cuando el frotis AFB inicial y cultivos son negativos, se debe considerar otro diagnóstico y se deben considerar evaluaciones apropiadas. Sí ningún otro diagnóstico es establecido y la prueba de piel de tuberculina por PPD es positiva (en esta circunstancia una reacción de 5 mm ó más de induración es considerada positiva), la quimioterapia

combinada empírica debe ser iniciada. Si una respuesta radiográfica o clínica se da dentro de los 2 meses de iniciada la terapia y ningún otro diagnóstico ha sido establecido, un diagnóstico de tuberculosis pulmonar negativa a los cultivos puede ser hecho y el tratamiento continuado con 2 meses adicionales de INH y RIF para completar un total de 4 meses de tratamiento que es un régimen adecuado para tuberculosis pulmonar negativa a cultivos (Figura 2). Si no hay respuesta clínica o radiográfica a los 2 meses, el tratamiento puede ser parado y otro diagnóstico debe ser considerado incluyendo tuberculosis inactiva. Si los frotis AFB son negativos y la sospecha de tuberculosis activa es baja, el tratamiento puede ser aplazado hasta que los resultados de cultivos a micobacterias sean conocidos y una comparación con radiografía de tórax este disponible (usualmente en 2 meses) (Figura 2). En pacientes con sospecha baja que no han sido tratados inicialmente, si los cultivos son negativos y la prueba de piel de tuberculina por PPD es positiva (5 mm o más de induración), y la radiografía de tórax no ha cambiado después de 2 meses, uno de los tres regímenes recomendados para el tratamiento de la infección por tuberculosis latente pudiera ser usado. Estos incluyen (1) INH para un total de 9 meses, (2) RIF con o sin INH para un total de 4 meses, o (3) RIF y PZA para un total de 2 meses. Debido a los reportes de una tasa aumentada de hepatotoxicidad con el régimen de RIF-PZA, éste debe ser reservado para pacientes que probablemente no completen un curso largo de tratamiento, que pueden ser monitoreados más de cerca y que no tienen contraindicaciones de uso de este régimen.

**Tabla 3. Dosis de drogas antituberculosas en adultos y niños**

Droga	Presentación	Adultos/niños	Dosis			
			Diaria	1 1x/sem	2x/sem	3x/sem
<b>Drogas de primera línea</b>						
Isoniazida	Tabletas ranuradas 300 mg√	Adultos (max.)	5 mg/Kg (300 mg)	15 mg/Kg (900 mg)	15 mg/Kg (900 mg)	15 mg/Kg (900 mg)
		Niños (max.)	10-15 mg/Kg (300 mg)	—	20-30 mg/Kg (900 mg)	—
Rifampicina	Suspensión oral: 100 mg/5mL;	Adultos‡(max.)	10 mg/Kg (600 mg)	—	10 mg/Kg (600 mg)	10 mg/Kg (600 mg)
	Cápsulas 300 mg√	Niños (max.)	10-20 mg/Kg (600 mg)	—	10-20 mg/Kg (600 mg)	—
Rifabutina	Cápsulas 150 mg	Adultos‡(max.)	5 mg/Kg (300 mg)	—	5 mg/Kg (300 mg)	5 mg/Kg (300 mg)
		Niños (max.)	No se conocen dosis en niños	No se conocen dosis en niños	No se conocen dosis en niños	No se conocen dosis en niños
Rifapentina	Tabletas recubiertas 150 mg	Adultos	—	10 mg/Kg (fase de continuación) (600 mg)	—	—

			Niños	No está aprobada para uso en niños	No está aprobada para uso en niños	No está aprobada para uso en niños	No está aprobada para uso en niños
Pirazinamida	Tabletas mg√	500	Adultos	Ver Tabla 4	—	Ver Tabla 4	Ver Tabla 4
			Niños (max.)	15-30 mg/Kg (2 gramos)	—	50 mg/Kg (2 gramos)	—
Etambutol Clorhidrato	Tabletas recubiertas mg√	400	Adultos	Ver Tabla 5	—	Ver Tabla 5	Ver Tabla 5
			Niños§ (max.)	15-20 mg/Kg por día (1gramo)	—	50 mg/Kg (2.5 gramos)	—
<b>Drogas de segunda línea</b>							
Cicloserina	Cápsulas o tabletas mg√	250	Adultos (max.)	10-15 mg/Kg/d (1 gramo en dos dosis), usual 500-750 mg/d en dos dosis¶	No hay datos que apoyen la administración intermitente	No hay datos que apoyen la administración intermitente	No hay datos que apoyen la administración intermitente
			Niños (max.)	10-15 mg/Kg/d (1 gramo/d)	—	—	—
Etionamida	Tabletas mg√	250	Adultos#(max.)	15-20 mg/Kg/d (1 gramo por día), usual 500-750 mg/d en una sola dosis diaria o dos dosis divididas#	No hay datos que apoyen la administración intermitente	No hay datos que apoyen la administración intermitente	No hay datos que apoyen la administración intermitente
			Niños (max.)	15-20 mg/Kg/d (1 gramo/d)	No hay datos que apoyen la administración intermitente	No hay datos que apoyen la administración intermitente	No hay datos que apoyen la administración intermitente
Estreptomicina (Como Sulfato)	Inyectable, g√	1	Adultos (max.)	**	**	**	**
			Niños (max.)	20-40 mg/Kg/d (1 gramo)	—	20 mg/Kg	—

inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa.

§ La droga puede probablemente ser usada en forma segura en niños mayores pero debe ser usada con precaución en niños menores de 5 años de edad, en quienes la agudeza visual no puede ser monitoreada. En niños. En niños más jóvenes el EMB a la dosis de 15 mg/Kg por día puede ser usado si existe sospecha o hay probada resistencia a la INF ó RIF.

¶ Debe ser notado que aún cuando esta es la dosis recomendada en forma general, la mayoría de médicos con experiencia en el uso de la cicloserina indican que esta dosis es inusual para pacientes que sean capaces de tolerar esta cantidad. La medición de las concentraciones séricas son útiles para determinar la dosis óptima en un paciente dado.

# La dosis diaria única puede ser dada al acostarse o con la comida principal.

\*\* La dosis: 15 mg/Kg por día (1 g) y 10 mg/Kg en personas mayores de 59 años de edad (750 mg). La dosis usual: 750-1000 mg administrada vía intramuscular o intravenosa, dada como una dosis única 5-7 días /semana y reducida a dos o tres veces por semana después de los primeros 2-4 meses ó después de la conversión de los cultivos, dependiendo de la eficacia de las otras drogas en el régimen.

†† El uso a largo plazo (por varias semanas) de levofloxacinó en niños y adolescentes no ha sido aprobado debido a los efectos en el crecimiento de huesos y cartílagos. Sin embargo, la mayoría de expertos están de acuerdo de que la droga debe ser considerada en niños con tuberculosis causada por organismos resistentes a la INH y RIF. La dosis óptima es desconocida.

‡‡ El uso a largo plazo (por varias semanas) de moxifloxacinó en niños y adolescentes no ha sido aprobado debido a los efectos en el crecimiento de huesos y cartílagos. La dosis óptima es desconocida.

§§ El uso a largo plazo (por varias semanas) de gatifloxacinó en niños y adolescentes no ha sido aprobado debido a los efectos en el crecimiento de huesos y cartílagos. La dosis óptima es desconocida.

**Tabla 4. Dosis sugeridas de pirazinamida, usando la tableta entera, para adultos pesando entre 40-90 Kilogramos**

	Peso (Kg)*		
	40-55	56-75	76-90
<b>Diaria, mg (mg/Kg)</b>	<b>1000 (18.2-25.0)</b>	<b>1500 (20.0-26.8)</b>	<b>2000<sup>†</sup> (22.2-26.3)</b>
<b>Tres veces por semana, mg (mg/Kg)</b>	<b>1500 (27.3-37.5)</b>	<b>2500 (33.3-44.6)</b>	<b>3000<sup>†</sup> (33.3-39.5)</b>
<b>Dos veces por semana, mg (mg/Kg)</b>	<b>2000 (36.4-50.0)</b>	<b>3000 (40.0-53.6)</b>	<b>4000<sup>†</sup> (44.4-52.6)</b>

\* Basado en un peso corporal magro estimado.

† Dosis máxima independiente del peso.

**Tabla 5. Dosis sugeridas de etambutol, usando la tableta entera, para adultos pesando entre 40-90 Kilogramos**

	Peso (Kg)*		
	40-55	56-75	76-90
<b>Diaria, mg (mg/Kg)</b>	<b>800 (14.5-20.0)</b>	<b>1200 (16.0-21.4)</b>	<b>1600<sup>†</sup> (17.8-21.1)</b>
<b>Tres veces por semana, mg (mg/Kg)</b>	<b>1200 (21.8-30.0)</b>	<b>2000 (26.7-35.7)</b>	<b>2400<sup>†</sup> (26.7-31.6)</b>
<b>Dos veces por semana, mg (mg/Kg)</b>	<b>2000 (36.4-50.0)</b>	<b>2800 (37.3-50.0)</b>	<b>4000<sup>†</sup> (44.4-52.6)</b>

\* Basado en un peso corporal magro estimado.

† Dosis máxima independiente del peso.

**Tabla 6. Circunstancias epidemiológicas en las cuales una persona expuesta es en gran riesgo de infección con *Mycobacterium tuberculosis*\* resistente a las drogas**

---

- Exposición con persona con tuberculosis resistente a las drogas
  - Exposición con persona con tuberculosis activa que ha tenido tratamiento previo por tuberculosis (falla al tratamiento o recaída) y cuyos resultados de las pruebas de susceptibilidad son desconocidos
  - Exposición con persona con tuberculosis activa de áreas en las cuales existe una alta prevalencia de resistencia a las drogas
  - Exposición con persona que continua teniendo frotis de esputo positivos después de 2 meses de quimioterapia combinada
  - Viajar a un área de alta prevalencia de resistencia a drogas
-

\* Esta información es para ser usada en decidir si o no agregar una cuarta droga (usualmente EMB) en niños con tuberculosis activa, y no para inferir la necesidad empírica por un régimen de tratamiento de segunda línea

### **Guías y evaluaciones de seguimiento**

Los pacientes con sospecha de tener tuberculosis deben tener apropiados especímenes colectados para el examen microscópico y los cultivos micobacterianos. Cuando el pulmón es el sitio de la enfermedad, tres especímenes de esputo deben ser obtenidos. La inducción del esputo con solución salina hipertónica podría ser necesaria para obtener especímenes y broncoscopia (realizadas dentro de medidas apropiadas de control de la infección) podrían ser consideradas en pacientes que no son capaces de producir esputo, dependiendo de las circunstancias clínicas. Las pruebas de susceptibilidad para INH, RIF, y EMB deben ser realizadas en un cultivo positivo inicial, independiente de la fuente del espécimen. Las pruebas de susceptibilidad a drogas de segunda línea deben ser hechas únicamente en laboratorios de referencia y ser limitadas a especímenes del paciente quien ha tenido terapia previa, en quienes son contactos de pacientes con tuberculosis resistente a la s drogas, en quienes se ha demostrado resistencia a rifampicina o a otras drogas de primera línea, o en quienes tienen cultivos positivos después de más de tres meses de tratamiento.

Es recomendable que todos los pacientes con tuberculosis tengan consejería y pruebas por infección al VIH, al menos al momento que el tratamiento es iniciado, sino más temprano. En pacientes con infección HIV, un conteo de linfocitos CD4<sup>+</sup> debe ser obtenido. En pacientes con factores de riesgo por los virus de hepatitis B o C deben tener pruebas serológicas para estos virus. En todos los pacientes adultos las mediciones basales de aminotransferasas séricas (aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina, fosfatasa alcalina, creatinina sérica y conteo de plaquetas deben ser obtenidos. Las pruebas de agudeza visual y de discriminación del color rojo-verde deben ser obtenidas cuando es usado el EMB.

Durante el tratamiento de pacientes con tuberculosis pulmonar, un espécimen de esputo para examen microscópico y cultivo debe ser obtenido a un mínimo de intervalos de un mes hasta que dos especímenes consecutivos sean negativos en el cultivo. Frotis AFB más frecuentes podrían ser de utilidad para evaluar la respuesta temprana al tratamiento y proveer una indicación de contagiosidad. En pacientes con tuberculosis extrapulmonar la frecuencia y bondades de las evaluaciones podrían depender del sitio involucrado. Además, es crítico que los pacientes tengan evaluaciones clínicas al menos al mes para identificar posibles efectos adversos de las medicaciones antituberculosas y para evaluar la adherencia al tratamiento. En general, los pacientes no requieren de seguimiento después de haber completado la terapia pero deben ser instruidos de buscar atención pronta si recurren signos o síntomas.

Las mediciones de rutina de la función hepática y renal y el conteo de plaquetas no son necesarias durante el tratamiento al menos que los pacientes tengan alteraciones basales o se encuentren en gran riesgo de hepatotoxicidad (por ej., en infección por el virus de hepatitis B o C, abuso de alcohol). En cada visita mensual de pacientes tomando EMB, se debe evaluar por posibles disturbios visuales incluyendo visión borrosa o escotomata; prueba mensual de agudeza visual y de discriminación al color se recomienda en pacientes tomando dosis en miligramos/ kilogramo mayores que aquellas enlistadas en la Tabla 5 y en pacientes recibiendo la droga por más de dos meses.

## **Identificación y manejo de pacientes en gran riesgo de falla y recaída al tratamiento**

La presencia de cavitación en la radiografía inicial de tórax combinada con un cultivo de esputo positivo al momento de que la fase inicial de tratamiento es completada se ha mostrado en ensayos clínicos para identificar pacientes en alto riesgo por resultados adversos (falla al tratamiento, usualmente definida por cultivos positivos después de 4 meses de tratamiento; o recaída, definida por tuberculosis recurrente a cualquier tiempo después de haber completado el tratamiento y de cura aparente). Por esta razón es particularmente importante conducir una evaluación microbiológica 2 meses después de iniciado el tratamiento (Figura 1). Aproximadamente el 80% de los pacientes con tuberculosis pulmonar causada por organismos susceptibles a las drogas que han iniciado una terapia estándar de 4 drogas podrían tener cultivos negativos de esputo a este tiempo. A los pacientes con cultivos positivos después de 2 meses de tratamiento se les debe dar una cuidadosa evaluación para determinar la causa. En pacientes que tienen cultivos positivos después de 2 meses de tratamiento y que no han estado recibiendo DOT, la razón más común es la no adherencia al régimen. Otras posibilidades, especialmente en pacientes recibiendo DOT, incluye una enfermedad cavitaria extensiva al momento del diagnóstico, resistencia a las drogas, mala absorción de las drogas, errores de laboratorio y variación biológica en la respuesta.

En el "USPHS Study 22" cerca del 21% de los pacientes en el brazo control del estudio (una fase de continuación de INH y RIF dos veces por semana) que tuvieron cavitación en la radiografía inicial de tórax y un cultivo positivo a los 2 meses en esta juntura recayeron. Los pacientes que tuvieron únicamente uno de estos factores (cavitación o un cultivo positivo a los 2 meses) tuvieron tasas de recaída del 5-6% comparado con el 2% de pacientes que no tuvieron factor de riesgo. En vista de esta evidencia, se recomienda que, pacientes que tienen cavitación en la radiografía inicial de tórax y cuyo cultivo a los 2 meses es positivo, la duración mínima de tratamiento debe ser de 9 meses (un total de 84-273 dosis de cada uno de si las drogas son dadas en forma diaria o intermitent) (figura 1 y Tabla 2). La recomendación de alargar la fase de continuación del tratamiento se basa en la opinión de expertos y en los resultados de un estudio sobre la duración óptima del tratamiento para pacientes con tuberculosis mostrando que el tratamiento extendido de 6 a 8 meses en mayor medida reduce la tasa de recaídas (Escala AIII). La recomendación es además apoyada por los resultados de un ensayo en el cual la fase de continuación de una vez por semana de INH-rifapentina fue extendida a 7 meses para pacientes en alto riesgo de recaída. La tasa de recaída fue reducida con sujetos de control históricos de otro ensayo en el cual la fase de continuación fue de 4 meses.

En pacientes que tienen cavitación sobre la película inicial o un cultivo positivo después de completar la fase inicial de tratamiento (por ej., a los 2 meses), las tasas de recaída fueron del 5-6%. En este grupo las decisiones de prolongar la fase de continuación deben ser hechas sobre una base individual.

### **Terminación del tratamiento**

Un curso completo de terapia (terminación del tratamiento) es determinado más exactamente por el número total de dosis tomadas, no solamente por el tiempo de duración de la terapia. Por ejemplo, el régimen diario de "6 meses" (dado 7 días/semana) debe consistir de al menos 182 dosis de INH y RIF; y 56 dosis de PZA. De tal modo que los 6 meses es la duración mínima de tratamiento y exactamente indica la cantidad de tiempo que las drogas son dadas únicamente si no hay interrupciones en la administración de las drogas. En algunos casos,

debido a la toxicidad de las drogas o no adherencia al régimen de tratamiento, el número especificado de dosis no puede ser administrado dentro del período establecido. En tales casos la meta es liberar el número especificado de dosis dentro de un tiempo máximo de tiempo recomendado. Por ejemplo, en un régimen diario de 6 meses las 182 dosis deben ser administradas dentro de los 9 meses de iniciado el tratamiento. Si el tratamiento no es completado dentro de este período, el paciente debe ser evaluado para determinar la acción apropiada a tomar –continuación de tratamiento por una duración más larga o reiniciar el tratamiento desde el principio, ambos podrían requerir de medidas más restrictivas a ser usadas para asegurar la conclusión del tratamiento.

La experiencia clínica sugiere que los pacientes que están siendo manejados por DOT administrado 5 días/ semana tienen una tasa de éxito en la terapia equivalente a aquellos que se les está dando 7 días por semana.

De tal modo, la “terapia diaria” podría ser interpretada como DOT dado 5 días/semana y el número requerido de dosis a ser ajustado. Por ejemplo, para el régimen “diario” de 6 meses dado 5 días/ semana, el número total de dosis planeadas es de 130. (el DOT dado 5 días /semana ha sido usado en un número de ensayos clínicos, incluyendo el Estudio 22 USPHS, pero no ha sido evaluado en un ensayo controlado; por tanto, esta modificación debe ser clasificada AIII). Como una opción, a los pacientes podría ser dada la medicación a tomar sin DOT los fines de semana.

Las interrupciones en el tratamiento podrían tener un efecto significativo en la duración de la terapia. La reinstitución del tratamiento debe tomar en cuenta la carga bacilar del paciente, el punto en tiempo cuando la interrupción ocurrió, y la duración de la interrupción. En general, si la interrupción fue al inicio del tratamiento y con una larga duración de la misma, efectos más serios y una mayor necesidad de reiniciar la terapia desde el inicio.

### **Aspectos prácticos en el manejo del paciente y la duración del tratamiento**

Los medicamentos antituberculosos de primera línea deben ser administrados juntos; el fraccionamiento de la dosis debe ser evitado. Las preparaciones combinadas a dosis fijas podrían ser administradas como drogas individuales y podrían disminuir el riesgo de resistencia adquirida y errores en la medicación. Las combinaciones a dosis fijas podrían ser usadas cuando el DOT es dado diariamente y son especialmente útiles cuando el DOT no es posible, pero éstas no están formuladas para uso con dosificación intermitente. Debe ser anotado que en pacientes que pesan más de 90 Kg la dosis de PZA en la combinación de tres drogas es insuficiente y tabletas adicionales de PZA son necesarias. Existen dos formulaciones combinadas aprobadas en los Estados Unidos: INH y RIF (Rifamate®) e INH, RIF y PZA (Pifater®).

Los médicos que tratan a los pacientes con tuberculosis deben ser vigilantes por interacción de drogas. Dada la frecuencia de condiciones de co-morbilidad, es realmente común que estos pacientes estén tomando una variedad de otros medicamentos, los efectos de los cuales podrían ser alterados por las drogas antituberculosas, especialmente las rifamicinas.

Los efectos adversos, en especial trastornos a nivel gastrointestinal, son relativamente comunes en las primeras semanas de terapia antituberculosa; sin embargo, las drogas antituberculosas de primera línea, particularmente la RIF; no debe ser descontinuada a causa de efectos laterales menores. Aún cuando la ingestión con alimentos retarda o moderadamente disminuye la absorción de drogas antituberculosas, los efectos de los alimentos son poco significativos clínicamente. De tal modo, si los pacientes tienen trastorno epigástrico o náusea con las drogas de primera línea, se recomienda tomar las dosis con comidas o cambiar la hora de dosificación.

La administración con alimentos es preferible a fraccionar una dosis o cambiar a una droga de segunda línea.

La hepatitis inducida por drogas, el cual es el efecto adverso serio más común, que se define como una elevación en los niveles de AST en tres veces el nivel superior normal en la presencia de síntomas, o más de cinco veces en el límite superior del normal en la ausencia de síntomas. Si la hepatitis se presenta, tanto la INH, RIF y la PZA causan un potencial daño hepático, deben ser suspendidas en forma inmediata. Las pruebas serológicas para los virus de hepatitis A, B y C (sino fueron realizadas) deben ser realizadas y el paciente cuestionado debe ser cuidadosamente observado por exposición a otras posibles hepatotoxinas, especialmente el alcohol. Dos o más drogas antituberculosas sin hepatotoxicidad, tales como el EMB, SM, amikacina/kanamicina, capreomicina o una fluoroquinolona (levofloxacino, moxifloxacino, o gatifloxacino), podrían ser usados hasta que la causa de la hepatitis sea identificada. Una vez que el nivel AST disminuye a menos de dos veces el límite superior del normal y los síntomas han mejorado en forma significativa, las drogas de primera línea deben ser re-iniciadas en forma secuencial. Un monitoreo cercano, con mediciones repetidas de AST sérico y bilirrubina y revisión de síntomas, es esencial en el manejo de estos pacientes.

### **Tratamiento en situaciones especiales**

#### **Infeción por HIV**

Las recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados con el HIV son con pocas excepciones las mismas para aquellos que no están infectados con el HIV (Tabla 2). La INH-rápentina en fase de continuación de una vez por semana (Regímenes 1c y 2b) está contraindicada en pacientes infectados con el HIV debido a la no aceptable alta tasa de recaídas, frecuentemente con organismos que han adquirido resistencia a las rifamicinas. El desarrollo de resistencia adquirida a la rifampicina ha sido además notado en los pacientes infectados con el HIV con inmunosupresión avanzada tratados con regímenes basados en rifampicina o rifabutina dos veces por semana. En consecuencia, los pacientes con conteo de células CD4+ <100/ $\mu$ l deben recibir tratamiento diariamente o tres veces por semana (Régimen 1/1<sup>a</sup> ó Régimen 3/3<sup>a</sup>). El DOT y otras estrategias que promueven la adherencia son especialmente importantes en pacientes con tuberculosis relacionada con el HIV.

El manejo de tuberculosis relacionada al HIV es complejo y requiere de expertos en el manejo de la enfermedad por el HIV y por la tuberculosis. Debido a que los pacientes infectados con el HIV están frecuentemente tomando numerosas medicaciones, algunas de las cuales interactúan con medicamentos antituberculosos, se estimula fuertemente que los expertos en el tratamiento de la tuberculosis relacionada al HIV sean consultados. Un interés particular es la interacción de rifamicinas con los agentes antirretrovirales y otras drogas anti-infecciosas. La rifampicina puede ser usada para el tratamiento de la tuberculosis con ciertas combinaciones de agentes antirretrovirales. La rifabutina, a cual tiene pocas interacciones problemáticas con otras drogas, podría además ser usada en lugar de la rifampicina y parece ser igualmente efectiva aún cuando las dosis de la rifabutina y los agentes antirretrovirales podrían requerir de ajustes. A medida que nuevos agentes antirretrovirales y más datos farmacocinéticos sean disponibles, estas recomendaciones son probables de ser modificadas.

En ocasiones, los pacientes con tuberculosis relacionada con el HIV podrían experimentar una exacerbación temporal de síntomas, signos o manifestaciones radiográficas de tuberculosis mientras están recibiendo el tratamiento antituberculoso. Este empeoramiento clínico o radiográfico (*reacción paradójica*) ocurre en pacientes infectados con el HIV con tuberculosis

activa y se piensa que es el resultado de la reconstitución inmune como una consecuencia de la terapia antirretroviral efectiva. Los síntomas y signos podrían incluir fiebre alta, linfadenopatía, expansión de lesiones en el sistema nervioso central y empeoramiento de hallazgos radiográficos de tórax. El diagnóstico de una reacción paradójica debe ser realizado únicamente después de que una evaluación exhaustiva ha excluido otras etiologías, particularmente falla al tratamiento antituberculoso. Los AINES podrían ser útiles para el alivio sintomático. En las reacciones paradójicas, la prednisona (1-2 mg/Kg por día por 1-2 semanas) podría ser usada, aun cuando no hay datos de ensayos controlados que apoyen este abordaje (Clasificación CIII).

## Niños

Debido al alto riesgo de la tuberculosis diseminada en infantes y niños menores a 4 años de edad, el tratamiento debe ser iniciado tan pronto como el diagnóstico de tuberculosis es sospechado. En general, los regímenes recomendados para adultos son además los regímenes de escogencia para infantes, niños y adolescentes con tuberculosis, con la excepción del etambutol que no es usado de rutina en niños. Debido a que la carga bacilar en la tuberculosis tipo infantil es baja, es menos interesante con el desarrollo de resistencia adquirida a las drogas. Sin embargo, los niños y adolescentes podrían desarrollar tuberculosis del “tipo adulta” con infiltración del lóbulo superior, cavitación, y producción de esputo. En tales situaciones una fase inicial de 4 drogas debe ser dada hasta que la susceptibilidad sea probada. Cuando las circunstancias clínicas o epidemiológicas (Tabla 6) sugieren una gran probabilidad de resistencia a INH, el EMB puede ser usado seguramente a una dosis de 15-20 mg/Kg por día, igualmente en niños menores a 4 años, con pruebas oftalmológicas de rutina. La estreptomycin, kanamicina, o amikacina además pueden ser usadas como la cuarta droga, cuando sea necesario. La mayoría de los estudios de tratamiento en niños han usado 6 meses de INH y R<sup>+</sup> completado durante los dos primeros meses con PZA. Esta combinación de tres drogas tiene una tasa de éxito mayor al 95% y una tasa de reacciones adversas a las drogas menor al 2%.

La mayoría de estudios de tratamiento de dosificación intermitente en niños han usado administración diaria de drogas en las primeras 2 semanas o 2 meses. El DOT debe ser siempre usado en el tratamiento de niños.

A causa de que es difícil aislar el *M. tuberculosis* de un niño con tuberculosis pulmonar, es con frecuencia necesario confiar en los resultados de pruebas de susceptibilidad a las drogas de los organismos aislados de la fuente presumida, con el fin de guiar a la escogencia de la droga. En casos de sospecha de tuberculosis resistente a las drogas en un niño o cuando un fuente aislada no es disponible, los especímenes para evaluación microbiológica deben ser obtenidos vía una aspiración gástrica temprana por la mañana, lavado broncoalveolar o biopsia.

En general, la tuberculosis extrapulmonar en niños puede ser tratada con los mismos regímenes como la enfermedad pulmonar. Excepciones son la tuberculosis diseminada y la meningitis tuberculosa, para las cuales los datos son inadecuados que apoyan terapia por 6 meses; de tal modo que 9-12 meses de tratamiento es lo recomendado.

El tratamiento óptimo de la tuberculosis pulmonar en niños y adolescentes con infección por el HIV es desconocido. La “American Academy of Pediatrics” recomienda que la terapia inicial debe siempre incluir al menos tres drogas, y la duración total de la terapia debe ser al menos por 9 meses, aún cuando no hay datos que apoyen esta recomendación.

## **Tuberculosis extra-pulmonar**

Los principios básicos que apoyan el tratamiento de la tuberculosis pulmonar además aplican a las formas extra-pulmonares de la enfermedad. Aún cuando relativamente pocos estudios han examinado el tratamiento de la tuberculosis extra-pulmonar, un aumento en la evidencia sugiere que regímenes de 6 a 9 meses que incluyen INH y RIF son efectivos. De tal modo, un curso de terapia de 6 meses, se recomienda para tratar la tuberculosis que involucra cualquier sitio con la excepción de las meninges, para las cuales se recomienda un régimen de 9-12 meses. La prolongación de la terapia además debe ser considerada en pacientes con tuberculosis en cualquier sitio que es lento a responder. La adición de corticosteroides se recomienda en pacientes con pericarditis tuberculosa y meningitis tuberculosa.

## **Tuberculosis negativa a los cultivos y evidencia radiográfica de tuberculosis pulmonar previa**

La falla en el aislamiento del *M. tuberculosis* de personas con sospecha de tener tuberculosis pulmonar sobre la base de las características clínicas y exámenes radiográficos de tórax no excluyen un diagnóstico de tuberculosis activa. Diagnósticos alternos deben ser considerados con cuidado y otros estudios diagnósticos apropiados emprendidos en personas con aparente tuberculosis negativa a los cultivos. El abordaje general de manejo es mostrado en la figura 2. Un diagnóstico de tuberculosis puede ser fuertemente inferido por la respuesta clínica y radiográfica al tratamiento antituberculoso. Una re-evaluación cuidadosa debe ser realizada después de 2 meses de terapia para determinar si ha habido una respuesta atribuible al tratamiento antituberculoso. Si la mejoría clínica o radiográfica es notada y ninguna otra etiología es identificada, el tratamiento debe ser continuado por tuberculosis activa. Los regímenes de tratamiento en esta circunstancia incluye uno de los regímenes estándar de 6 meses de quimioterapia o INH, RIF, PZA y EMB por 2 meses seguido por INH y RIF por otros 2 meses más (en total 4 meses). Sin embargo, los pacientes infectados con el HIV con tuberculosis pulmonar negativa a los cultivos deben ser tratados por un mínimo de 6 meses.

Las personas con una prueba de piel positiva a la tuberculina que tienen evidencia radiográfica de tuberculosis previa (por ej. infiltraciones fibronodulares del lóbulo superior ) pero que no han recibido terapia adecuada están en gran riesgo por el subsiguiente desarrollo de tuberculosis. Al menos que previas radiografías estén disponibles mostrando que la alteración es estable, se recomienda que el examen de esputo (usando inducción al esputo si necesario) sea efectuado para evaluar la posibilidad de que tuberculosis activa esta siendo presente. Además, si el paciente tiene síntomas de tuberculosis relacionada a un sitio extra-pulmonar, una apropiada evaluación debe ser emprendida. Una vez que la tuberculosis activa ha sido excluida (por ej., por cultivos negativos y radiografía de tórax estable), los regímenes de tratamiento son aquellos usados para la tuberculosis latente: INH por 9 meses, RIF (con o sin INH) por 4 meses, o RIF y PZA por 2 meses (en pacientes que probablemente no completen un curso largo y que pueden ser monitoreados de cerca) (Figura 2).

## **Insuficiencia renal y enfermedad renal terminal**

Las guías de dosificación específica para pacientes con insuficiencia renal y con enfermedad renal terminal son dadas en la Tabla 5. En pacientes en hemodiálisis, la administración de todas las drogas después de la diálisis es preferida para facilitar el DOT y evitar la remoción prematura

de drogas tales como la PZA y cicloserina. Para evitar la toxicidad es importante monitorear las concentraciones séricas en personas con insuficiencia renal que están tomando cicloserina o EMB. Existe poca información concerniente a los efectos de la diálisis peritoneal sobre el aclaramiento de las drogas antituberculosas.

### **Enfermedad hepática**

La INH, RIF y PZA pueden causar hepatitis que podría resultar en daño adicional del hígado en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Sin embargo, debido a la efectividad de estas drogas (particularmente la INH y RIF), éstas deben ser usadas en todo lo posible, igualmente en la presencia de enfermedad hepática pre-existente. Si la AST sérica es mayor a tres veces el nivel normal antes de la iniciación del tratamiento (y las alteraciones se piensa que no son causadas por la tuberculosis), existen ciertas opciones de tratamiento. Una opción es tratar con RIF, EMB y PZA por 6 meses, evitando la INH. Una segunda opción es tratar con INH y RIF por 9 meses, en suplemento con EMB hasta INH y RIF susceptibilidad sean demostradas, evitando a la PZA. en pacientes con enfermedad hepática severa un régimen con únicamente un agente hepatotóxico, generalmente RIF más EMB, pudiera ser dado por 12 meses, preferiblemente con otro agente, tal como una fluoroquinolona, por los 2 primeros meses; sin embargo, no hay datos que apoyen esta recomendación.

En todos los pacientes con enfermedad hepática pre-existente, el monitoreo frecuente clínico y de laboratorio debe ser realizado para detectar daño hepático inducido por las drogas.

### **Embarazo y lactancia**

Debido al riesgo de tuberculosis en el feto, el tratamiento antituberculoso en las mujeres embarazadas debe ser iniciado siempre que la probabilidad de enfermedad materna es de moderada a alta. El régimen de tratamiento inicial debe consistir de INH, RIF y EMB. Aún cuando todas estas drogas atraviesan la placenta, éstas no parecen tener efectos teratogénicos. La estreptomocina es la única droga antituberculosa documentada que tiene efectos dañinos sobre el feto (sordera congénita) y no debe ser usada. Aún cuando datos detallados de teratogenicidad no están disponibles, la PZA puede probablemente ser usada con seguridad en el embarazo y está recomendada por la OMS y la "International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). Sí la PZA no es incluida en el régimen de tratamiento inicial, la duración mínima de terapia es de 9 meses.

La lactancia materna no debe ser desestimulada en mujeres que están siendo tratadas con agentes antituberculosos de primera línea debido a las pequeñas concentraciones de estas drogas en la leche materna que no producen toxicidad en el neonato que está siendo amamantado. Por el contrario, drogas en leche materna no deben ser consideradas de servir como tratamiento efectivo para la tuberculosis o por tuberculosis latente en un infante siendo amamantado. El suplemento con piridoxina (25 mg / día) está recomendado en todas las mujeres tomando INH que están embarazadas o están amamantando. La cantidad de piridoxina en multivitaminas es variable pero en general menos de la cantidad requerida.

## **Manejo de las recaídas, falla al tratamiento y resistencia a las drogas**

La recaída se refiere a la circunstancia en la cual un paciente llega a estar y permanece negativo a los cultivos mientras recibe la terapia, pero, en algún momento después de completar la terapia, llega a estar positivo a los cultivos de nuevo o presenta un deterioro clínico o radiográfico que es consistente con la tuberculosis activa. En la última situación esfuerzos rigurosos deben hacerse para establecer un diagnóstico y obtener confirmación microbiológica de la recaída para hacer posible la prueba por resistencia a las drogas. La mayoría de las recaídas ocurren entre los primeros 6-12 meses después de haberse completado la terapia. En casi todos los pacientes con tuberculosis causada por organismos susceptibles y que fueron tratados con regímenes que contienen rifamicinas usando DOT, las recaídas ocurren con organismos susceptibles. Sin embargo, en pacientes que recibieron auto-terapia o un régimen sin rifamicinas y que presentan recaída, el riesgo de resistencia adquirida es sustancial. Además, si la prueba inicial de susceptibilidad no fue realizada y el paciente falla o recae con un régimen conteniendo rifamicinas dada por DOT, existe una alta probabilidad de que el organismo fuera resistente desde el inicio.

La selección de tratamiento empírico en pacientes con recaída debe basarse en el esquema previo de tratamiento y severidad de la enfermedad. En paciente con tuberculosis que fue causada por organismos susceptibles a la droga y que fueron tratados mediante DOT, la iniciación de un régimen estándar con 4 drogas es apropiado hasta que los resultados de las pruebas de susceptibilidad a las drogas estén disponibles. Sin embargo, en pacientes que tienen formas de tuberculosis que amenacen la vida, al menos tres agentes adicionales a los cuales los organismos probablemente sean susceptibles deben ser incluidos.

En pacientes con recaída que no recibieron DOT, que no fueron tratados con un régimen basado en rifamicinas, o que son conocidos o se presume que han tenido tratamiento irregular, es prudente inferir que la resistencia a las drogas está presente y se debe empezar un régimen expandido con INH, RIF y PZA más dos o tres agentes adicionales con base a una probabilidad de susceptibilidad *in vitro*. Los agentes usuales a ser empleados pudieran incluir una fluoroquinolona (levofloxacino, moxifloxacino, o gatifloxacino), un agente inyectable tal como SM (si no usado previamente y la susceptibilidad a SM no ha sido establecida), amikacina, kanamicina, o capreomicina, con o sin una droga oral.

La falla al tratamiento es definida como cultivos positivos en forma continua o recurrente durante el curso de la terapia antituberculosa. Después de tres meses de terapia con multidrogas para la tuberculosis pulmonar causada por organismos susceptibles a la droga, el 90-95% de los pacientes podrían tener cultivos negativos y mostrar mejoría clínica. De tal modo, que los pacientes con cultivos positivos después de tres meses con un tratamiento que debe ser efectivo, deben ser evaluados con cuidado para identificar la causa del retardo en la conversión. Los pacientes cuyos cultivos de esputo permanecen positivos después de 4 meses de tratamiento deben ser considerados con falla al tratamiento.

Las posibles razones por falla al tratamiento en pacientes recibiendo regímenes apropiados incluyen la no adherencia a los regímenes de tratamiento (la razón más común), resistencia a las drogas, mala-absorción de las drogas, error de laboratorio y variación biológica extrema en la respuesta. Si falla al tratamiento se presenta, se aconseja una pronta consulta. Si la falla es probablemente debida a resistencia a las drogas y el paciente está seriamente enfermo, un re-tratamiento empírico pudiera ser empezado o la administración de un régimen alterado pudiera ser aplazado hasta que los resultados de la prueba de susceptibilidad a las drogas de un aislado reciente este disponible. Si el paciente está seriamente enfermo o el frotis AFB del esputo es

positivo, un régimen empírico debe ser empezado en forma inmediata y continuarlo hasta que las pruebas de susceptibilidad estén disponibles. En pacientes que tienen falla al tratamiento, los aislados de *M. tuberculosis* deben ser enviados en forma pronta a un laboratorio de referencia para la prueba de susceptibilidad a las drogas a agentes tanto de primera como segunda línea.

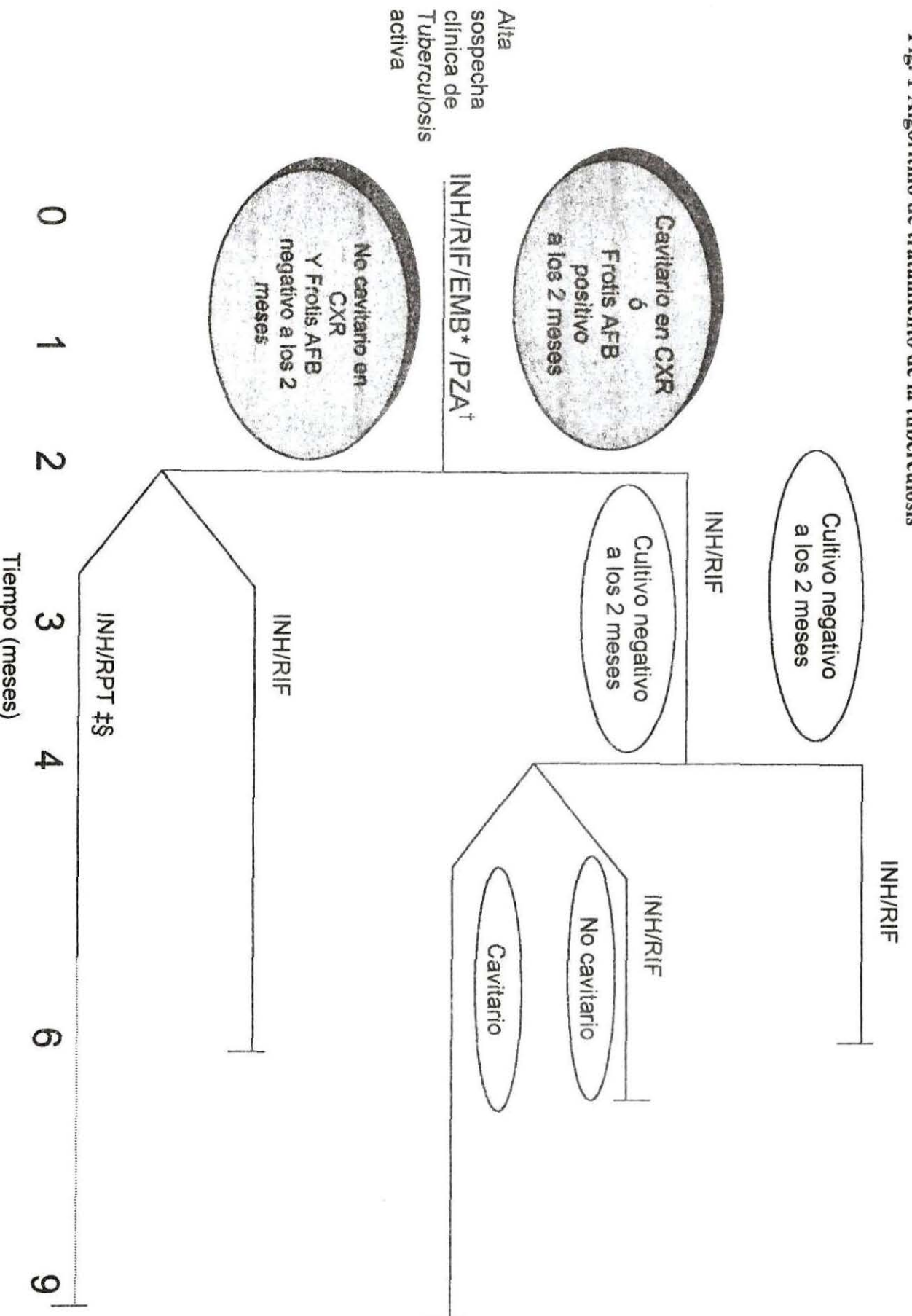
Un principio fundamental en el manejo de pacientes con falla al tratamiento es nunca agregar una droga única a un régimen fallando; ya que conlleva a resistencia adquirida a la nueva droga. En su lugar, al menos dos, y preferiblemente tres drogas nuevas a las cuales la susceptibilidad pudiera lógicamente ser inferida deben ser agregadas para disminuir la probabilidad de más resistencia adquirida. Los regímenes de re-tratamiento podrían incluir una fluoroquinolona, un agente inyectable tal como SM (si no usado previamente y el paciente no es de un área del mundo con tasas altas de resistencia a SM), amikacina, kanamicina o capreomicina y un agente oral adicional tal como el ácido p-aminosalicílico (PAS), cicloserina o etionamida. Una vez que las pruebas de susceptibilidad estén disponibles, el régimen debe ser ajustado de acuerdo a los resultados.

Los pacientes que tienen tuberculosis causada por cepas de *M. tuberculosis* resistente al menos a INH y RIF (resistente a multi-drogas (MDR)) están en alto riesgo de falla al tratamiento y de adicional resistencia adquirida. Tales pacientes deben ser referidos o consulta obtenida en centros de tratamiento especializados.

Aún cuando los pacientes con cepas resistentes a solo RIF tienen un mejor pronóstico que los pacientes con cepas MDR, hay además un gran riesgo en falla al tratamiento y resistencia adicional debe ser manejada en consulta con un experto.

Estudios definitivos aleatorizados o controlados no han sido realizados para establecer regímenes óptimos para tratar pacientes con varios patrones de tuberculosis resistente a las drogas; de tal modo, las recomendaciones de tratamiento son basadas en opinión de expertos, guiados por principios generales. La Tabla 13 contiene regímenes de tratamiento sugeridos para usar en pacientes con varios patrones de tuberculosis resistente a las drogas (todos son clasificados AIII). El papel de la cirugía de resección en el manejo de pacientes con extensiva tuberculosis pulmonar MDR no ha sido establecido en estudios aleatorizados y los resultados han sido mixtos. La cirugía deber ser efectuada por cirujanos con experiencia en estas situaciones y únicamente después de que el paciente ha recibido ciertos meses de quimioterapia intensiva. La opinión de expertos sugiere que la quimioterapia sea continuada por 1-2 años post-operatoriamente para prevenir la recaída.

Fig. 1 Algoritmo de tratamiento de la tuberculosis



En pacientes en quienes la tuberculosis es dada o fuertemente sospechada debe darse tratamiento iniciado con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol por dos meses. Se debe repetir el frotis y cultivo a los 2 meses de completado el tratamiento. Si las cavidades fueron vistas en la radiografía inicial de tórax o el frotis de ácido resistente es positivo al completarse los dos meses de tratamiento, la fase de continuación de tratamiento debe consistir de isoniazida y rifampicina diariamente o dos veces por semana por 4 meses para completar un total de 6 meses de tratamiento. Si la cavitación estuvo presente en la radiografía inicial de tórax y el cultivo al tiempo de completarse el tratamiento de 2 meses de terapia es positivo, la fase de continuación debe ser alargada a 7 meses (para un total de 9 meses de tratamiento). Si el paciente tiene infección por HIV y el conteo de células CD4<sup>+</sup> es <100 /ul, la fase de continuación debe consistir de isoniazida y rifampicina por día o tres veces por semana. En pacientes no infectados con el HIV que no tienen cavitación en la radiografía de pecho y que son negativos al frotis ácido resistente al completar 2 meses de tratamiento, la fase de continuación podría consistir de isoniazida una vez y rifapentina una vez por semana o de isoniazida y rifampicina una vez al día o dos veces por semana, para completar un total de 6 meses. Los pacientes recibiendo isoniazida y rifapentina, y cuyos cultivos a los dos meses son positivos, se debe extender el tratamiento por 3 meses más (total de 9 meses).

\* EMB podría ser discontinuado cuando los resultados de las pruebas de susceptibilidad a las drogas no indican resistencia a drogas.

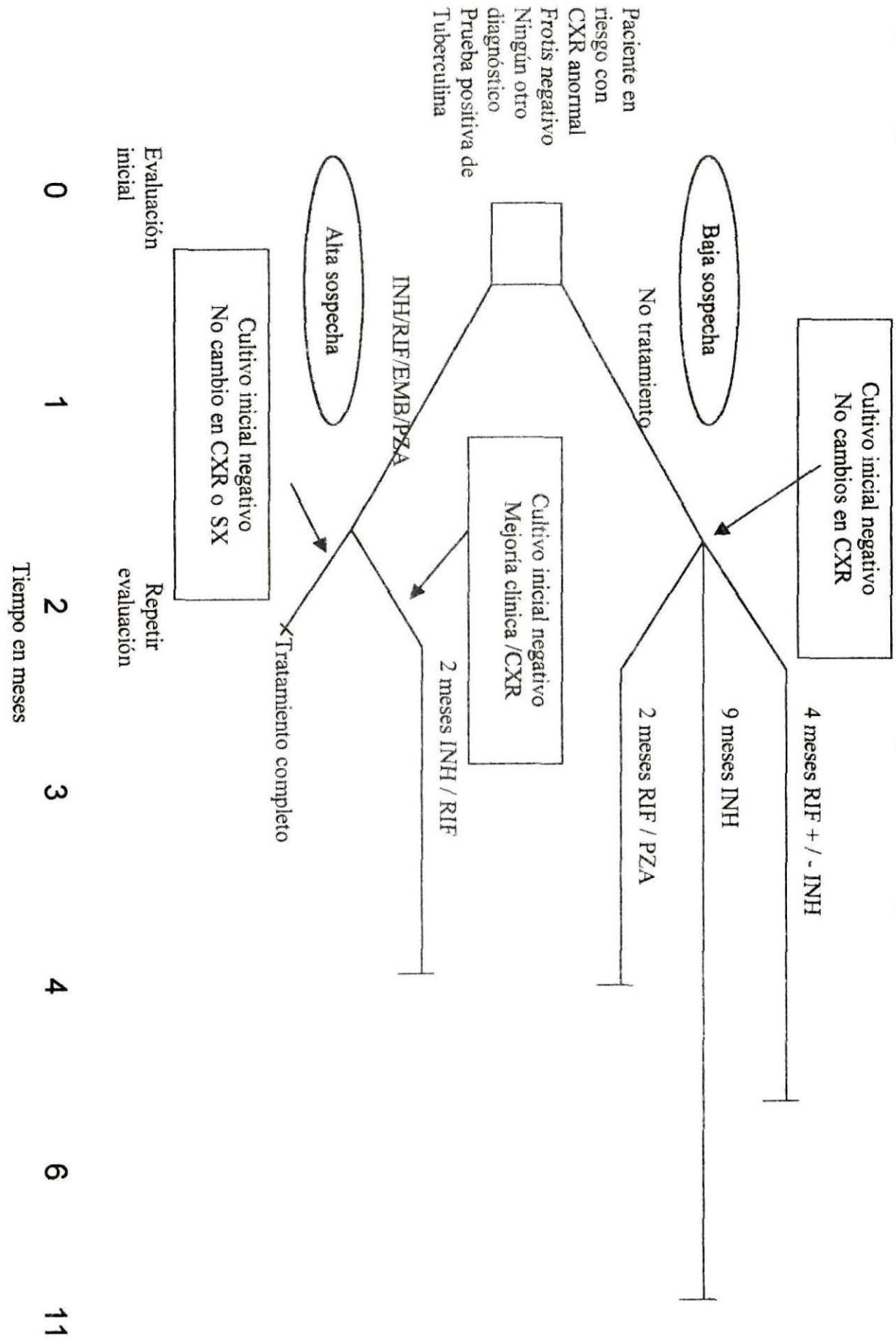
† PZA podría ser discontinuada después que ésta ha sido tomada por 2 meses (56 dosis).

‡ RPT no debe ser usada en en pacientes infectados con el HIV con tuberculosis o en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

§ La terapia debe ser extendida a 9 meses si el cultivo a los 2 meses es positivo.

CXR = radiografía de tórax ; EMB= etambutol; INH= isoniazida; PZA= pirazinamida; RIF= rifampicina; RPT= rifapentina.

**Figura 2. Algoritmo de tratamiento para tuberculosis pulmonar activa negativa a cultivos y tuberculosis inactiva**



La decisión de iniciar el tratamiento en un paciente con frotis del esputo que es negativo depende del grado de sospecha de que el paciente tiene tuberculosis. Si la sospecha clínica es alta, la terapia con multidrogas debe ser iniciada antes de que los resultados de frotis resistente a ácidos y los cultivos sean conocidos. Si el diagnóstico es confirmado por un cultivo positivo, el tratamiento puede ser continuado a completar un curso estándar de terapia (ver figura 1). Si los cultivos iniciales permanecen negativos y el tratamiento ha consistido de múltiples drogas por 2 meses, hay dos opciones dependiendo del resultado de la evaluación a los 2 meses: 1) si el paciente muestra mejoría sintomática o radiográfica sin otro diagnóstico aparente, se puede inferir un diagnóstico de tuberculosis negativa al cultivo. El tratamiento debe ser continuado con isoniazida y rifampicina por 2 meses más; 2) si el paciente muestra ningún progreso sintomático ni radiográfico, una tuberculosis previa es improbable y el tratamiento es completo una vez que el tratamiento incluyendo al menos 2 meses de rifampicina y pirazinamida ha sido administrado. En pacientes con baja sospecha que no están recibiendo inicialmente tratamiento, si los cultivos permanecen negativos, el paciente no tiene síntomas y la radiografía de tórax no ha cambiado a los 2-3 meses, hay tres opciones de tratamiento: 1) isoniazida por 9 meses, 2) rifampicina con o sin isoniazida por 4 meses, o 3) rifampicina y pirazinamida por 2 meses.

CXR: Radiografía de tórax; EMT: etambutol; INH: isoniazida; PZA: pirazinamida; RIF: rifampicina; Sx: signos/síntomas. (nota: el régimen de RIF/PZA por 2 meses debe ser usado únicamente en pacientes que probablemente no completen un curso largo de tratamiento y que puedan ser monitoreados de cerca).

## Promoviendo la adherencia

Louis Pasteur una vez dijo, “El microbio no es nada...el terreno es cada cosa”. Asumiendo que las drogas son prescritas, el terreno (las circunstancias alrededor de cada paciente que podrían afectar su habilidad para completar el tratamiento) llega a ser la consideración más importante del tratamiento de la tuberculosis. Muchos factores podrían ser parte de este terreno. Factores que interfieren con la adherencia al régimen de tratamiento incluyen barreras culturales y lingüísticas, diferencias en los estilos de vida, sin hogar, drogadictos, y un gran número de otras condiciones y circunstancias que, para el paciente, son prioridades que compiten con la toma del tratamiento para la tuberculosis. Las barreras podrían estar relacionadas con el paciente, tales como conflicto en creencias de salud, alcohol o dependencia a las drogas, o enfermedad mental, o estas podrían estar relacionadas al sistema, tales como falta de transporte, inconveniencia en el horario de la clínica y en falta de interpretes. El manejo efectivo de la tuberculosis identifica y caracteriza el terreno y determina un apropiado plan de atención basado en cada uno de los factores identificados. Ventajas adicionales del abordaje centrado en el paciente son esos que aumentan la comunicación con el paciente, dan oportunidades para más educación concerniente a la tuberculosis y facilitan la extracción de información adicional concerniente a los contactos.

Para maximizar el cumplimiento de la terapia, los programas centrados en el paciente identifican y utilizan un amplio rango de abordajes basado en las necesidades y circunstancias de cada paciente. Entre estos abordajes, DOT es la estrategia inicial preferida y merece especial énfasis. Aún cuando DOT por sí mismo no ha sido sometido a ensayos controlados en áreas de baja incidencia (es clasificado como AII), estudios observacionales y un meta-análisis en los Estados Unidos sugieren con fuerza que DOT, acoplado con manejo individualizado, conlleva a los mejores resultados de tratamiento. A la fecha han sido publicados tres estudios de DOT en áreas de alta incidencia, dos de los cuales no mostraron beneficio y uno mostró una ventaja significativa para DOT. Lo que queda claro de estos estudios es que DOT no puede ser limitado meramente a una observación pasiva en la ingestión del medicamento; deben haber intervenciones agresivas cuando los pacientes les falten dosis. Usando DOT en esta manera puede únicamente mejorar los resultados.

DOT puede ser dado diaria o intermitentemente en el consultorio, clínica o en el campo (hogar del paciente, lugar de trabajo, escuela, calle, bar, o cualquier otro sitio que es mutuamente de acuerdo) por apropiado personal entrenado. DOT debe ser usado por todos los pacientes que residen en instituciones como hospitales, hogares de ancianos, centros de menores, o en otros sitios tales como sitios donde se da el tratamiento de la metadona, que son conducentes a la observación de la terapia. Sin embargo, igualmente en tales sitios supervisados la atención cuidadosa debe ser pagada para asegurar que la ingestión de la medicación es, por tanto observada. Es esencial que todos los pacientes siendo tratados con regímenes que usan administración intermitente de drogas tengan todas las dosis administradas mediante DOT debido a las potenciales serias consecuencias en las dosis que faltan. DOT además facilita la identificación temprana de la no adherencia, reacciones adversas y empeoramiento clínico de la tuberculosis. DOT provee una conexión cercana a los sistemas de atención de salud para un grupo de pacientes en riesgo alto de otros eventos adversos de salud y de tal modo facilitan la identificación y el manejo de otras condiciones.

El uso de DOT no garantiza la ingestión de todas las dosis de cada medicación. Los pacientes podrían faltas a sus citas, podrían no realmente deglutir las tabletas, o podrían deliberadamente regurgitar los medicamentos. En consecuencia, todos los pacientes, incluyendo aquellos que están siendo tratados con DOT, deben continuar de ser monitoreados por signos de falla al

tratamiento. DOT es únicamente un aspecto de un programa comprensivo centrado en el paciente que además, incluye incentivos y facilitadores descritos subsecuentemente. Los pacientes que son más probables de tener problemas en la adherencia (Tabla 7) deben ser prioritarios por DOT cuando los recursos son limitados. Cuando DOT no está siendo usado, las preparaciones de combinación a dosis fijas que contienen INH y RIF o INH, RIF y PZA reducen el riesgo de que el paciente tome solamente una droga y podría ayudar a prevenir el desarrollo de resistencia a las drogas. Las formulaciones combinadas son más fáciles de administrarse y además podrían reducir los errores de medicación.

**Tabla 7. Situaciones de prioridad para el uso de DOT**

1. Pacientes con las siguientes condiciones/circunstancias:
  - Tuberculosis pulmonar con frotis del esputo positivo
  - Falla al tratamiento
  - Resistencia a las drogas
  - Recaída
  - Infección por el HIV
  - Tratamiento previo para tuberculosis activa o tuberculosis latente
  - Actual o previo abuso de sustancias
  - Enfermedad psiquiátrica
  - Daño a la memoria
  - Previa no adherencia a la terapia
2. Niños y adolescentes

### **Drogas antituberculosas**

Actualmente la FDA ha aprobado drogas para el tratamiento de la tuberculosis (Tabla 8). Además, las fluoroquinolonas aún cuando no han sido aprobadas por la FDA para la tuberculosis, son usadas para tratar la tuberculosis causada por organismos resistentes a las drogas o para pacientes que son intolerantes a algunas de las drogas de primera línea. La rifabutina, aprobado para uso en la prevención de la enfermedad por *Mycobacterium avium* complex en pacientes con infección por HIV pero no aprobada para la tuberculosis, es útil para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes concurrentemente tomando drogas que tienen interacciones no aceptables con otras rifamicinas. La amikacina y kanamicina, usadas en pacientes con tuberculosis causada por organismos resistentes a las drogas, no han sido aprobados por la FDA para la tuberculosis.

De las drogas aprobadas, la isoniazida (INH), rifampicina (RIF), etambutol (EMB) y pirazinamida (PZA) son consideradas agentes antituberculosos de primera línea y forman el núcleo de regímenes de tratamiento inicial. La rifabutina y la rifapentina podrían además ser consideradas agentes de primera línea dentro de las situaciones descritas abajo. La estreptomycin (SM) fue formalmente considerada un agente de primera línea, y en algunos casos, es aún usada en el tratamiento inicial; sin embargo, una gran prevalencia de resistencia a SM en muchas partes del mundo ha disminuido su utilidad. El resto de drogas son reservadas para situaciones especiales tales como intolerancia o resistencia a las drogas.

**Tabla 8. Drogas antituberculosas en uso en los Estados Unidos**

<b>Drogas de primera línea</b>	<b>Drogas de segunda línea</b>
Isoniazida**	Cicloserina**
Rifampicina**	Etionamida**
Rifapentina	Levofloxacino*, **
Rifabutina*	Moxifloxacino*, **
Etambutol**	Gatifloxacino*
Pirazinamida**	Ácido p-aminosalicílico**
	Estreptomicina**
	Amikacina*, **/Kanamicina*
	Capreomicina**

\* No aprobada por la FDA, \*\* Incluidos en la Lista Oficial de Medicamentos CCSS

### **Drogas de primera línea**

#### **Isoniazida (INH)**

**Papel en el régimen de tratamiento.** La isoniazida (INH) es un agente de primera línea para el tratamiento de todas las formas de tuberculosis causada por organismos conocidos o presumidos a ser susceptibles a la droga. Esta tiene una profunda actividad bactericida temprana contra células dividiéndose rápidamente.

**Dosis:** Ver Tabla 3.

**Adultos (máxima):** 5 mg/Kg (300 mg) por día; 15 mg/Kg (900 mg) una vez; dos veces, o tres veces por semana;

**Niños (máxima):** 10-15 mg/Kg (300 mg) por día; 20-30 mg/Kg (900 mg) dos veces por semana.

**Presentaciones:** Tabletas (50 mg; 100 mg; 300 mg (disponible en la LOM CCSS); jarabe (50 mg/5 mL); solución acuosa para inyección IV o IM (100 mg/mL).

**Efectos adversos.**

**Elevación asintomática de aminotransferasas:** Las elevaciones de aminotransferasas hasta cinco veces el límite superior del normal se presentan en 10-20% de personas recibiendo solo INH para el tratamiento de la tuberculosis latente. Los niveles de enzima usualmente retornan a niveles normales con la administración continua de la droga.

**Hepatitis clínica (Ver Tabla 9):** Los datos indican que la incidencia de hepatitis clínica es más baja que la que fue pensada previamente. La hepatitis ocurrió en únicamente 0.1-0.15% de 11,141 personas recibiendo solo INH como tratamiento de la tuberculosis latente en un programa de control urbano de tuberculosis. Estudios previos sugieren una tasa superior, y un meta-análisis de seis estudios estimó que la tasa de hepatitis clínica en pacientes dando solo INH fue de 0.6%. en el meta-análisis la tasa de hepatitis clínica fue del 1.6% cuando la INH fue dada con otros agentes, no incluyendo la RIF. El riesgo fue superior cuando la droga fue combinada con RIF, un promedio de 2.7% en 19 reportes. Con solo la INH el riesgo aumenta a medida que aumenta la edad; no es común en personas menores de 20 años de edad pero es casi del 2% en personas en edades entre 50-64 años. El riesgo además podría ser aumentado en personas con enfermedad hepática de fondo, en aquellos con una historia de consumo de alcohol pesado, y los datos sugieren, en el período post-parto, en particular entre las mujeres hispanas.

**Tabla 9. Hepatitis clínica en personas tomando isoniazida y rifampicina**

<b>Droga</b>	<b>Número de estudios</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Hepatitis clínica (%)</b>
INH	6	38,257	0.6
INH más otra droga que no sea RIF	10	2,053	1.6
INH más RIF	19	6,155	2.7
RIF más otra droga que no sea INH	5	1,264	1.1

**Hepatitis fatal:** Una gran encuesta estimó que la tasa de hepatitis fatal fue de 0.023%, pero en estudios más recientes sugieren que la tasa fue sustancialmente menor. El riesgo podría ser aumentado en mujeres. La muerte ha sido asociada con la administración continua de INH a pesar del inicio de los síntomas de hepatitis.

**Neurotoxicidad periférica:** Este efecto adverso está relacionado a la dosis y no es común (menos del 0.2%) en dosis convencionales. El riesgo aumenta en personas con otras condiciones que podrían estar asociadas con neuropatía tales como deficiencia nutricional, diabetes, infección por HIV, insuficiencia renal, alcoholismo, mujeres embarazadas y en lactancia materna. El suplemento con piridoxina (25 mg/día) está recomendado en pacientes con estas condiciones para ayudar a prevenir esta neuropatía.

**Efectos en el sistema nervioso central:** Efectos tales como disartria, irritabilidad, convulsiones, disforia, e inhabilidad para concentrarse han sido reportados pero no han sido cuantificados.

**Síndrome parecido al lupus:** Aproximadamente el 20% de los pacientes recibiendo INH desarrollan anticuerpos antinucleares. Menos del 1% desarrollan lupus eritematoso clínico, requiriendo la suspensión del tratamiento.

**Reacciones de hipersensibilidad:** Reacciones tales como fiebre, rash, síndrome de Stevens-Johnson, anemia hemolítica, vasculitis, y neutropenia son raras.

**Envenenamiento con monoamina (histamina/tiramina):** Este ha sido reportado que ocurre después de la ingestión de alimentos y bebidas con alto contenido de monoaminas pero es raro. Si rubor ("flushing") se presenta, los pacientes deben ser instruidos de evitar alimentos y bebidas tales como ciertos quesos y vinos, que tengan concentraciones altas de monoaminas.

**Diarrea:** El uso de las preparaciones comerciales líquidas de INH, debido a que contienen sorbitol, se asocian con diarrea.

**Uso en el embarazo:** La INH se considera segura en el embarazo, pero el riesgo de hepatitis podría ser aumentado en el período peri-parto. El suplemento con piridoxina (25 mg/día) está recomendado si la INH es administrada durante el embarazo. Se debe advertir que las preparaciones multivitamínicas tienen cantidades variables de piridoxina pero en general menores a 25 mg por día por lo tanto no dan un suplemento adecuado.

**Penetración en el SNC:** La penetración es excelente. Las concentraciones en el líquido cefaloraquídeo son similares a las concentraciones alcanzadas en sangre.

**Uso en enfermedad renal:** En la insuficiencia renal y enfermedad en estado terminal, la INH puede ser usada con seguridad sin ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y en enfermedad terminal que requieren de hemodiálisis crónica.

**Uso en enfermedad hepática:** El riesgo de acumulación de droga y de hepatitis inducida por la droga podría aumentarse en la presencia de enfermedad hepática; sin embargo, la INH podría

ser usada en pacientes con enfermedad hepática estable. El monitoreo de laboratorio y clínico debe ser más frecuente en tales situaciones.

**Monitoreo:** El monitoreo de rutina no es necesario. Sin embargo, en pacientes que tienen enfermedad hepática pre-existente o que desarrollan función hepática anormal, las pruebas de función hepática deben ser medidas mensualmente y cuando los síntomas ocurren. Las concentraciones séricas de fenitoína y carbamacepina podrían ser aumentadas en personas tomando INH. Sin embargo, en terapia combinada con RIF, los efectos de la INH sobre las concentraciones séricas de los anticonvulsivantes son limitados por la disminución causada por la RIF. De tal modo, es importante medir las concentraciones séricas de estas drogas en pacientes recibiendo INH con o sin RIF y ajustar la dosis si fuera necesario.

## **Rifampicina (RIF)**

**El papel en el régimen de tratamiento.** La rifampicina (RIF) es un agente de primera línea para el tratamiento de todas las formas de tuberculosis causada por organismos con conocida o presumida sensibilidad a las drogas. Esta tiene actividad contra organismos que se están dividiendo rápidamente (actividad bactericida temprana) y contra poblaciones bacterianas semidormidas, de tal modo tomando en cuenta su actividad esterilizante. La rifampicina es un componente esencial en los regímenes de corto curso.

**Dosis:** Ver Tabla 3.

**Adultos (máxima):** 10 mg/Kg (600 mg) una vez al día, dos veces a la semana o tres veces a la semana.

**Niños (máxima):** 10-20 mg/Kg (600 mg) una vez al día o dos veces por semana.

**Presentaciones:** Cápsulas (150 mg, 300 mg (disponible en la LOM CCSS); el contenido de la cápsula podría ser mezclado en un diluyente apropiado para preparar una suspensión oral, solución acuosa para administración parenteral, suspensión oral (100 mg/5 mL (disponible en la LOM CCSS).

### **Efectos adversos:**

**Reacciones cutáneas:** El prurito con o sin rash podría presentarse en 6% de los pacientes pero es en general autolimitado. Esta reacción podría no representar una verdadera hipersensibilidad y el tratamiento continuo con la droga podría ser posible. En reacciones de hipersensibilidad verdaderas y más severas no son comunes ocurriendo entre el 0.07-0.3% de los pacientes.

**Reacciones gastrointestinales (náusea, anorexia, dolor abdominal):** La incidencia es variable, pero los síntomas son raramente severos como para que se descontinúe la droga.

**Síndrome parecido a la influenza:** Este podría ocurrir entre el 0.4-0.7% de los pacientes recibiendo 600 mg dos veces por semana pero no con la administración diaria de la misma dosis. Los síntomas son más probables de presentarse con la administración intermitente de dosis superiores.

**Hepatotoxicidad:** Se podría presentar una hiperbilirrubinemia asintomática transitoria en un 0.6% de los pacientes recibiendo la droga. Hepatitis clínica más severa que típicamente tiene un patrón colestático podría además presentarse. La hepatitis es más común cuando la droga es dada en combinación con INH (2.7%) que cuando es dada sola (casi un 0%) o en combinación con otras drogas que no sean INH (1.1%).

**Reacciones inmunológicas severas:** En adición a las reacciones cutáneas y el síndrome parecido a la influenza, se piensa en otras reacciones que son mediadas por procesos inmunes incluyen la trombocitopenia, anemia hemolítica, insuficiencia renal aguda y la púrpura trombocitopénica trombótica. Estas reacciones son raras presentándose en menos del 0.1% de los pacientes.

**Coloración naranja en fluidos corporales (esputo, orina, sudor, lágrimas):** Este es un efecto universal de la droga. Los pacientes deben ser prevenidos de este efecto al momento que el tratamiento es empezado. Los lentes de contacto suaves y la ropa se podrían teñir en forma permanente.

**Interacción de drogas debido a la inducción de enzimas hepáticas microsomales:** Hay un número de interacciones de la droga con consecuencias potencialmente serias. De particular interés son las reducciones con frecuencia a niveles no efectivos en las concentraciones séricas de drogas comunes, tales como anticonceptivos orales, metadona y warfarina. Además son importantes las interacciones bi-direccionales entre las rifamicinas y los agentes antirretrovirales. Debido a la información de las interacciones con las rifamicinas está apareciendo rápidamente, se aconseja a los lectores de consultar el sitio web del CDC [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/) para obtener la información más actualizada.

**Uso en el embarazo:** La RIF es considerada como segura en el embarazo.

**Penetración en el SNC:** Las concentraciones en el SNC podrían ser del 10-20% de los niveles séricos, pero esto es suficiente para su eficacia clínica. La penetración podría ser mejorada en el sitio de la meningitis.

**Uso en enfermedad renal:** En la insuficiencia renal y la enfermedad renal terminal la RIF puede ser usada con seguridad sin ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y estado terminal.

**Uso en enfermedad hepática:** El aclaramiento de la droga podría ser dañado en la presencia de enfermedad hepática, causando aumento en los niveles séricos. Sin embargo, debido a la importancia crítica de la rifampicina en todos los regímenes de curso corto, ésta en general debe ser incluida, pero la frecuencia de monitoreo clínico y de laboratorio debe ser aumentado.

**Monitoreo:** Ningunas pruebas de monitoreo rutinario son requeridas. Sin embargo, la rifampicina causa muchas interacciones de drogas que podrían necesitar de mediciones regulares de las concentraciones séricas de la droga en cuestión.

## **Rifabutina**

**El papel en el régimen de tratamiento:** La rifabutina es usada como un sustituto para RIF en el tratamiento de todas las formas de tuberculosis causada por organismos que son conocidos o presumidos de ser susceptibles a este agente. La droga es generalmente reservada para pacientes que están recibiendo cualquier medicación que presente interacciones no aceptables con la rifampicina o tienen intolerancia experimentada a la rifampicina.

**Dosis:** Ver Tabla 3.

**Adultos (máxima):** 5 mg/Kg (300 mg) por día; dos veces ó tres veces por semana. La dosis podría requerir de ser ajustada cuando es concomitante con el uso de inhibidores de proteasa o inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa. Cuando la rifabutina es usada con efavirenz la dosis de rifabutina debe ser aumentada a 450-600 mg diaria o intermitente. Debido a que la información en referencia a las interacciones con la rifampicina están surgiendo rápidamente, se aconseja a los lectores consultar el sitio de la CDC.

**Niños (máxima):** Dosis apropiada en niños es desconocida.

**Presentaciones:** Cápsulas 8150 mg) para administración oral.

**Efectos adversos:**

**Toxicidad hematológica:** En un ensayo de doble ciego controlado con placebo con pacientes con el síndrome avanzado de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (conteo de células CD4+ <200 células/ $\mu$ l), se presentó neutropenia en un 25% comparado con un 20% de los pacientes

recibiendo placebo ( $p=0.03$ ). La neutropenia fue lo suficiente severa como para suspender el tratamiento la cual se presentó en un 2% de los pacientes recibiendo la droga. El efecto está relacionado a la dosis, ocurriendo con más frecuencia con la administración diaria que la intermitente de la misma dosis. En ciertos estudios de pacientes con o sin infección por HIV, ni la neutropenia ni la trombocitopenia fueron asociadas a la rifabutina.

**Uveitis:** Esta complicación es rara (menos del 0.01%) cuando la droga es dada sola en una dosis estándar (300 mg por día). La ocurrencia es superior (8%) con dosis más altas o cuando la rifabutina es usada en combinación con agentes antimicrobianos macrólidos que reducen su aclaramiento. La uveitis podría además presentarse con otras drogas que reducen el aclaramiento como los inhibidores de proteasa y los agentes antifúngicos de tipo azol.

**Síntomas gastrointestinales:** Estos síntomas se presentaron en 3% de los pacientes con infección por HIV avanzada dando 300 mg por día. En estudios subsecuentes ningún incremento en la incidencia de síntomas gastrointestinales fue notado entre los pacientes tomando rifabutina.

**Poliartralgias:** Este síntoma se presentó en 1-2% de los pacientes recibiendo una dosis estándar de 300 mg. Estas son más comunes a dosis altas. Las poliartalgias no han sido notadas en estudios más recientes con pacientes infectados y no infectados con el HIV.

**Hepatotoxicidad:** Una elevación asintomática de las enzimas hepáticas ha sido reportada a una frecuencia similar a la de la RIF. La hepatitis clínica se presenta en menos del 1% de pacientes recibiendo la droga.

**Seudo-ictericia (coloración de la piel con bilirrubina normal):** Está es en general auto-limitada y se resuelve con la suspensión de la droga.

**Rash:** Aún cuando al inicio se reportó de ocurrir en un 4% de los pacientes con infección HIV avanzada, estudios subsecuentes sugieren que el rash es sólo raramente (menos del 0.1%) asociado con rifabutina.

**Síndrome parecido a la influenza:** Este síndrome es raro (menos del 0.1%) en pacientes tomando rifabutina.

**Coloración naranja de los fluidos corporales (esputo, orina, sudor, lágrimas):** Este es un efecto universal de la droga. Los pacientes deber ser prevenidos de este efecto al momento de empezar el tratamiento. Los lentes de contacto suaves y la ropa podrían ser teñidas en forma permanente.

**Uso en el embarazo:** Hay datos insuficientes para recomendar el uso de la rifabutina en mujeres embarazadas; de tal modo, la droga debe ser usada con precaución en el embarazo.

**Penetración en el SNC:** La droga penetra en las meninges inflamadas.

**Uso en enfermedad renal:** La rifabutina podría ser usada sin ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y enfermedad renal terminal.

**Uso en enfermedad hepática:** La droga debe ser usada con un incremento en el monitoreo clínico y de laboratorio en pacientes con enfermedad hepática de fondo. La reducción de la dosis podría ser necesaria en pacientes con enfermedad hepática severa.

**Monitoreo:** Este es similar al recomendado para la rifampicina. Aún cuando las interacciones de drogas son menos problemáticas con rifabutina, éstas aún se presentan por lo que se requiere de un monitoreo continuo.

## **Rifapentina**

**El papel en régimen de tratamiento.** La rifapentina podría ser usada una vez por semana con la INH en la fase de continuación del tratamiento en pacientes seronegativos al HIV sin tuberculosis

cavitaria, tuberculosis pulmonar susceptible a la droga que tienen frotis de esputo negativo al término de la fase inicial de tratamiento.

**Dosis.** Ver Tabla 3.

**Adultos (máxima):** 10 mg/Kg (600 mg), una vez a la semana durante la fase de continuación del tratamiento. Los datos han sugerido que una dosis de 900 mg es bien tolerada pero la eficacia clínica de esta dosis no ha sido establecida.

**Niños:** La droga no ha sido aprobada para uso en niños.

**Presentación:** Tabletas (150 mg, con film coated).

#### **Efectos adversos.**

Los efectos adversos de la rifapentina son similares a los asociados con RIF. La rifapentina es un inductor de las enzimas hepáticas múltiples y por lo tanto podrían aumentar el metabolismo de drogas co-administradas que son metabolizadas por estas enzimas.

**Uso en el embarazo:** No hay suficiente información para recomendar el uso de la rifapentina en mujeres embarazadas.

**Penetración en el SNC:** No hay datos sobre concentraciones de rifapentina en el SNC.

**Uso en enfermedad renal:** La farmacocinética de la rifapentina no ha sido evaluada en pacientes con daño renal. Aún cuando solo cerca del 17% de una dosis administrada es excretada en los riñones, la significancia clínica del daño de la función renal en la disposición de la rifapentina es desconocida.

**Uso en la enfermedad hepática.** Las farmacocinéticas de la rifapentina y su metabolito 25-desacetil fueron similares entre pacientes con varios grados de daño hepático y no diferentes de las dadas en voluntarios sanos, aún cuando la eliminación de estos compuestos es primariamente por vía hepática. La significancia clínica del daño de la función hepática en la disposición de la rifapentina y su metabolito 25-desacetil es desconocida.

**Monitoreo.** El monitoreo es similar al de la RIF. Las interacciones de drogas en las que se involucra la rifapentina están siendo investigadas y son probablemente similares a las de la RIF.

### **Pirazinamida (PZA)**

**El papel en el régimen de tratamiento.** La pirazinamida (PZA) es un agente de primer línea en el tratamiento de todas las formas de tuberculosis causada por organismos con conocida o presumida susceptibilidad a la droga. Se cree que la droga ejerce una gran actividad contra la población de organismos latentes o semi-latentes contenidos dentro de los macrófagos o en el medio ambiente acidificado del foco caseoso.

**Dosis.** Ver tablas 3 y 4.

**Adultos:** 20-25 mg/Kg por día. Las dosis recomendadas en adultos por peso, usando la tableta total, son enlistadas en la Tabla 4.

**Niños (máxima):** 15-30 mg/Kg (2.0 g) /día; 50 mg/Kg dos veces por semana.

**Presentaciones:** Tabletas (500 mg, disponible en la LOM CCSS).

#### **Efectos adversos.**

**Hepatotoxicidad:** Estudios tempranos usando dosis de 40-70 mg/Kg por día reportaron altas tasas de hepatotoxicidad. Sin embargo, en ensayos de tratamiento con otras múltiples drogas, incluyendo la INH, la toxicidad hepática ha sido rara a dosis de 25 mg/Kg por día o menos. En un estudio, sin embargo, la hepatotoxicidad atribuible a la PZA usada en dosis estándares ocurrió a una tasa de aproximadamente un 1%.

**Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos):** Una anorexia leve y náuseas son comunes a dosis estándar. El vómito y náuseas severas son raras excepto a dosis altas.

**Poliartralgia no gotosa:** Las poliartraigias podrían presentarse hasta en un 40% de los pacientes recibiendo dosis diarias de PZA. Esto raramente requiere ajuste de las dosis o discontinuación de la droga. El dolor usualmente responde al AAS u otros AINES. En ensayos clínicos de PZA en la fase intensiva inicial del tratamiento, las artralgias no fueron un problema significativo.

**Hiperuricemia no sintomática:** Este es un efecto esperado de la droga y en general sin consecuencias adversas.

**Artritis gotosa aguda:** La gota aguda es rara excepto en pacientes con gota pre-existente siendo en general una contraindicación al uso de la droga.

**Rash morbiliforme transitorio:** Este es usualmente autolimitado y no es una indicación para la discontinuación de la droga.

**Dermatitis:** La PZA podría causar dermatitis fotosensible.

**Uso en el embarazo.** Existe poca información sobre la seguridad de la PZA en el embarazo. Sin embargo, cuando hay razones suficientes para utilizar un curso de tratamiento de 6 meses, los beneficios de la PZA podrían sobrepesar el posible riesgo (pero no cuantificado). La OMS y la IUATLD recomiendan esta droga para uso en mujeres embarazadas.

**Penetración en el SNC.** La droga pasa libremente dentro del SNC alcanzando concentraciones equivalentes a aquellas en el suero.

**Uso en enfermedad renal.** La PZA es aclarada primariamente por el hígado, pero sus metabolitos son excretados en la orina y podrían acumularse en pacientes con insuficiencia renal. La dosis podría, por lo tanto, necesitar ser reducida en pacientes con IR. Esta debe ser administrada a dosis reducidas (25-35 mg/Kg) tres veces por semana después de la diálisis en pacientes con enfermedad renal terminal. El riesgo de hiperuricemia causada por la PZA es aumentada en pacientes con IR.

**Uso en enfermedad hepática.** Aún cuando la frecuencia es ligeramente baja que con la INH o RIF, la droga puede causar daño hepático que podría ser severo y prolongado. Si la droga es usada en pacientes con enfermedad hepática de fondo, el monitoreo clínico y de laboratorio debe ser aumentado.

**Monitoreo.** Las mediciones séricas de ácido úrico no están recomendadas de rutina pero podrían servir como un marcador indicador de cumplimiento. El monitoreo de la química hepática debe ser efectuada cuando la droga es usada en pacientes con enfermedad hepática de fondo o cuando está es usada con rifampicina en el tratamiento de la tuberculosis latente.

## **Etambutol (EMB)**

**El papel en el régimen de tratamiento.** El etambutol (EMB) es una droga de primer línea en el tratamiento de todas las formas de tuberculosis. Esta es incluida en los regímenes iniciales de tratamiento primariamente para prevenir la emergencia de la resistencia a la RIF cuando la resistencia primaria a la INH podría estar presente. El etambutol en general no es recomendado para uso rutinario en niños cuya agudeza visual no puede ser monitoreada.

Sin embargo, si un niño tiene una tuberculosis de tipo adulta o enfermedad en que se sospeche o probada de ser causada por organismos que son resistentes a la INH o RIF, el EMB debe ser usado.

**Dosis.** Ver Tablas 3 y 5.

**Adultos:** 15-20 mg/Kg por día; en la lista de la Tabla 5 están las dosis recomendadas en adultos, usando tabletas totales.

**Niños (máximo):** 15-20 mg/Kg por día (2.5 g); 50 mg/Kg dos veces por semana (2.5 g). La droga puede ser usada con seguridad en niños mayores pero debe ser usada con precaución en

quienes la agudeza visual no puede ser monitoreada (en general menos de 5 años de edad). En niños mas jóvenes el EMB puede ser usado si hay resistencia a la INH o RIF (Tabla 6).

**Presentación:** Tabletas (100 mg, 400 mg (disponible en la LOM CCSS como tabletas recubiertas) para administración oral.

**Efectos adversos.**

**Neuritis retrobulbar:** Esta es manifestada como una agudeza visual disminuida o una disminuida discriminación entre el color rojo-verde que podría afectar a uno o ambos ojos. El efecto está relacionado a la dosis, con riesgo mínimo a dosis diarias de 15 mg/Kg. Ninguna diferencia fue encontrada en la prevalencia de una agudeza visual disminuida entre los regimenes que contenían EMB a 15 mg/Kg y aquellas no conteniendo la droga. El riesgo de toxicidad óptica es superior a dosis altas dadas diariamente (18% de los pacientes recibiendo más de 30 mg/Kg por día) y en pacientes con IR. Dosis más altas pueden ser dadas con seguridad dos o tres veces por semana.

**Neuritis periférica:** Este es un efecto adverso raro.

**Reacciones cutáneas:** Las reacciones cutáneas que requieren la discontinuación de la droga ocurren entre el 0.2-0.7% de los pacientes.

**Uso en el embarazo:** El EMB se considera seguro para usar en el embarazo.

**Penetración del SNC:** El agente penetra las meninges en la presencia de inflamación pero no ha demostrado eficacia en la meningitis tuberculosa.

**Uso en enfermedad renal:** El EMB es aclarado primariamente por los riñones. La dosis o intervalo de dosificación debe ser ajustado cuando el aclaramiento de creatinina es menos de 70 mL/minuto. El EMB debe ser administrado a dosis de 15-20 mg/Kg tres veces por semana por DOT después de la diálisis en pacientes con enfermedad renal terminal.

**Uso en enfermedad hepática.** El EMB puede ser usado con seguridad en pacientes con enfermedad hepática.

**Monitoreo.** Los pacientes deben tener pruebas de agudeza visual basal (Carta de Snellen) y pruebas de discriminación de color (Pruebas de Ishihara). En cada visita mensual los pacientes deben ser interrogados por posibles disturbios visuales incluyendo visión borrosa o escotomata. La prueba mensual de agudeza visual y discriminación del color está recomendada en pacientes tomando dosis mayores a 15-25 mg/Kg,, pacientes recibiendo la droga por más de 2 meses y cualquier paciente con insuficiencia renal.

Los pacientes deben ser instruidos con el fin de que contacten con su médico o centro de salud en forma inmediata si experimentan un cambio en la visión. El EMB debe ser discontinuado en forma inmediata y permanente si existen signos de toxicidad visual.

## **Drogas de segunda línea**

### **Cicloserina**

**El papel en el régimen de tratamiento.** La cicloserina es una droga de segunda línea que es usada en el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente a la droga causada por organismos con conocida o presumida susceptibilidad a este agente. Esta podría además ser usada sobre una base temporal en pacientes con hepatitis aguda en combinación con otras drogas no hepatotóxicas.

**Dosis.** Ver Tabla 3.

**Adultos (máxima):** 10-15 mg/Kg por día (1 gramo), usualmente 500-750 mg/día dada en dos dosis. Los médicos con experiencia en el uso de la cicloserina indican que la toxicidad es

más común a dosis superiores a 500 mg/día. Las mediciones de concentraciones séricas que apuntan a una concentración pico de 20-35 mg/ml son con frecuencia útiles en la determinación de dosis óptima para un paciente dado. No hay datos que apoyen la administración intermitente.

**Niños (máxima):** 10-15 mg/Kg por día (1 gramo por día).

**Presentación:** Cápsulas (250 mg (disponible en la LOM CCSS además en tabletas).

**Efectos adversos.**

**Efectos en el SNC.** Los efectos en el SNC van desde reacciones leves como cefalea o cansancio hasta reacciones severas como psicosis y convulsiones. La droga podría exacerbar los desordenes convulsivos de fondo o enfermedades mentales. Las convulsiones se han reportado que ocurren en hasta un 16% de los pacientes recibiendo 500 mg dos veces al día pero en sólo el 3% cuando han recibido 500 mg una vez al día. La piridoxina podría ayudar a prevenir y tratar los efectos laterales neurotóxicos y es usualmente dada en una dosis de 100-200 mg/día. Raramente, la cicloserina podría causar neuritis periférica.

**Uso en el embarazo.** La cicloserina atraviesa la placenta. Existen datos limitados sobre la seguridad en el embarazo; de tal modo, ésta debe ser usada en mujeres embarazadas solamente cuando no existan alternativas adecuadas.

**Penetración en el SNC.** Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a los séricos.

**Uso en enfermedad renal.** La droga puede acumularse en pacientes con daño de la función renal y deben ser usadas con precaución en tales pacientes. En general, la dosis debe ser reducida y las concentraciones séricas deben ser medidas. La cicloserina no debe ser usada en pacientes que tienen un aclaramiento de creatinina menor a 50 mL/minuto al menos que el paciente esté recibiendo hemodiálisis. En pacientes que están siendo hemodializados la dosis debe ser de 500 mg tres veces por semana o de 250 mg por día (Tabla 15ppp). Las concentraciones séricas de la droga deben ser medidas y las dosis ser ajustadas.

**Uso en enfermedad hepática.** No existe preocupación excepto en pacientes con hepatitis relacionada al alcohol en quienes existe un riesgo aumentado de convulsiones.

**Monitoreo.** Es estado neuropsiquiátrico debe ser evaluado al menos a intervalos mensuales y con más frecuencia si los síntomas se presentan. Como es notado arriba, las mediciones de las concentraciones séricas podrían ser necesarias hasta que una dosis apropiada sea establecida. En pacientes tomando fenitoína, las concentraciones séricas de fenitoína deben ser medidas.

## **Etionamida**

**El papel en el tratamiento.** La etionamida es una droga de segunda línea que es usada en pacientes con tuberculosis resistente a las drogas causada por organismos que han demostrado o presumido susceptibilidad a la droga.

**Dosis:** Ver Tabla 3.

**Adultos (máxima):** 15-20 mg/Kg por día (1 gramo por día), usualmente 500-750 mg /día en una dosis única o en dos dosis divididas. La dosis diaria única puede ser dada al acostarse o con la comida principal. No hay datos que apoyen el uso de dosis intermitentes.

**Niños (máxima).** 15-20 mg/Kg por día (1 gramo por día).

**Presentación:** Tablet (250 mg, disponible en la LOM CCSS).

**Reacciones adversas.**

**Efectos gastrointestinales:** La etionamida comúnmente causa profundos efectos laterales a nivel gastrointestinal, incluyendo un sabor metálico, náuseas, vómitos (con frecuencia severos),

pérdida del apetito y dolor abdominal. Los síntomas podrían mejorar si las dosis son tomadas con alimentos o al acostarse.

**Hepatotoxicidad.** La etionamida es similar en estructura a la INH y podría causar efectos laterales similares. La hepatotoxicidad se presenta en un 2% de los pacientes tomando la droga.

**Neurotoxicidad.** Neurotoxicidad, incluyendo neuritis periférica, neuritis óptica, ansiedad, depresión y psicosis han sido reportadas en 1-2% de los pacientes tomando cursos cortos de la droga con tasas superiores reportadas con tratamientos prolongados.

**Efectos endocrinos.** Los disturbios endocrinos, incluyendo ginecomastia, alopecia, hipotiroidismo e impotencia han sido descritos. La diabetes podría ser más difícil de manejar en pacientes tomando etionamida.

**Uso en el embarazo.** La etionamida cruza la placenta y es teratogénica en animales de laboratorio. Ésta no debe ser usada en el embarazo.

**Penetración en el SNC.** Las concentraciones en el LCR son iguales a las determinadas en suero.

**Uso en enfermedad renal.** En pacientes que tienen un aclaramiento de creatinina menor a 30 mL/minuto o que están recibiendo hemodiálisis la dosis debe ser reducida a 250-500 mg/día. (Tabla 15ppp).

**Uso en enfermedad hepática.** La etionamida debe ser usada con precaución en pacientes con enfermedad hepática de fondo.

**Monitoreo.** Las pruebas de función hepática deben ser obtenidas a nivel basal y si existe una enfermedad hepática de fondo, a intervalos mensuales. Los estudios deben ser repetidos si los síntomas se presentan. La hormona estimulante de la tiroides debe ser medida a nivel basal y a intervalos mensuales.

## **Estreptomycin (SM)**

**Papel en el régimen de tratamiento.** La estreptomycin (SM) y el EMB han sido mostrado ser aproximadamente equivalentes cuando usados en la fase inicial de tratamiento con regímenes de 6 meses. Sin embargo, entre pacientes con probabilidad de haber adquirido *M. tuberculosis* en un país de alta incidencia, la relativa alta tasa de resistencia limita su uso.

**Dosis.** Ver Tabla 3.

**Adultos (máxima):** 15 mg/Kg por día (1 gramo/día) parenteral, usualmente dado como una dosis diaria única (5-7 días/semana) al inicio y luego ir reduciendo a dos o tres veces por semana después de los primeros 2-4 meses o después de la conversión de los cultivos, dependiendo de la eficacia de las otras drogas en el régimen. En personas mayores de 59 años de edad, la dosis debe ser reducida a 10 mg/Kg por día (750 mg). La frecuencia de dosificación debe ser reducida (por ej. 12-15 mg/Kg por dosis dos o tres veces por semana) en personas con IR.

**Niños (máxima):** 20-40 mg/Kg por día (1 gramo por día).

**Presentación:** Solución acuosa en frasco ampollas con 1 gramo (disponible en la LOM CCSS en polvo para inyección con 1 gramo por frasco ampolla).

**Efectos adversos.**

**Ototoxicidad:** La reacción adversa más importante causada por la SM es la ototoxicidad, incluyendo alteraciones vestibulares y de la audición. El riesgo aumenta con la edad o con el uso concomitante de diuréticos de asa (furosemida, ácido etacrínico). El riesgo de ototoxicidad aumenta con incrementos de dosis únicas y con dosis acumulativas, especialmente arriba de 100-120 gramos.

**Neurotoxicidad.** La SM comúnmente causa parestesias circunmorales en forma inmediata después de la inyección. Con rareza, podría interactuar con los relajantes musculares causando debilidad muscular respiratoria post-operatoria.

**Nefrotoxicidad.** Esta es menos común con SM que con amikacina, kanamicina o capreomicina. La insuficiencia renal que requiere de la suspensión del tratamiento se presenta en un 2% de los pacientes.

**Uso en el embarazo.** La SM está contraindicada en el embarazo debido al riesgo de pérdida de la audición fetal.

**Penetración en el SNC.** Existe una ligera difusión de la SM dentro del LCR, igualmente en pacientes con meningitis.

**Uso en enfermedad renal.** La SM debe ser usada con precaución en pacientes con daño de la función renal debido al riesgo aumentado en la ototoxicidad y nefrototoxicidad. Debido a que el aclaramiento es casi exclusivo en el riñón, los ajustes en la dosificación son esenciales en pacientes con insuficiencia renal de fondo, incluyendo los ancianos y aquellos en hemodiálisis. En tales pacientes, la frecuencia de dosificación debe ser reducida a dos o tres veces por semana, pero la dosis en miligramos debe ser mantenida a 12-15 mg/Kg por dosis para tomar ventaja del efecto bactericida dependiente de la concentración (**Tabla 15**). Dosis menores podrían reducir la eficacia de esta droga. La SM debe ser dada después de la diálisis con el fin de facilitar el DOT y evitar la remoción prematura de la droga. Las concentraciones séricas de la droga deben ser monitoreadas para evitar la toxicidad.

**Uso en enfermedad hepática.** No es necesaria tomar precauciones.

**Monitoreo.** Un audiograma, prueba vestibular, prueba de Romberg y medición de la creatinina sérica se debe efectuar a nivel basal. Las evaluaciones de la función renal y cuestionamientos en referencia a síntomas auditivos o vestibulares se deben realizar cada mes. Un audiograma y una prueba vestibular se deben repetir si hay síntomas de toxicidad del octavo par craneal.

## **Amikacina y kanamicina**

**El papel en el régimen de tratamiento.** La amikacina y la kanamicina son dos drogas inyectables de segunda línea estrechamente relacionadas que son usadas en pacientes con tuberculosis resistente a las drogas cuyo aislado ha mostrado o presumido susceptibilidad a éstas. Existe casi siempre una completa resistencia cruzada entre las dos drogas, pero la mayoría de las cepas resistentes a SM son susceptibles a ambas drogas. Debido a que son usadas para tratar otro tipo de infecciones, la amikacina podría ser más fácilmente obtenida y la medición de las concentraciones séricas están disponibles con mayor facilidad. La amikacina está disponible en la LOM de la CCSS.

**Dosis.** Ver Tabla 3.

**Adultos (máxima):** 15 mg/Kg por día (1 gramo por día), intramuscular o intravenosa, usualmente dada como una dosis diaria única (5-7 días/semana) en forma inicial, seguida por una reducción a dos o tres veces por semana después de los primeros 2-4 meses o después de la conversión del cultivo, dependiendo de la eficacia de las otras drogas en el régimen. En personas mayores de 59 años de edad la dosis debe ser reducida a 10 mg/Kg por día (750 mg). La frecuencia de dosificación debe ser reducida (por ej. 12-15 mg/Kg por dosis, dos o tres veces por semana) en personas con IR.

**Niños (máxima):** 15-30 mg/Kg por día (1 gramo por día) intramuscular o intravenosa como una dosis diaria única.

**Presentación:** Solución acuosa para inyección intramuscular e intravenosa en frasco ampollas con 500 mg y 100 mg (disponibles en la LOM CCSS) y de 1 gramo. Sólo la amikacina está disponible en la LOM CCSS.

**Efectos adversos.**

**Ototoxicidad:** La amikacina y la kanamicina podrían causar sordera, pero estas causan menos disfunción vestibular que la SM. La ototoxicidad es más común con el uso concurrente de diuréticos. En un reporte la pérdida de audición de alta frecuencia se presentó en el 24% de los pacientes recibiendo amikacina, con altas tasas ocurriendo entre aquellos recibiendo tratamientos más largos y/o dosis más altas, mientras que una revisión de la literatura encontró únicamente un 1.5% de pérdida de la audición.

**Nefrotoxicidad:** La amikacina y la kanamicina podrían ser más nefrotóxicas que la SM. El daño renal fue visto en 8.7% de los pacientes recibiendo amikacina, con una alta frecuencias en pacientes con niveles iniciales aumentados de creatinina, pacientes recibiendo dosis totales mayores y en pacientes recibiendo otros agentes nefrotóxicos. Una frecuencia del 3.4% fue reportada en pacientes sin factores de riesgo.

**Uso en el embarazo.** Tanto la amikacina como la kanamicina están contraindicadas en las mujeres embarazadas debido al riesgo de nefrotoxicidad fetal y pérdida auditiva congénita.

**Penetración en el SNC.** Solamente concentraciones bajas de las drogas son encontradas en el LCR; aún cuando ligeras concentraciones superiores han sido halladas en la presencia de meningitis.

**Uso en enfermedad renal.** La amikacina y la kanamicina deben ser usadas con precaución en pacientes con daño de la función renal debido al aumentado riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad. Debido a que el aclaramiento es casi exclusivo en el riñón, los ajustes de dosis son esenciales en pacientes con IR de fondo, incluyendo ancianos como aquellos recibiendo hemodiálisis. En tales pacientes, la frecuencia de dosificación debe ser reducida a dos o tres veces por semana, pero la dosis debe ser mantenida a 12-15 mg/Kg para tomar ventaja del efecto bactericida dependiente de la concentración. Dosis menores podrían reducir la eficacia de esta droga. La droga debe ser dada después de la diálisis para facilitar el DOT y así evitar la remoción prematura de la droga. Las concentraciones séricas de las drogas deben ser monitoreadas para evitar la toxicidad.

**Uso en enfermedad hepática.** No es necesaria ninguna precaución.

**Monitoreo.** Este debe ser realizado como el descrito para la SM. Una ventaja de la amikacina es que las mediciones de las concentraciones séricas pueden ser obtenidas rutinariamente. Los pacientes con enfermedad hepática severa debido a la predisposición al síndrome hepato-renal, podrían estar en mayor riesgo de nefrotoxicidad por la amikacina/kanamicina y deben tener un monitoreo más continuo de la función renal.

## **Capreomicina**

**Papel en el tratamiento.** La capreomicina es una droga inyectable de segunda línea que es usada en pacientes con tuberculosis resistente a la droga causada por organismos que tienen una conocida o presumida susceptibilidad a la droga.

**Dosis.** Ver Tabla 3.

**Adultos (máxima):** 15 mg/Kg por día (1 gramo por día), usualmente dada como una dosis diaria única cinco a siete veces por semana y reducida a dos o tres veces por semana después de los primeros 2-4 meses o después de la conversión del cultivo, dependiendo de la eficacia de las otras drogas en el régimen. En personas mayores de 59 años de edad la dosis debe ser reducida a

10 mg/Kg por día (750 mg). La frecuencia de dosificación debe ser reducida a 12-15 mg/Kg dos o tres veces por semana en personas con IR.

**Niños (máxima):** 15-30 mg/Kg por día (1 gramo por día) como una dosis diaria única o dos veces por semana.

**Presentación:** La capreomicina está disponible en frasco ampollas con 1 gramo para administración intramuscular e intravenosa (disponible en la LOM CCSS).

**Efectos adversos.**

**Nefrotoxicidad:** Los efectos nefrotóxicos podrían resultar en un aclaramiento de creatinina reducido o depleción del sodio y magnesio. La proteinuria es común. Una significativa toxicidad renal requiere de la suspensión de la droga, la cual ha sido reportada de presentarse entre un 20-25% de los pacientes.

**Ototoxicidad:** Los disturbios vestibulares, tinnitus y sordera parecen ocurrir con mayor frecuencia en ancianos o en aquellos con daño renal pre-existente.

**Uso en el embarazo.** La capreomicina debe ser evitada en el embarazo debido al riesgo de nefrotoxicidad fetal y pérdida congénita de la audición.

**Penetración en el SND.** La capreomicina no penetra dentro del LCR.

**Uso en enfermedad renal.** La capreomicina debe ser usada con precaución en pacientes con daño de la función renal debido al aumentado riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad. A causa de que la capreomicina es casi en su totalidad aclarada por los riñones, ajustes en la dosificación son esenciales en pacientes con IR de fondo y enfermedad renal terminal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis. En tales pacientes, la frecuencia de dosificación debe ser reducida a dos o tres veces por semana, pero la dosis en miligramos debe ser mantenida a 12-15 mg/Kg por dosis para tomar ventaja del efecto bactericida dependiente de la concentración (Tabla 15ppp). Dosis menores podrían reducir la eficacia de esta droga. La droga debe ser dada después de la diálisis para facilitar el DOT y evitar la remoción prematura de la droga. Las concentraciones séricas de la droga deben ser monitoreadas para evitar la toxicidad.

**Uso en enfermedad hepática.** No es necesaria ninguna precaución.

**Monitoreo.** El monitoreo debe ser realizado como el descrito para la SM. Además, las concentraciones séricas de potasio y magnesio deben ser medidas a nivel basal y al menos a intervalos mensuales.

## **Ácido p-aminosalicílico (PAS)**

**Papel en el tratamiento.** El ácido p-aminosalicílico (PAS) es un agente oral usado en el tratamiento de la tuberculosis resistente a las drogas causada por organismos que son susceptibles a la droga.

**Dosis.** Ver Tabla 3.

**Adultos:** 8-12 gramos por día en dos o tres dosis. En el caso del PAS en gránulos: 4 gramos tid ha sido la dosis usual, sin embargo, se ha mostrado que la administración de 4 gramos bid es adecuado para alcanzar la concentración sérica blanco.

**Niños:** 200-300 mg/Kg por día en dos a cuatro dosis divididas.

**Presentación:** En los E.E.U.U. la única formulación disponible es en gránulos en paquetes con 4 gramos. Se creyó que los gránulos requerían ser tomados con alimentos ácidos, sin embargo, datos más recientes sugieren que esto no es necesario. Las tabletas (500 mg) están disponibles en otros países. Una solución para administración intravenosa está disponible en Europa. En Costa Rica se tiene el PAS incluido en la LOM de la CCSS en las siguientes presentaciones: PAS

(Ácido para-amino salicílico) base 500 mg (Como Sal sódica). Tabletas con recubierta ó sin recubierta ó PAS (Ácido para-amino salicílico) base 4 g (Como Sal sódica) en gránulos. Sobres.

#### **Efectos adversos**

**Hepatotoxicidad:** En una revisión de 7,492 pacientes siendo tratados por tuberculosis, 38 (0.5%) desarrollaron hepatitis de los cuales 28 casos (0.3%) fueron atribuidos al menos en parte al PAS.

**Angustia gastrointestinal:** Este es el efecto lateral más común del PAS. En un gran estudio de INH y PAS, el 11% de los pacientes tuvieron toxicidad a la droga, principalmente intolerancia gastrointestinal al PAS. La incidencia de estos efectos es menor con dosis menores (8 gramos por día y con la formulación granular del PAS).

**Síndrome de mala-absorción:** Este se caracteriza por esteatorrea niveles séricos bajos de folato.

**Hipotiroidismo:** Este es un efecto lateral común, especialmente con la administración prolongada o uso concomitante de etionamida. Este podría ser acompañado con la formación de gota. El reemplazo de la hormona tiroidea podría ser requerido. La función tiroidea retorna a la normalidad después de la suspensión de la droga.

**Coagulopatía:** El doblamiento en el tiempo de protrombina que parece ser reducido por la co-administración de la estreptomina ha sido reportado.

**Uso en el embarazo.** No hay estudios realizados en humanos; sin embargo, el PAS ha sido usado con seguridad en el embarazo. La droga debe ser usada solamente si no hay alternativas para la mujer embarazada que presente una tuberculosis multirresistente a las drogas.

**Penetración en el SNC.** En la presencia de meninges inflamadas, las concentraciones del PAS están entre 10-50% de aquellas alcanzadas en el suero. La droga tiene eficacia marginal en meningitis.

**Uso en enfermedad renal.** Aproximadamente el 80% de la droga es excretada en la orina. Al menos que no exista alternativa, el PAS está contraindicado en insuficiencia renal severa debido a la acumulación de la forma acetilada. Tanto el PAS como el PAS acetilado son removidos por diálisis, la droga debe ser dada después de la diálisis para facilitar el DOT y evitar la remoción prematura de la droga.

**Uso en enfermedad hepática.** El aclaramiento del PAS no es sustancialmente alterado en la enfermedad hepática, sugiriendo que la droga podría ser usada en dosis usuales pero con un aumento en el control clínico y de laboratorio.

**Monitoreo.** Las enzimas hepáticas y la función tiroidea deben ser medidas en el estado basal. Con terapia prolongada (por ej., más de 3 meses) la función tiroidea debe ser chequeada cada 3 meses.

#### **Fluoroquinolonas**

**Papel en el régimen de tratamiento.** De las fluoroquinolonas, el levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino tienen la mayor actividad contra *M. tuberculosis*. Sobre la base de la experiencia acumulada con el uso a largo plazo del levofloxacino que tiene un buen perfil de seguridad, es la droga preferida para tratar la tuberculosis resistente a drogas causada por organismos conocidos o presumidos de ser sensibles a esta clase de drogas, o cuando los agentes de primera línea no pueden ser usados debido a la intolerancia. Los datos de seguridad y tolerancia a largo plazo del moxifloxacino y gatifloxacino, especialmente a dosis por arriba de 400 mg por día, son limitados. La resistencia cruzada ha sido demostrada entre el ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino y presumiblemente es un efecto de clase. Las fluoroquinolonas no se deben considerar agentes de primera línea en el tratamiento de tuberculosis susceptible a las drogas excepto en pacientes que son intolerantes a las drogas de primera línea.

**Dosis.** El uso a largo plazo (más de una semana) de fluoroquinolonas en niños y adolescentes no ha sido probado en debido a la preocupación por los efectos en el desarrollo de huesos y cartílagos. Sin embargo, la mayoría de expertos están de acuerdo en que la droga se debe considerar en niños con tuberculosis multirresistente a las drogas. La dosis óptima no se conoce.

**Presentación.** Levofloxacinó en tabletas (250 mg, 500 mg, 750 mg); solución acuosa (500 mg) para administración intravenosa.

**Efectos adversos.** Los efectos adversos citados (133) son para levofloxacinó.

**Disturbios gastrointestinales:** Náusea y abotagar se presentan en el 0.5-1.8% de los pacientes tomando la droga.

**Efectos neurológicos:** Mareos, insomnio, tembloroso, cefalea se presentan en el 0.5% de los pacientes.

**Reacciones cutáneas:** Brotes, prurito y fotosensibilidad se presentan en el 0.2-0.4% de los pacientes.

**Uso en el embarazo.** Esta clase de drogas debe evitarse en el embarazo a causa de los efectos teratogénicos.

**Penetración en el SNC.** La concentración en el SNC después de la administración de una dosis estándar de levofloxacinó corresponde a un 16-20% de la que hay en suero.

**Interferencia con la absorción.** Debido a que los antiácidos y otros medicamentos conteniendo cationes divalentes marcadamente disminuyen la absorción de fluoroquinolonas, esto es crítico para cualquier fluoroquinolona que no sea administrada dentro de las 2 horas de la medicación.

**Uso en enfermedad renal.** Ajuste de dosis (750-1000 mg tres veces por semana) se recomienda si el aclaramiento de creatinina es menor de 50 mL/minuto (**Tabla 15**). Esta no es aclarada por hemodiálisis; dosis suplementarias después de la diálisis no son necesarias.

**Uso en enfermedad hepática.** Los niveles de las drogas no son afectados por la enfermedad hepática. Se presume de ser seguras para usar en el escenario de una enfermedad hepática severa, pero como con todas las drogas, deben ser usadas con precaución.

## **Principios de la quimioterapia antituberculosa**

### **Quimioterapia combinada**

Las metas primarias de la quimioterapia antituberculosa son el de matar el bacilo de la tuberculosis rápidamente, prevenir la emergencia de la resistencia a las drogas, y eliminar el bacilo persistente de los tejidos del huésped para prevenir las recaídas. Para cumplir con estas metas, múltiples drogas antituberculosas deben ser tomadas por un tiempo lo suficiente largo. El modelo teórico de la quimioterapia para la tuberculosis es hallado en el entendimiento actual de la biología del *M. tuberculosis* en el huésped y sobre las actividades específicas de las drogas antituberculosas. Este modelo es apoyado por datos de numerosos estudios *in vivo* e *in vitro*.

Es teorizado que hay tres sub-poblaciones separadas de *M. tuberculosis* en el huésped. Estas poblaciones son definidas por sus características de crecimiento y el milieu en el cual ellas están localizadas. La más grande de las sub-poblaciones consiste de un rápido crecimiento extracelular del bacilo que reside principalmente en las cavidades. Esta sub-población, debido a su tamaño, es más probable de albergar organismos con mutaciones aleatorias que confieren resistencia a las drogas. La frecuencia de estas mutaciones que confiere resistencia es cerca de  $10^{-6}$  para INH y SM,  $10^{-8}$  para RIF; y  $10^{-5}$  para EMB; de tal modo, la frecuencia de mutaciones concurrentes a la INH y RIF, por ejemplo, podría ser de  $10^{-14}$ , haciendo resistencia simultánea a ambas drogas en un paciente no tratado en un evento altamente improbable.

La INH ha mostrado poseer la más potente habilidad para matar rápidamente a *M. tuberculosis* multiplicándose rápidamente durante la parte inicial de la terapia (actividad bactericida temprana), por lo tanto disminuyendo rápidamente la infección. Esto es seguido en este asunto por el EMB, RIF y SM. La PZA tiene una actividad bactericida débil durante las primeras dos semanas de tratamiento. Las drogas que tienen una potente actividad bactericida temprana reducen el chance de resistencia desarrollada dentro de las poblaciones bacilares.

La experiencia temprana en ensayos clínicos demostró que agentes múltiples son necesarios en la prevención de la emergencia de una población resistente a las drogas como una consecuencia de la presión de selección de la administración de un agente único. Brevemente, después del descubrimiento de SM, se demostró que el tratamiento con este agente sólo resultó en falla del tratamiento y resistencia a la droga. Subsecuentemente, fue mostrado que la combinación del PAS y SM sustancialmente disminuyó la probabilidad de resistencia adquirida y falla al tratamiento. En los regímenes modernos tanto la INH como la RIF tienen una considerable habilidad en la prevención de la emergencia de resistencia a las drogas cuando dadas con otra droga. El EMB y SM son además efectivos en la prevención de la emergencia de la resistencia a las drogas, mientras que la actividad de la PZA en este asunto es pobre. Por esta razón la PZA no debe ser usada con únicamente otro agente cuando se trata una tuberculosis activa.

La rápida división de la población de bacilos es eliminada en forma temprana en la terapia efectiva, como se muestra en las respuestas clínicas tempranas y el aclaramiento de los bacilos vivos del esputo dentro de los 2 meses en cerca del 80% de los pacientes. Las sub-poblaciones remanentes de *M. tuberculosis* explican las fallas al tratamiento y las recaídas, especialmente cuando la duración de la terapia es inadecuada. Estas poblaciones residuales incluyen a organismos que están creciendo más lentamente; con frecuencia en el medio ambiente ácido dado por áreas de necrosis, y un grupo es caracterizado de tener brotes repentinos de crecimiento entremezclado con períodos de latencia. La actividad esterilizante de una droga se define por su habilidad de matar bacilos, principalmente en estas dos sub-poblaciones que persisten más allá del de los primeros meses de terapia, de tal modo disminuyendo el riesgo de recaída. El uso de drogas que tienen buenas propiedades esterilizantes es esencial para regímenes tan cortos como 6 meses. La RIF y PZA tienen la mayor actividad esterilizante seguida por la INH y la SM. La actividad esterilizante de la RIF persiste a través del curso de la terapia, pero esto no parece ser verdad para la PZA. Cuando se da en regímenes conteniendo RIF, la PZA da una actividad esterilizante aditiva únicamente durante los 2 meses iniciales de terapia. La actividad esterilizante de la PZA podría no ser limitada en regímenes en donde la RIF no puede ser usada o no es efectiva, así que los regímenes para tuberculosis MDR podrían incluir PZA para el curso total de tratamiento si el aislado es susceptible a este agente.

### **Duración óptima de tratamiento**

La quimioterapia realmente efectiva para la tuberculosis llegó a estar disponible con la introducción de la INH en los inicios de la década de los 50. El agregar INH a la SM y el PAS aumento las tasas de cura de un 70% a un 95% pero se requirió de un tratamiento por 18-24 meses. Eventualmente, el EMB reemplazó al PAS como el agente acompañante de la INH. Investigaciones subsecuentes de terapia de combinación buscaron en identificar regímenes que fueran más cortos y pudieran ser dados en forma intermitente.

## **Administración intermitente de las drogas**

La no adherencia al régimen de tratamiento antituberculoso es bien conocida siendo la causa más común de falla al tratamiento, recaídas, y la emergencia de resistencia a las drogas.

La administración de terapia en una forma intermitente, en contraposición a la dosificación diaria, facilita la supervisión de la terapia y por lo tanto mejorando los resultados. El concepto de la administración intermitente de drogas antituberculosas se desarrolló de las observaciones clínicas tempranas y fue apoyado por investigaciones subsecuentes de laboratorio. Primero, fue notado que una dosis diaria única de 400 mg de INH fue más efectiva que la misma dosis total dada en dos dosis divididas. Segundo, en un estudio temprano de Madras, los investigadores demostraron que la terapia totalmente supervisada de dos veces por semana pudiera ser liberada a pacientes no hospitalizados siendo los resultados mejores que con un régimen diario auto-administrado. Estos hallazgos, más los resultados de laboratorio conllevaron a una serie de ensayos clínicos que compararon la dosis diaria e intermitente de las medicaciones antituberculosas. En todos estos estudios, los regímenes intermitentes demostraron ser tan efectivos como los regímenes diarios y no más tóxicos.

En el laboratorio fue notado que la exposición in vitro del bacilo de la tuberculosis fue seguido por un período de días antes que el crecimiento llegara de nuevo (efecto post-antibiótico). De tal modo, se concluyó que el mantenimiento en las concentraciones inhibitorias continuas de la droga no fue necesario para matar o inhibir el crecimiento del *M. tuberculosis*. Estudios en cerdos de guinea verificaron que la INH pudiera ser dada a intervalos tan largos como 4 días sin pérdida de la eficacia; sin embargo, se presentó una disminución significativa con intervalo de dosificación de 8 días.

## **Regímenes recomendados de tratamiento**

### **Sistema de clasificación basado en la evidencia**

Para asistir en la realización de decisiones de tratamiento informado basadas en los resultados de investigación creíbles, las clasificaciones basadas en la evidencia han sido asignadas a las recomendaciones de tratamiento (Tabla 1).

El sistema de clasificación es el mismo que el usado para las recomendaciones para tratar infección tuberculosis latente, en el cual una letra indicando la fuerza de la recomendación, y un numeral romano indicando la calidad de la evidencia que apoya la recomendación, los cuales son asignados para cada régimen.

### **Regímenes recomendados**

Hay cuatro regímenes básicos recomendados para tratar a los adultos con tuberculosis causado por organismos que son conocidos o presumidos de ser susceptibles a INH, RIF, PZA y EMB (Tabla 2). Los niños dependiendo de la circunstancia podrían no recibir EMB en la Fase inicial de un régimen de 6 meses, pero los regímenes son en otros aspectos idénticos. Cada régimen tiene una fase inicial de 2 meses, seguida por una escogencia de varias opciones para la fase de continuación de 4 o 7 meses. En la Tabla 2 la fase inicial es denotada por un número (1, 2, 3 o 4) y las opciones para la fase de continuación son denotadas por el respectivo número y la designación de una letra (a, b ó c). DOT es la estrategia preferida de manejo inicial para todos

los regímenes y debe ser usada cada vez que sea posible. Todos los pacientes recibiendo drogas en períodos menores a 7 días por semana (5, 3 ó 2 días) deben recibir DOT.

### **Regímenes de seis meses**

La duración mínima actual aceptable de tratamiento para todos los niños y adultos con tuberculosis positiva a los cultivos es de 6 meses (26 semanas). La fase inicial de un régimen de 6 meses para adultos debe consistir de un período de 2 meses de INH, RIF, PZA y EMB dado diariamente (Régimen 1), diario por 2 semanas seguido por dos veces por semana por 6 semanas (Régimen 2), o tres veces por semana (Régimen 3). El número mínimo de dosis es especificado en la Tabla 2. Sobre la base de una sustancial experiencia clínica, la administración de la droga 5 veces por semana por DOT es considerado a ser equivalente a la administración de 7 días a la semana, por lo que ambos pueden considerarse “diariamente”. Aún cuando la administración de drogas antituberculosas por DOT a los 5 días por semana más que 7 días, se ha reportado en un gran número de estudios, esto no ha sido comparado con la administración de 7 días en un ensayo clínico y por lo tanto es clasificado AIII.

La recomendación de que un régimen de 4 drogas sea usado inicialmente en todos los pacientes se basa en la proporción actual de nuevos casos de tuberculosis causados por organismos que son resistentes a INH. Si la terapia está siendo iniciada después de que la prueba de susceptibilidad a las drogas sea conocida y los organismos son susceptibles a la INH y RIF; el EMB no es necesario. El EMB puede ser discontinuado tan pronto como los resultados de los estudios de susceptibilidad a las drogas demuestren que el aislado es susceptible a los agentes de primera línea. En la mayoría de las situaciones estos resultados no están disponibles antes de las 6-8 semanas después que el tratamiento es empezado.

La fase de continuación de tratamiento debe consistir de INH y RIF dada por un mínimo de 4 meses (18 semanas). Los pacientes deben ser tratados hasta que hallan recibido el número total de dosis para el régimen de tratamiento (Tabla 2). La fase de continuación puede ser dada diariamente (Régimen 1a), dos veces por semana (Regímenes 1b y 2a), o tres veces por semana (Régimen 3a). La fase de continuación debe ser extendida por un adicional de 3 meses a los pacientes que tienen cavitación en la radiografía de pecho inicial o seguimiento y los cultivos son positivos al momento de haberse completado la fase inicial de tratamiento (2 meses). Los pacientes que son HIV negativos, que no tienen cavidades en la radiografía de pecho, y que son negativos a los frotis AFB del esputo al completarse la fase inicial de tratamiento podrían ser tratados con INH una vez por semana y rifapentina en la fase de continuación por 4 meses. Si el cultivo del esputo obtenido a los 2 meses es positivo, datos de observación y la opinión de los expertos sugieren que la fase de continuación de una vez por semana con INH y rifapentina debe ser por 7 meses.

### **Régimen de nueve meses**

Si la PZA no puede ser incluida en el régimen inicial, o si el aislado es determinado de ser resistente a la PZA (circunstancia inusual, excepto para *Mycobacterium bovis* y *M. bovis var. BCG*), un régimen consistiendo de INH, RIF y EMB debe ser dado para los 2 meses iniciales (Régimen 4) seguido INH y RIF por 7 meses dado diariamente o dos veces por semana (Regímenes 4a y 4b)

## Regímenes alternativos

En algunos casos, debido a la intolerancia o resistencia a las drogas, los regímenes descritos arriba no pueden ser usados. En estos casos, un régimen alternativo podría ser requerido.

## Decidiendo para iniciar el tratamiento

La decisión para iniciar la combinación de la quimioterapia por tuberculosis debe basarse en información epidemiológica, características clínicas y radiográficas del paciente, y en los resultados de las series iniciales de frotis AFB (preferiblemente tres) y subsecuentemente, cultivos de mycobacterias. Las pruebas de amplificación rápida si usadas, pueden además confirmar el diagnóstico de tuberculosis en forma más rápida que los cultivos. Sobre la base de esta información, la probabilidad de que un paciente dado tiene tuberculosis puede ser estimado. Por ejemplo, un paciente que ha emigrado recientemente de un país con una alta incidencia, tiene una historia de tos y pérdida de peso, y tiene hallazgos característicos en la radiografía de pecho se debe considerar como altamente probable de tener tuberculosis. En tales situaciones la combinación de tratamiento debe ser iniciada, igualmente antes que los resultados del frotis AFB y del cultivo de mycobacterias sean conocidos. El tratamiento empírico con un régimen de cuatro drogas debe ser iniciado prontamente cuando un paciente está seriamente enfermo con un desorden que se piensa posible de ser tuberculosis. La iniciación de tratamiento no debe ser retardada debido al frotis AFB negativo en pacientes que se sospecha de tuberculosis y que tienen una condición crítica que pone en peligro la vida. La tuberculosis diseminada (*miliary*), por ejemplo es frecuentemente asociada con frotis AFB negativos de esputo. Asimismo, en un paciente con sospecha de tuberculosis y con alto riesgo de transmisión de *M. tuberculosis* si de hecho, el o ella tuvo la enfermedad, la quimioterapia combinada debe ser iniciada en anticipo de la confirmación microbiológica del diagnóstico para minimizar la potencial transmisión.

Un frotis AFB positivo provee una fuerte inferencia en la evidencia para el diagnóstico de tuberculosis. Si el diagnóstico es confirmado por aislamiento de *M. tuberculosis* o por una prueba positiva de amplificación de ácidos nucleicos, o es fuertemente inferido del mejoramiento clínico o radiográfico consistente con una respuesta al tratamiento, el régimen puede ser continuado para completar un curso estándar de terapia (Figura 1). Una prueba de piel de tuberculina-PPD podría ser hecha al tiempo de la evaluación inicial, pero una prueba negativa no excluye al diagnóstico de tuberculosis activa. Sin embargo, una prueba positiva de piel apoya el diagnóstico de una tuberculosis pulmonar negativa a los cultivos o, en personas con radiografía de pecho anormal estable consistente con tuberculosis inactiva, apoya el diagnóstico de infección latente por tuberculosis.

Si los cultivos son negativos, la prueba de piel tuberculina-PPD es positiva (5 mm o más en la induración), y no hay respuesta al tratamiento, las opciones son las siguientes: 1) suspender el tratamiento si la RIF y PZA han sido dadas por al menos 2 meses; 2) continuar el tratamiento con RIF; con o sin INH, por un total de 9 meses. Las tres opciones dan una terapia adecuada en personas con tuberculosis previa una vez que la enfermedad activa ha sido excluida.

Si la sospecha clínica por tuberculosis activa es baja, las opciones son para empezar el tratamiento con quimioterapia combinada o para aplazar el tratamiento hasta que datos adicionales han sido obtenidos para clarificar la situación (usualmente en 2 meses) (Figura 2, arriba). Igualmente cuando la sospecha de tuberculosis activa es baja, el tratamiento por

tuberculosis latente con una sola droga no debe ser iniciado hasta que la tuberculosis activa ha sido excluida.

En pacientes con baja sospecha y no tratados inicialmente, si los cultivos permanecen negativos, la prueba de piel tuberculina-PPD es positiva (5 mm o más de induración) y la radiografía de tórax no ha cambiado después de 2 meses, hay tres opciones de tratamiento (Figura 2, arriba). Las opciones preferidas son INH por 9 meses o RIF, con ó sin INH, por 4 meses, RIF y PZA por un total de 2 meses puede ser usada por pacientes que probablemente no completen un régimen largo y que pueden ser monitoreados de cerca. Sin embargo, este último régimen ha sido asociado con un riesgo aumentado de hepatotoxicidad y debe ser usado únicamente en las limitadas circunstancias descritas. Una ventaja del uso temprano de la quimioterapia combinada es que, una vez que la enfermedad activa es excluida por cultivos negativos y una falta de respuesta clínica o radiográfica al tratamiento, el paciente podría haber completado 2 meses de tratamiento combinado que puede ser aplicado a la duración total del tratamiento recomendado para la tuberculosis latente (Figura 2).

### **Evaluaciones básicas y seguimiento**

Los pacientes con sospecha de tener tuberculosis deben tener apropiados especímenes colectados para examen microscópico y cultivos micobacterianos. Cuando el pulmón es el sitio de la enfermedad, tres especímenes de esputo deben ser obtenidos con una diferencia de 8-24 horas. En pacientes que no producen esputo en forma espontánea, la inducción del esputo usando solución salina hipertónica en aerosol o broncoscopia (llevada a cabo dentro de apropiados procedimientos de control de infecciones) podría ser necesaria para obtener especímenes. Las pruebas de susceptibilidad a la INH, RIF y EMB deben ser realizadas en un cultivo inicial positivo, independiente de la fuente. Las pruebas de susceptibilidad a drogas de segunda línea deben ser hechas únicamente en laboratorios de referencia y ser limitadas a especímenes de pacientes que han tenido terapia previa, han estado en contacto con un paciente con conocida resistencia a las drogas, ha demostrado resistencia a la rifampicina o a otras dos drogas de primera línea, o que han tenido cultivos positivos después de más de 3 meses de tratamiento.

Al momento que el tratamiento es iniciado, en adición a los exámenes microbiológicos, es recomendable que todos los pacientes con tuberculosis sean aconsejados y examinados por infección por el HIV. Los pacientes con factores epidemiológicos sugieren un riesgo por hepatitis B ó C, por ejemplo, inyecciones por drogadictos, nacidos en Asia o África, o infección por el HIV, deben tener pruebas serológicas para estos virus. Además a los pacientes infectados con el HIV, se les deben hacer mediciones por conteo de linfocitos CD4+. Las mediciones de AST, bilirrubina, fosfatasa alcalina, creatinina sérica, conteo de plaquetas debe ser realizado en todos los adultos. La prueba de agudeza visual (carta de Snellen) y visión con color (pruebas de Ishihara) deben ser realizadas cuando el EMB se va a usar.

Durante el tratamiento de pacientes con tuberculosis pulmonar, especímenes de esputo por frotis AFB y cultivos debe ser obtenida a intervalos mensuales hasta que dos especímenes consecutivos sean negativos al cultivo. Como se describió subsecuentemente, las decisiones importantes concernientes al régimen de fase de continuación dependen del estado microbiológico al final de la fase inicial de tratamiento, de tal modo, la obtención de especímenes de esputo en esta coyuntura es crítica, si la conversión del esputo a negativo no ha sido ya documentado. En pacientes que tuvieron frotis positivos de AFB al momento del diagnóstico, el seguimiento de los frotis podría ser obtenido a intervalos más frecuentes (ej., cada 2 semanas hasta que dos especímenes consecutivos sean negativos) para proveer una evaluación temprana de la respuesta

al tratamiento, especialmente para pacientes en situaciones en las cuales el riesgo de transmisión es alto. El motivo por el cual esputos positivos a AFB sean cultivos negativos; esto ocurre más frecuente entre pacientes con una avanzada tuberculosis cavitaria después de los primeros meses de tratamiento. Es pensado que estos organismos son muertos y que su presencia no es un signo de falla al tratamiento, igualmente sí notado más tarde en el tratamiento.

Sin embargo, cultivos repetidos deben ser obtenidos para confirmar que el resultado de cultivos tempranos fue correcto y no un falso negativo.

Las pruebas de susceptibilidad deben ser repetidas en aislados de pacientes que tienen cultivos positivos después de 3 meses de tratamiento. Se considera que los pacientes que tienen cultivos positivos después de 4 meses de tratamiento deben ser considerados de haber fallado al tratamiento y ser manejados en conformidad.

En pacientes con tuberculosis extra-pulmonar la frecuencia y tipos de evaluaciones podría depender de los sitios involucrados y la facilidad con la cual los especímenes pueden ser obtenidos.

En adición a las evaluaciones microbiológicas, es esencial que los pacientes tengan evaluaciones clínicas al menos mensualmente para identificar posibles efectos adversos de las medicaciones antituberculosas y para evaluar la adherencia.

En pacientes con cultivos positivos al diagnóstico, la repetición de una radiografía de tórax al completarse 2 meses de tratamiento podría ser de utilidad pero no esencial. Una radiografía de tórax al completarse la terapia da una base contra la cual exámenes subsecuentes pueden ser comparados, pero, al igual no es esencial. Cuando los cultivos iniciales del esputo son negativos, un diagnóstico presuntivo puede ser realizado si la mejoría radiográfica es notada, generalmente al completarse los 2 meses de tratamiento. De tal modo, en pacientes con cultivos iniciales negativos, una radiografía de tórax es necesaria después de 2 meses de tratamiento y una radiografía al completarse el tratamiento es deseable. Generalmente, un seguimiento después de completarse la terapia no es necesario.

Como rutina, no es necesario monitorear la función hepática o renal o el conteo de plaquetas en pacientes siendo tratados con drogas de primera línea al menos que existan anormalidades básales o hallan razones clínicas para obtener las mediciones. Los pacientes que tienen anormalidades estables de la función hepática o renal a nivel basal deben tener mediciones repetidas tempranas en el curso del tratamiento, y luego con menos frecuencia para asegurarse de que no ha habido un empeoramiento. Los pacientes recibiendo EMB deben ser interrogados en referencia a disturbios visuales a intervalos mensuales; se recomienda repetir mensualmente las pruebas de agudeza visual y de color de la visión en paciente recibiendo un dosis de EMB excediendo los 15-20 mg/kg (rango recomendado) y en pacientes recibiendo la droga por más de 2 meses.

### **Identificación y manejo de pacientes en gran riesgo de recaída**

El resultado de un cultivo de esputo en la conclusión de la fase inicial de tratamiento (2 meses) ha sido mostrado para correlacionar con la probabilidad de recaída después de completarse el tratamiento para tuberculosis pulmonar.

En vista de la evidencia y sobre la base de opinión con expertos, se recomienda que el tratamiento en pacientes que tienen cavitación notada en la radiografía inicial de tórax y que tienen cultivos positivos al completarse los 2 meses de terapia debe ser extendido con INHy RIF por 3 meses más para un total de 9 meses (Categoría AIII).

Pacientes con tuberculosis pulmonar no cavitaria y con un frotis AFB negativo a los 2 meses de iniciada la fase de continuación de una vez por semana de rifapentina-INH y son

subsecuentemente encontrados de ser positivos al cultivo a los 2 meses deben tener tratamiento extendido por 3 meses más para un total de 9 meses.

### **Pacientes con gran riesgo de recaída**

Los pacientes que tienen cavitación inicial en la radiografía de tórax y que tienen un cultivo positivo al completarse los 2 meses de terapia están en un sustancial gran riesgo de recaída. En estos pacientes se recomienda que la fase de continuación de tratamiento se prolongue a 7 meses, para un período total de tratamiento de 9 meses.

### **Definición de conclusión de la terapia**

El tratamiento por una duración definida sin explicar el número de dosis tomadas puede resultar en sub-tratamiento. Por lo tanto, la determinación de sí o no el tratamiento ha sido completado se basa en el número total de dosis tomadas –no solamente en la duración de la terapia (Tabla 2). Por ejemplo, el régimen diario de 6 meses (dado 7 días por semana) debe consistir de al menos 182 dosis de INH y RIF; y 56 dosis de PZA. Si las drogas son administradas por DOT a 5 días por semana, el número mínimo de dosis es de 130. Una reducción similar en el número blanco de dosis para una administración de 5 días por semana aplicar a cualquiera de los regímenes con un componente diario.

En algunos casos, debido a la toxicidad de las drogas o a la no adherencia al régimen, el número especificado de dosis no puede ser administrado dentro del período de tiempo blanco. En tales casos, se recomienda que todos de los números especificados de dosis para la fase inicial sean liberados en los 3 meses y aquellos para fase de continuación de 4 meses sea liberados a los 4 meses, así que el régimen de 6 meses debe ser completado a los 9 meses. Si estos blancos no son reunidos por el paciente, se debe considerarse que hubo una interrupción en el tratamiento y debe manejarse como se describe en el siguiente apartado.

### **Interrupción en la terapia**

Las interrupciones en la terapia son comunes en el tratamiento de la tuberculosis. Cuando las interrupciones se presentan, la persona responsable de la supervisión debe decidir si re-inicia un curso completo de tratamiento o simplemente continua como se especifico inicialmente. Esta decisión depende en parte de sí la interrupción ocurrió durante la fase inicial o de continuación de la terapia. La continuación del tratamiento es más importante en la fase iniciarle la terapia, cuando hay una población importante de bacilos y el chance de desarrollar resistencia a las drogas es mayor. Durante la fase de continuación, el número de bacilos es más pequeño y la meta de la terapia es matar los organismos persistentes. La duración de la interrupción y el estado bacteriológico del paciente antes y después de la interrupción son además consideraciones importantes.

El siguiente abordaje (modificado del New York City Bureau of Tuberculosis Control Clinical Policies and Protocols) se presenta como un ejemplo en la figura 3.

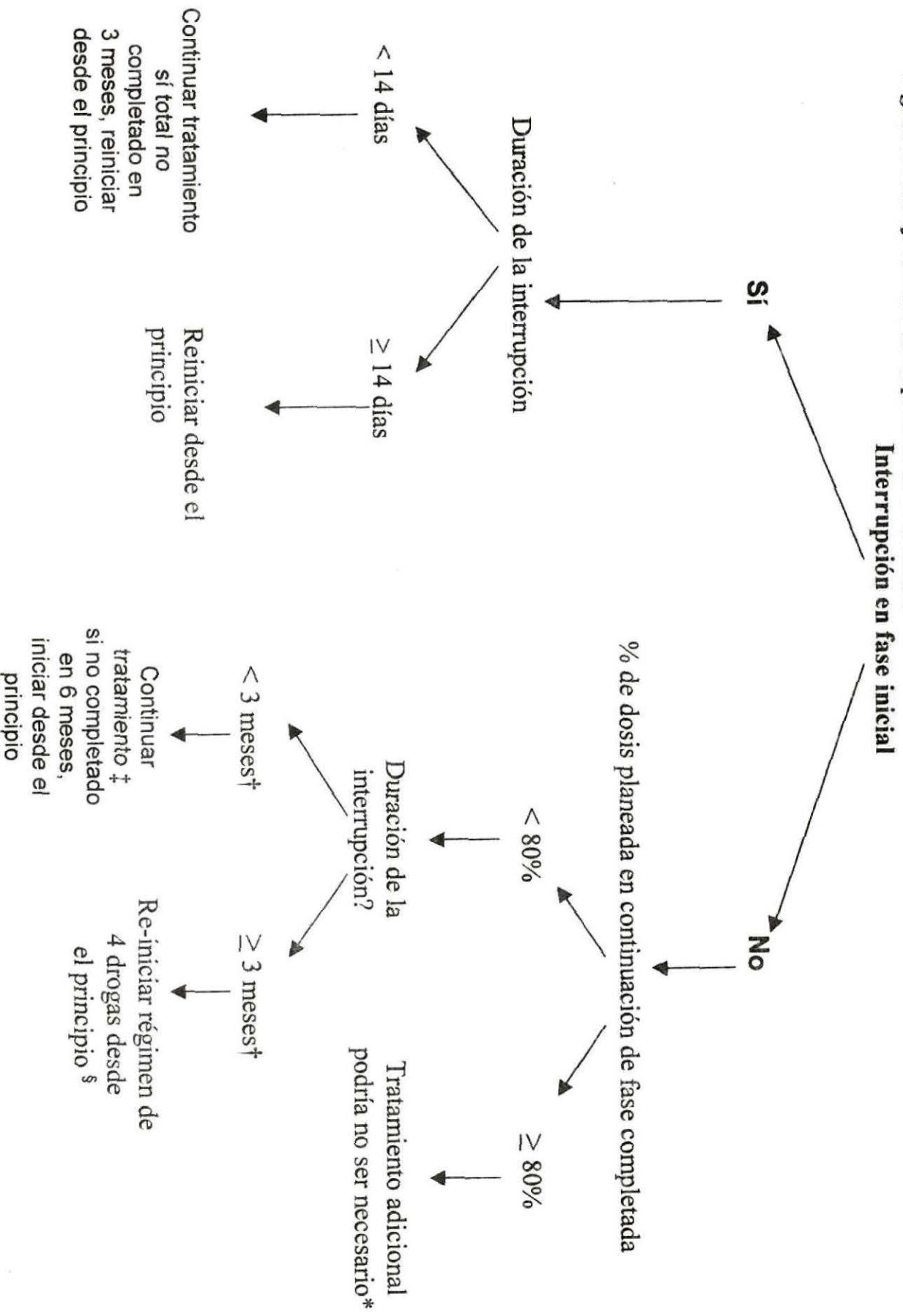
Sí la interrupción se presenta durante la fase inicial de tratamiento y el transcurso es de 14 días o más en duración, el tratamiento debe ser re-iniciado desde el inicio. Sin embargo, sí el lapso es

menor a 14 días, el régimen de tratamiento debe ser continuado. En instancia, el número total de dosis blanco para la fase inicial se deben dar. Si la interrupción en tratamiento se presenta durante la fase de continuación después que el paciente ha recibido más del 80% de las dosis dadas por DOT de la fase de continuación total planeada, adicional tratamiento podría no ser necesario si el esputo del paciente fue negativo al frotis AFB en la presentación inicial. Sin embargo, en pacientes que fueron inicialmente positivos al frotis, la continuación del tratamiento para completar el número total de dosis planeadas es garantizado. Si el paciente ha recibido menos del 80% de las dosis totales planeadas y el lapso es de 3 meses o más de duración, el tratamiento debe ser re-iniciado desde el inicio. Si el lapso es menor a 3 meses en duración, el tratamiento debe ser continuado para completar un curso total.

Al tiempo que el paciente es retornado al tratamiento, los cultivos del esputo deben ser obtenidos y repetir la prueba de susceptibilidad a las drogas. Si los cultivos son aún positivos, el régimen de tratamiento debe ser re-iniciado. Si los cultivos del esputo son negativos, el paciente pudiera ser tratado como si tuviera tuberculosis negativa a los cultivos y dado una quimioterapia adicional de combinación por 4 meses. Independiente del tiempo de duración de la interrupción, el DOT debe ser usado. Si el paciente ha sido ya manejado con DOT, medidas adicionales podrían ser necesarias para asegurarse que se complete la terapia.

Se recomienda consultar a un experto para asistir en el manejo de las interrupciones de tratamiento.

Figura 3. Manejo de las interrupciones de tratamiento



- \* Pacientes que fueron inicialmente positivos al frotis AFB deben recibir terapia adicional.
- † Rechequear los frotis y cultivos (sí positivos, chequear los resultados de susceptibilidad a las drogas). Iniciar DOT si no está ya siendo usado.
- ‡ Sí el cultivo repetido es positivo, reiniciar el régimen con 4 drogas mientras espera los resultados por susceptibilidad a la droga. Sí el cultivo repetido es negativo, continuar la terapia para completar el régimen dentro de los 9 meses de la fecha de inicio original.
- §§ Sí el cultivo repetido es positivo, continuar el régimen con 4 drogas mientras espera los resultados por susceptibilidad a la droga. Sí el cultivo repetido es negativo, considerar parar la terapia si el paciente ha recibido un total de 9 meses de terapia.

## Aspectos prácticos del tratamiento

### Administración de drogas

Las medicaciones antituberculosas de primera línea deben ser administradas juntas como una dosis única más que en dosis divididas. Una dosis única conlleva a concentraciones séricas pico, superiores y potencialmente más efectivas. La administración como una dosis diaria única facilita el uso del DOT. La ingestión con alimentos retarda o moderadamente disminuye la absorción de las drogas antituberculosas.

Sin embargo, dado el amplio margen terapéutico de los agentes de primera línea, los efectos de los alimentos son de poca significancia clínica. De tal modo, si los pacientes tienen malestar epigástrico o náuseas con las drogas de primera línea, se recomienda la dosificación con alimentos.

La administración con alimentos es preferible a dividir una dosis o cambiar a una droga de segunda línea. La absorción de la INH puede ser sustancialmente disminuida cuando la droga es ingerida con glucosa o lactosa. Debido a este efecto, la preparación comercial del elixir de INH usa sorbitol como saborizante, más que glucosa o lactosa. Sin embargo, el sorbitol puede causar diarrea, limitando la aceptabilidad de esta preparación. La administración de tabletas trituradas de INH en un alimento con relativas concentraciones bajas de glucosa, tales como salsa de manzana, no ha sido formalmente evaluado, pero ha sido usado exitosamente por muchos proveedores.

Los antiácidos tienen efectos mínimos sobre la absorción de las drogas antituberculosas de primera línea. Con la excepción de las fluoroquinolonas, hay poca información en referencia al efecto de los alimentos y antiácidos sobre las drogas antituberculosas de segunda línea. En la ausencia de datos, es preferible administrar las drogas con el estómago vacío si éstas son toleradas. Sin embargo, los antiácidos y otras medicaciones contienen cationes divalentes que en forma marcada disminuyen la absorción de las fluoroquinolonas, una interacción que ha sido asociada con falla a la terapia con antibióticos. Por lo tanto, es crítico que cualquier fluoroquinolona no sea administrada dentro de las 2 horas de una dosis de un antiácido, la tableta masticable de didanosina, sucralfato, hierro, magnesio, calcio, zinc, vitaminas o suplementos dietéticos (ej., Ensure®, Sustical®) contienen una cantidad significativa de estos cationes.

La terapia parenteral está indicada en pacientes severamente enfermos que no pueden tomar la terapia oral y podría ser de utilidad en el paciente no común en quienes se ha documentado una pobre absorción. Las preparaciones de INH, RIF, aminoglicósidos, capreomicina y la mayoría de fluoroquinolonas están disponibles para ser administrados intravenosamente.

## **Preparaciones en combinaciones a dosis fijas**

Aún cuando no hay evidencia que indique que las medicaciones combinadas a dosis fijas sean superiores a las drogas individuales, la opinión de los expertos sugiere que estas formulaciones deben ser usadas cuando el DOT es dado diariamente y cuando éste no es posible

## **Manejo de los efectos adversos comunes**

La combinación de quimioterapia antituberculosa está asociada con una incidencia predecible de efectos adversos, algunos leves, otros serios. Una lista de reacciones adversas y su frecuencia está descrita más adelante.

Los efectos adversos pueden en forma general ser manejados con terapia sintomática, mientras que en los casos más severos, las drogas causantes deben ser descontinuadas. Aún cuando es importante estar armonizado con el potencial por efectos adversos, es igualmente importante que las drogas de primera línea no sean suspendidas sin una adecuada justificación.

## **Trastornos gastrointestinales: náusea, vómitos, pobre apetito, dolor abdominal**

Las reacciones gastrointestinales son comunes, particularmente en las primeras semanas de tratamiento. Muchas de las drogas antituberculosas pueden causar trastornos gastrointestinales. En la presencia de síntomas gastrointestinales, la AST y la bilirrubina séricas deben ser medidas. Si el nivel de AST es menos de tres veces el límite superior del normal, los síntomas son asumidos de no ser debidos a toxicidad hepática. Sin embargo, si el nivel de AST es tres ó mas veces el límite superior del normal, se presume que los síntomas son debidos a toxicidad hepática, y el paciente debe ser evaluado.

El abordaje inicial para la intolerancia gastrointestinal, no asociado con toxicidad hepática, es cambiar la hora de la administración de la droga y/o administrar las drogas con alimentos. Si los pacientes están tomando bajo el programa diario de DOT, el tiempo de la administración de la droga debe ser alterado, preferiblemente lo más cercano al tiempo de las comidas. Alternativamente, el alimento puede ser tomado al tiempo de la administración DOT. (En muchos programas el alimento es ofrecido como un incentivo con el DOT). Los pacientes recibiendo el tratamiento en forma individual sin DOT pueden tomar las medicaciones al acostarse. Si la intolerancia gastrointestinal persiste, podría ser mejor que todas las medicaciones sean tomadas con comidas.

## **Rash**

Todas las drogas usadas en el tratamiento de la tuberculosis pueden causar un rash. La respuesta a un paciente con un rash depende de su severidad. El rash podría ser menor, afectando a un área limitada o siendo manifestado predominantemente como picazón, en este caso los antihistamínicos deben ser dados para el alivio sintomático, pero todas las medicaciones antituberculosas pueden ser continuadas. Un rash petequeal podría sugerir trombocitopenia en pacientes tomando RIF. El conteo de plaquetas debe ser chequeado, y si es bajo, la hipersensibilidad a la RIF se debe presumir como la causa. La RIF debe ser suspendida y el conteo de plaquetas monitoreado hasta que éste retorne a los niveles basales; y la RIF no debe ser re-iniciada. Si hay un rash eritematoso, especialmente si éste está asociado con fiebre y/o compromiso de las membranas mucosas, todas las drogas deben ser suspendidas en forma

inmediata. Si el paciente tiene tuberculosis severa, tres nuevas drogas (ej., aminoglicósidos y dos agentes orales) deben ser iniciados. Cuando el rash es sustancialmente mejorado, las medicaciones pueden ser re-iniciadas una por una, a intervalos de 2-3 días. La RIF debe ser re-iniciada primero (debido a que al menos ésta es probable de causar rash, y es el agente más importante), seguido por la INH, y luego el EMB o PZA. Si el rash ocurre, la última droga agregada debe ser suspendida. Si no aparece el rash después de que las primeras tres drogas han sido re-iniciadas, la cuarta droga no debe ser re-iniciada al menos que el rash fue relativamente leve y se considera a la cuarta droga como esencial en la terapia.

### **Fiebre**

La recurrencia de fiebre en un paciente que ha estado recibiendo terapia por semanas debe sugerir fiebre por la droga, especialmente si el paciente está mostrando mejoría microbiológica y radiográfica. Se debe anotar, sin embargo, que la fiebre de la tuberculosis podría persistir por un período de 2 meses después que la terapia ha sido iniciada. La fiebre podría además ser una manifestación de una reacción paradójica, especialmente en pacientes con infección por el HIV. El distintivo clínico de la fiebre por droga es que el paciente luzca y se sienta bien a pesar de tener fiebre alta (con frecuencia mayor a 39 °C). No hay un patrón específico para la fiebre. La eosinofilia podría o no podría estar presente.

El primer paso en el manejo de una posible fiebre por droga es asegurar que no hay superinfección o empeoramiento de la tuberculosis. Si éstas potenciales causas son excluidas todas las drogas deben ser suspendidas. La fiebre relacionada a las drogas usualmente se podría resolver dentro de las 24 horas. A los pacientes con tuberculosis severa se les debe dar al menos tres nuevas drogas en el interino. Una vez que la fiebre ha sido resuelta, el mismo protocolo descrito arriba para re-iniciar las drogas en la presencia de rash debe ser seguido.

### **Hepatitis**

Tres de las drogas antituberculosas de primera línea, INH, RIF y PZA pueden causar daño hepático inducido por las drogas (niveles de AST tres o más veces que el límite superior del normal en la presencia de síntomas, o cinco o más veces el límite superior del normal en la ausencia de síntomas). Si el nivel de AST es menos de 5 veces el límite superior del normal, la toxicidad puede ser considerada leve, y en niveles de AST mayores a 10 veces el normal (ej., más de 500 UI) es severo. En adición a la elevación de AST, ocasionalmente hay un aumento desproporcionado en la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. Este patrón se considera más consistente con hepatotoxicidad por rifampicina.

Es importante notar que un aumento asintomático en la concentración de AST se presenta en cerca del 20% de los pacientes tratados con el régimen estándar de 4 drogas. En la ausencia de síntomas la terapia no debe ser alterada debido a las elevaciones asintomáticas modestas de AST, pero la frecuencia del monitoreo clínico y de laboratorio debe ser aumentada. En la mayoría de los pacientes, las elevaciones asintomáticas de aminotransferasas se resuelven en forma espontánea. Sin embargo, si los niveles de AST son más de cinco veces el límite superior del normal (con o sin síntomas) o más de tres veces el normal en la presencia de síntomas, las drogas hepatotóxicas deben ser suspendidas de inmediato y el paciente ser evaluado cuidadosamente. Similarmente, un aumento significativo en la bilirrubina y/o fosfatasa alcalina es causa de una pronta evaluación. Las pruebas serológicas para hepatitis A, B, y C deben ser realizadas y el paciente ser interrogado minuciosamente en referencia a síntomas sugestivos de enfermedad del

tracto biliar y exposición a otras potenciales hepatotoxinas, particularmente alcohol y medicamentos hepatotóxicos. La hepatitis inducida por drogas es usualmente un diagnóstico de exclusión pero en vista de la frecuencia con la cual otras posibles causas están presentes en un paciente dado, determinar la causa podría ser difícil.

Debido a que la programación para re-iniciar los medicamentos antituberculosos es lenta con la hepatitis en comparación al rash o fiebre por drogas, es en general ser prudente en dar al menos tres drogas antituberculosas no hepatotóxicas hasta que la causa específica de hepatotoxicidad pueda ser determinada y un apropiado a largo plazo ser empezado. Los medicamentos antituberculosos sospechosos deben ser re-iniciados una a la vez después que la concentración de AST retorne a menos de dos veces el límite superior del normal. (En pacientes con niveles basales de AST de una enfermedad hepática pre-existente, las drogas deben ser re-iniciadas cuando la AST retorna a niveles cercanos al basal). Debido a que la RIF es menos probable de causar hepatotoxicidad que la INH o PSA (Ver Tabla 9) y es el agente más efectivo, ésta debe ser re-iniciada primero. Si no hay un aumento en la AST después de una semana, la INH podría ser re-iniciada. La PZA puede ser iniciada una semana después de la INH si la AST no aumenta. Si los síntomas recurren o la AST aumenta, la última droga agregada debe ser suspendida. Si la RIF y la INH son toleradas, y la hepatitis fue severa, a la PZA se le asume la responsabilidad y debe ser suspendida. En esta última circunstancia, dependiendo del número de dosis de PZA tomadas, severidad de la enfermedad y estado bacteriano, la terapia podría ser extendida por 9 meses.

### **Medición de las concentraciones séricas de las drogas antituberculosas**

Las drogas de primera línea (INH, RIF, PZA y EMB) tienen farmacocinéticas relativamente predecibles, y son altamente eficaces cuando dadas en dosis estándares como DOT. Raramente, los pacientes podrían tener una pobre absorción o metabolismo alterado de las drogas de primera línea, resultando en falla de la terapia.

Agentes de segunda línea tienen ventanas terapéuticas más estrechas (el rango de concentraciones con actividad confiable contra el *M. tuberculosis* pero raramente causando toxicidad) que las drogas de primera línea, y las consecuencias de falla al tratamiento de tuberculosis resistente a las drogas podría dificultar el manejo. Estas consideraciones sugieren ciertas situaciones clínicas en las cuales el monitoreo terapéutico de las drogas podría ser de utilidad: 1) pacientes con falla al tratamiento que no es explicado por la no adherencia o resistencia a las drogas. 2) personas con condiciones médicas que podrían resultar en farmacocinéticas anormales de las drogas de primera línea y 3) el manejo de tuberculosis multidroga resistente con drogas de segunda línea. Se debe ser conciente, sin embargo, que hay muchas incertidumbres acerca el uso del monitoreo terapéutico de drogas en el tratamiento de la tuberculosis. Una limitación importante es la falta de datos suficientes para formular los rangos terapéuticos validados clínicamente para los agentes antituberculosos. Una respuesta a la falta de rangos terapéuticos derivados clínicamente para las rifamicinas es usar la distribución de concentraciones alcanzadas en voluntarios sanos como el rango terapéutico. Sin embargo, en la práctica este abordaje ha sido realmente problemático. Por ejemplo, las concentraciones séricas de las drogas de primera línea son con frecuencia menores entre los pacientes infectados con el HIV con tuberculosis activa que aquellas en voluntarios sanos, pero la tuberculosis relacionada al HIV responde bien a los regímenes estándares de tratamiento de la tuberculosis.

Las desventajas del monitoreo terapéutico de las drogas son como sigue: 1) el tiempo necesario, de los pacientes y proveedores para obtener y enviar las muestras sanguíneas, y 2) el costo relativamente alto de la medición de las concentraciones séricas de las drogas.

Hasta que más datos sean disponibles, parece prudente restringir el monitoreo terapéutico de las drogas para las drogas de primera línea en pacientes que están teniendo una respuesta inadecuada para DOT (que no es debida a no adherirse al tratamiento o a resistencia de las drogas) o evidencia de anormalidades metabólicas o gastrointestinales severas. Ejemplos de tales circunstancias incluyen gastroparesis severa, síndrome del intestino corto, diarrea crónica con mala absorción e insuficiencia renal. Los pacientes con tuberculosis relacionada al HIV podría tener una gran incidencia de mala absorción de drogas antituberculosas (aún cuando algunos estudios tienen hallazgos contrarios). Igualmente, sí es verdadero, esta tendencia para concentraciones más bajas de droga entre pacientes con tuberculosis relacionada al HIV no es suficiente para garantizar un monitoreo rutinario terapéutico en esta población.

## **Interacciones de drogas**

### **Interacciones afectando a las drogas antituberculosas**

Las interacciones de droga-droga pueden resultar en cambios en las concentraciones de una o ambas de las drogas involucradas. En el caso de las drogas antituberculosas, son relativamente pocas las interacciones que cambian en forma sustancial las concentraciones de las drogas antituberculosas; con más frecuencia las drogas antituberculosas causan cambios clínicos relevantes en las concentraciones de otras drogas. Las excepciones a este regla general son la rifabutina y las fluoroquinolonas.

La rifabutina es parcialmente metabolizada por el citocromo P450 (CYP) 3 A. Los inhibidores del CYP3A aumentan las concentraciones de rifabutina y de uno de sus metabolitos (25-O-desacetil-rifabutina), algunas veces a niveles tóxicos. Por ejemplo, la administración de ritonavir, un inhibidor potente de CYP3A, con la dosis estándar diaria de rifabutina (300 mg) aumenta las concentraciones séricas de rifabutina (aumenta en 4 veces) y 25-O-desacetil-rifabutina (aumenta en 35 veces) y es asociada a tasas aumentadas de leucopenia, artralgias, decoloración de la piel y uveítis, todas reconocidas de ser efectos tóxicos de la rifabutina o de uno de sus metabolitos. Al contrario, la administración de rifabutina con un inductor del CYP3A disminuye sus concentraciones, quizás a niveles inefectivos. Por ejemplo, el efavirenz, una droga antirretroviral, disminuye las concentraciones séricas de rifabutina en aproximadamente una tercera parte.

Se deben hacer las recomendaciones para hacer ajustes a las dosis de rifabutina cuando es dada con inhibidores e inductores de CYP3A. Sin embargo, la complejidad de estas interacciones y el cambio rápido en la naturaleza de la terapia antirretroviral sugiere que el manejo de casos de tuberculosis relacionados al HIV deben involucrar a un médico con experiencia en este campo.

La absorción de las fluoroquinolonas está marcadamente disminuida por la ingestión de medicamentos que contienen cationes divalentes (calcio, hierro, zinc), incluidos los antiácidos, suplementos o vitaminas que contienen calcio, hierro o zinc, sucralfato, y la formulación de las tabletas masticables de didanosina. Estas interacciones pueden ser evitadas al asegurarse que las medicaciones que contienen cationes divalentes son ingeridas al menos 2 horas antes o después de las dosis de fluoroquinolonas.

## **Efectos de las drogas antituberculosas sobre otras drogas**

### **Interacciones de drogas debidas a las rifamicinas**

Las drogas usadas para tratar la tuberculosis afectan el metabolismo de muchas otras drogas, y puede resultar en una falta de eficacia (interacciones con las rifamicinas) o toxicidad (interacciones con isoniazida y las fluoroquinolonas). La mayoría de las interacciones con relevancia clínica que involucran a las drogas antituberculosas son debidas al efecto de las rifamicinas (rifampicina, rifabutina y rifapentina) sobre el metabolismo de otras drogas. Todas las rifamicinas son inductoras de una variedad de vías metabólicas, particularmente aquellas que involucran a varias isoenzimas del sistema de citocromo P450. Al inducirse la actividad de las enzimas metabólicas, la terapia con las rifamicinas resulta en una disminución en las concentraciones séricas de muchas drogas, algunas veces a niveles que son sub-terapéuticos. Las rifamicinas difieren en forma sustancial en su potencia como inductores enzimáticos; la rifampicina es la más potente, la rifapentina es intermedia y la rifabutina es al menos un inductor enzimático potente.

Las interacciones de droga-droga con relevancia clínica que involucran a las rifamicinas son presentadas en la Tabla 10. Sin embargo, es importante resaltar que muchas posibles interacciones que involucran a las rifamicinas no han sido investigadas en su totalidad e interacciones adicionales con relevancia clínica indudablemente podrían ser descritas. Por lo tanto, es importante chequear todas las medicaciones concomitantes por posibles y confirmaciones de interacciones droga-droga con rifamicinas.

Algunas de estas interacciones droga-droga pueden ser manejadas con un cercano monitoreo clínico o de laboratorio y de aumento de dosis de la medicación (es) afectadas por las rifamicinas (Tabla 10). En otros casos, la magnitud de la disminución en las concentraciones de una medicación concomitante podría ser tal que las concentraciones séricas no pueden ser restauradas por un aumento de dosis. Si la dosis de una medicación es aumentada para compensar el efecto de una rifamicina, es crítico recordar que la dosis de esta droga podría probablemente necesitar ser disminuida dentro de las 2 semanas después de que la rifamicina es descontinuada y se resuelve su efecto inductivo.

En algunas situaciones, la rifabutina puede algunas veces ser usada en lugar de la rifampicina, si hay una interacción droga-droga no aceptable entre la rifampicina y otra droga, tal como la ciclosporina y la mayoría de los inhibidores de proteasa HIV-1. Todas las rifamicinas podrían causar disminuciones no aceptables en las concentraciones séricas de ciertas drogas tales como la delavirdina, ketoconazol e itraconazol.

### **Interacción de drogas debida a la isoniazida**

La isoniazida es un inhibidor potente relativo de ciertas isoenzimas del citocromo P450 (CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1), pero tiene un efecto mínimo sobre el CYP3A. Como inhibidora, la isoniazida puede aumentar las concentraciones de algunas drogas al punto de toxicidad. Los ejemplos más claros de toxicidad debidos a una actividad inhibitoria de isoniazida son los anticonvulsivantes como la fenitoína y la carbamacepina. La isoniazida además aumenta las concentraciones de las benzodiazepinas metabolizadas por oxidación, tales como el diazepam y el triazolam, pero no aquellas metabolizadas por conjugación tales como el exazepam. Es valedero hacer notar que la rifampicina tiene el efecto opuesto sobre la concentración sérica de muchas de estas drogas. Los datos disponibles demuestran que el efecto inductivo de la

rifampicina se antepone al efecto inhibitorio de la isoniazida, así que el efecto total de la terapia combinada con la rifampicina y la isoniazida es una disminución en la concentración de estas drogas tales como la fenitoína y el diazepam.

La isoniazida podría aumentar la toxicidad de otras drogas tales como el paracetamol, valproato, antidepresivos serotoninérgicos, disulfiram, warfarina y teofilina, pero éstas interacciones no han sido bien estudiadas.

### Interacciones de drogas debida a las fluoroquinolonas

El ciprofloxacino inhibe el metabolismo de la teofilina y puede causar una toxicidad clínica de la misma. Sin embargo, el levofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino no afectan al metabolismo de la teofilina.

**Tabla 10. Interacciones droga-droga con significancia clínica en las que se involucran las rifamicinas\***

Clase de drogas	Drogas cuyas concentraciones son en forma sustancial disminuidas por las rifamicinas	Comentarios
Anti-infecciosos	Inhibidores de las proteasas HIV-1 (saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir)	Pueden ser usados con rifabutina. El ritonavir a la dosis de 400-600 mg bid, probablemente puede ser usado con rifampicina. La combinación del saquinavir y ritonavir pueden además ser usadas con rifampicina.
	Inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa: Delavirdina Nevirapina Efavirenz	La delavirdina no debe ser usada con ninguna rifamicina. Las dosis de nevirapina y efavirenz necesitan ser aumentadas sí dados con rifampicina, no se requiere de aumento de dosis si se dan con rifabutina.
	Antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina)	La azitromicina no tiene una interacción significativa con las rifamicinas.
	Doxiciclina	Podría requerirse de otra droga que no sea la doxiciclina.
	Agentes antifúngicos azoles (ketoconazol, itraconazol,	Las concentraciones de itraconazol, ketoconazol y

	voriconazol)	voriconazol podrían ser subterapéuticas con cualquiera de las rifamicinas. El fluconazol puede ser usado con rifamicinas, pero la dosis de fluconazol podría tener que ser aumentada.
	Atovacuna	Considerar una forma alternativa del tratamiento o profilaxis de <i>Pneumocystis carinii</i> .
	Cloramfenicol	Considerar un antibiótico alternativo.
	Mefloquina	Considerar una forma alternativa de profilaxis para la malaria.
Hormonoterapia	Etinilestradiol, noretindrona	Mujeres en etapa reproductiva en tratamiento con anticonceptivos deben ser aconsejadas de agregar un método de barrera anticonceptivo cuando toman una rifamicina.
	Tamoxifeno	Podría requerirse de una terapia alternativa o uso de un régimen que no contenga rifamicinas.
	Levotiroxina	Se recomienda el monitoreo de TSH sérica, podría requerir aumento de dosis de levotiroxina.
Narcóticos	Metadona	El uso de la rifampicina y la rifapentina podría requerir de aumento de la dosis de metadona; la rifabutina con infrecuencia presenta el efecto de abstinencia de la metadona.
Anticoagulantes	Warfarina	Monitorear el tiempo de protrombina; podría requerirse

		un aumento en dos a tres veces de la dosis.
Agentes inmunosupresores	Ciclosporina, tacrolimus	La rifabutina podría permitir el uso concomitante de la ciclosporina y una rifamicina; el monitoreo de las concentraciones séricas de ciclosporina podrían asistir en la dosificación.
	Corticosteroides	Monitorear clínicamente; podría requerirse un aumento de la dosis en dos a tres veces del corticosteroide.
Anticonvulsivantes	Fenitoína, lamotrigina	Está recomendado el monitoreo terapéutico; podría requerirse aumento en las dosis de los anticonvulsivantes.
Agentes cardiovasculares	Verapamilo, nifedipino, diltiazem (una interacción similar es además predecible para el felodipino y nisoldipino)	Está recomendado el monitoreo clínico; podría requerirse un cambio a un agente cardiovascular alternativo.
	Propranolol, metoprolol	Está recomendado el monitoreo clínico, podría requerirse aumento de dosis o cambio a una droga cardiovascular alternativa.
	Enalapril, losartán	Monitorear clínicamente; podría requerir de un aumento en la dosis, o uso de una droga cardiovascular alternativa.
	Digoxina (entre pacientes con insuficiencia renal), digitoxina	Está recomendado el monitoreo terapéutico; podría requerirse aumento en la dosis de la digoxina o digitoxina.
	Quinidina	Recomendado el monitoreo terapéutico; podría requerirse aumento en la dosis de quinidina.

	Mexiletina, tocaínida, propafenona	Está recomendado el monitoreo terapéutico; podría requerirse cambio a una droga cardiovascular alternativa.
<b>Broncodilatadores</b>	Teofilina	Recomendado el monitoreo terapéutico, podría requerirse aumento de dosis de la teofilina.
<b>Hipoglicemiantes sulfonilurea</b>	Tolbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glimepirida, repaglinida	Monitorear la glucosa sanguínea; podría requerirse aumento de dosis o cambio a una droga hipoglicémica alternativa.
<b>Hipolipemiantes</b>	Simvastatina, fluvastatina	Monitorear el efecto hipolipidémico, podría requerirse un aumento en la dosis o de un cambio a una droga hipolipidémica alternativa.
<b>Drogas psicotrópicas</b>	Nortriptilina	Está recomendado el monitoreo terapéutico; podría requerirse aumento de dosis o cambio a una droga psicotrópica alternativa.
	Haloperidol	Está recomendado el monitoreo terapéutico; podría requerirse aumento de dosis o cambio a una droga psicotrópica alternativa.
	Benzodiacepinas (ej., triazolam, zolpidem, buspirona)	Está recomendado el monitoreo terapéutico; podría requerirse aumento de dosis o cambio a una droga psicotrópica alternativa.

## Tratamiento en situaciones especiales

### Infección por el VIH

El tratamiento de la tuberculosis en pacientes con infección por el HIV sigue los mismos principios que en los pacientes no infectados con el virus. Sin embargo, hay ciertas diferencias importantes entre los pacientes con o sin infección por el VIH. Estas diferencias incluyen interacciones con las drogas, especialmente entre las rifamicinas y agentes anti-retrovirales, reacciones paradójicas que podrían ser interpretadas como empeoramiento clínico, y el potencial para el desarrollo de resistencia adquirida a las rifamicinas cuando tratada con terapia altamente intermitente.

#### Tuberculosis e infección por el VIH

El tratamiento de la tuberculosis en personas con infección por el VIH es esencialmente el mismo que en los pacientes sin infección por el VIH. Existen dos excepciones importantes a esta generalización: 1) Una vez por semana INH-rifapentina en la fase de continuación no debe ser usada en ningún paciente infectado con el HIV; y 2) La INH-RIF dos veces por semana o la rifabutina no deben ser usadas en pacientes con conteo de linfocitos de CD4+ menor que 100/*ul*. Los médicos y farmacéuticos deben estar alertos por interacciones entre muchas drogas anti-retrovirales y las rifamicinas. Reacciones paradójicas que mimetizan el empeoramiento de la tuberculosis son más comunes en pacientes con infección por el HIV y podrían complicar la terapia.

### Recomendaciones al tratamiento

Las recomendaciones al tratamiento de tuberculosis en adultos infectados con el HIV son, con dos excepciones, idénticas a aquellas en adultos no infectados con el VIH: un régimen de 6 meses consistiendo de una fase inicial de INH, RIF, PZA y EMB dado por 2 meses seguido por INH y RIF por 4 meses cuando la enfermedad es causada por organismos que son conocidos o presumidos a ser susceptibles a los agentes de primera línea. Este régimen podría ser dado en administración diaria o intermitente como se señala en la Tabla 1. Sin embargo, sobre la base de datos que muestran un aumento en la frecuencia de resistencia a las rifamicinas entre pacientes con conteos de células CD4+ <100 / *ul*, es recomendado que pacientes con enfermedad avanzada por el HIV sean tratados con terapia diaria o tres veces por semana en la fase de continuación (Clasificación AIII). La administración de la droga dos veces por semana en la fase de continuación no debe ser usada en pacientes con conteos de células CD4+ <100 / *ul*. La terapia de dos veces por semana se podría considerar en pacientes con inmunosupresión menos avanzada (conteo de células CD4+  $\geq$ 100 / *ul*). La administración de una vez por semana de INH-rifapentina en la fase de continuación no debe ser usada en ningún paciente con infección por el VIH.

Se debe considerar un tiempo de seis meses como la duración mínima de tratamiento en adultos, igualmente en pacientes con tuberculosis negativa a los cultivos. Hay evidencia de una respuesta lenta o sub-óptima (ej., cultivos son aún positivos después de 2 meses de terapia), la

prolongación de la fase de continuación a 7 meses (un total de 9 meses de tratamiento) debe considerarse fuertemente. El DOT y otras estrategias que promueven la adherencia deben ser usadas en todos los pacientes con tuberculosis relacionada al HIV. Aún cuando no hay datos sobre los cuales se basen recomendaciones, la American Academy of Pediatrics recomienda que los niños infectados con el HIV reciban el tratamiento con una duración mínima de 9 meses.

Todos los pacientes con tuberculosis deben ser aconsejados de tener consejería voluntaria y pruebas del HIV. Esfuerzos deben ser hechos para enganchar a todos los pacientes con un diagnóstico nuevo de infección por el HIV en atención al paciente con HIV durante su tratamiento por tuberculosis. Debe haber una comunicación entre el grupo que atiende en las Clínicas del SIDA con los especialistas en neumología.

### **Administración concurrente de agentes anti-retrovirales y rifamicinas**

La mayoría de pacientes con tuberculosis tienen enfermedad avanzada relativamente por HIV, en los cuales la terapia anti-retroviral está indicada.

La terapia anti-retroviral no debe ser detenida simplemente porque el paciente está siendo tratado por tuberculosis. No obstante, no es aconsejado empezar ambas terapias (anti-retroviral y quimioterapia combinada para tuberculosis) al mismo tiempo. Esto podría involucrar hasta 8 nuevas drogas con interacciones que solapan toxicidades que podrían ser difíciles de evaluar. Aún cuando existen pocos datos sobre los cuales hacer recomendaciones, la opinión de expertos sugiere que el tratamiento antituberculoso debe ser el primero en ser iniciado.

Aún cuando la terapia anti-retroviral tiene un efecto dramático en la disminución de la progresión de la enfermedad por HIV (disminución en el conteo de células CD4+, nuevas infecciones oportunistas, o muerte), entre pacientes con tuberculosis relacionada al HIV, el uso de la terapia anti-retroviral en el ámbito de la terapia antituberculosis es complejo. En aquellos pacientes que todavía no han recibido la terapia anti-retroviral, la iniciación temprana de la terapia anti-retroviral podría disminuir la progresión de la enfermedad por el HIV, pero está además asociado con una alta incidencia de efectos laterales y reacciones paradójicas, algunas bastante severas para garantizar la discontinuación de ambas terapias. Además, empezando muchas nuevas indicaciones en un corto período de tiempo podría presentar un tremendo reto en la adherencia para los pacientes ajustándose al diagnóstico de la tuberculosis y SIDA. El retardo en la iniciación de la terapia anti-retroviral hasta de 4-8 semanas después de iniciada la terapia antituberculosa tiene la ventaja de ser mejores capaces de achacar a una causa específica por un efecto lateral, disminución en la severidad de reacciones paradójicas y la disminución en las dificultades a la adherencia por parte de los pacientes. Con relación al tiempo óptimo de inicio de la terapia anti-retroviral en pacientes con ambas infecciones, la decisión debe ser individualizada, basada en una respuesta inicial en el paciente al tratamiento antituberculoso, ocurrencia de efectos laterales y una fácil disponibilidad de terapia antituberculosa multidroga resistente. En pacientes con conteo de células CD4+ >350 células/ul, la terapia anti-retroviral pudiera ser iniciado en cualquier momento después que el tratamiento antituberculoso fue empezado, con base en la actual recomendación. En pacientes que ya están recibiendo el régimen anti-retroviral, el tratamiento debe ser continuado, aún cuando el régimen podría necesitar de ser modificado tomando en cuenta el riesgo de interacciones droga-droga.

Aún cuando las interacciones de drogas son comunes, una rifamicina no debe ser excluida del régimen de tratamiento antituberculoso por temor a interacciones con algún agente anti-retroviral. La exclusión de una rifamicina del régimen de tratamiento es probable de retardar la conversión del esputo, podría prolongar la duración de la terapia y posiblemente resulta en un pobre

resultado. La rifabutina tiene pocas interacciones que la RIF y debe ser usada si estas categorías de agentes anti-retrovirales están siendo administrados.

Las categorías de agentes anti-retrovirales disponibles actualmente son. Inhibidores de nucleosidos transcriptasa reversa (NRTIs), inhibidores de nucleótidos transcriptasa reversa (NtRTIs), inhibidores de no nucleosidos transcriptasa reversa (NNRTIs) e inhibidores de proteasa (PIs). Los NRTIs y NtRTIs no tienen interacciones de importancia clínica con las drogas antituberculosas estándar; por tanto, las drogas en estas categorías pueden ser usadas juntas con rifamicinas sin ningún ajuste en la dosis. Sin embargo, las PIs y NNRTIs, dependiendo de la droga específica, podrían inhibir o inducir a las isoenzimas del citocromo P450 (CYP450). De tal modo, estas drogas podrían alterar la concentración sérica de rifabutina.

Cuando la rifabutina es combinada con los agentes anti-retrovirales, su dosis y la dosis de los agentes anti-retrovirales podrían requerir de ajustes.

Nuevos datos indican que la RIF puede ser usada para el tratamiento de la tuberculosis con ciertas combinaciones de agentes anti-retrovirales. Como lo recomienda el CDC, la rifampicina puede ser usada con un régimen de efavirenz y dos NRTIs, con ritonavir y uno o más NRTIs, con ritonavir y saquinavir (cápsulas de gelatina dura o suave), y con un régimen triple de nucleosidos. Como nuevos agentes anti-retrovirales y más datos farmacocinéticos están siendo disponibles, estas recomendaciones con probabilidad sean modificadas. Debido a que estas recomendaciones son frecuentemente revisadas, se aconseja revisar en el sitio web de la CDC: <http://www.cdc.gov/nchstp/tb>.

Cuando se inicia con NNRTIs o PIs en pacientes tuberculosos que reciben RIF; un período de “lavado” de 2 semanas se recomienda entre la última dosis de RIF y la primera dosis de PIs ó NNRTIs para permitir la reducción de la actividad inductora enzimática de la RIF. Durante este tiempo, la rifabutina podría ser empezada para asegurar que el régimen de tratamiento antituberculoso es el adecuado. En pacientes que están ya recibiendo los agentes anti-retrovirales al momento que el tratamiento antituberculoso es empezado, una evaluación del régimen anti-retroviral deber ser emprendida, y si fuera necesario, hacer cambios para asegurar un tratamiento óptimo para la infección por el HIV durante la terapia antituberculosa. Por el contrario, la determinación de si el uso de la RIF y la dosis de la rifampicina debe tomar en cuenta al régimen anti-retroviral.

### **Reacciones paradójicas**

En ocasiones, los pacientes tienen una exacerbación temporal de los síntomas, signos o manifestaciones radiográficas de la tuberculosis (reacción paradójica) después de iniciado el tratamiento antituberculoso. El empeoramiento de esta clase en pacientes sin infección por el HIV, especialmente con linfadenitis, siendo más común entre pacientes infectados con el HIV. Estas reacciones presumiblemente se desarrollan como una consecuencia de la reconstitución de la respuesta inmune llevada por la terapia anti-retroviral o quizás por el mismo tratamiento de la tuberculosis. Narita y colegas (Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 157-161) reportaron que entre los pacientes infectados con el HIV tomando agentes anti-retrovirales, el 36% desarrolló empeoramiento paradójico después de iniciado el tratamiento por tuberculosis comparado con un 7% de aquellos que no estuvieron tomando drogas anti-retrovirales. En contraste, Wendel y colegas (Chest 2001; 120:193-197) reportaron que únicamente el 7% de los pacientes infectados con el HIV y con tuberculosis desarrollaron empeoramiento paradójico y las reacciones no fueron asociadas con la terapia anti-retroviral. Los signos de una reacción paradójica podrían incluir fiebres altas, aumento en el tamaño e inflamación de los nódulos linfáticos implicados,

linfadenopatía nueva, expansión de lesiones en el sistema nervioso central, empeoramiento de las infiltraciones del parénquima pulmonar y aumento de las efusiones pleurales. Tales hallazgos deben ser atribuidos a una reacción paradójica solamente después de una evaluación exhaustiva que ha excluido otras posibles causas, especialmente falla al tratamiento antituberculoso.

Una reacción paradójica que no es severa debe ser tratada en forma sintomática sin cambios en el tratamiento antituberculoso o anti-retroviral. Aún cuando se aproxima al manejo de las reacciones severas, tales como fiebre alta, compromiso de las vías aéreas por el engrandecimiento de los nódulos linfáticos, engrandecimiento de la colecta de líquido seroso, y síndrome séptico, éstas no han sido estudiadas, donde la opinión de expertos sugiere que la prednisona o metilprednisolona sean iniciadas a una dosis de 1 mg/kg y gradualmente reducida después de 1 a 2 semanas de tratamiento.

### Niños y adolescentes

Los niños más comúnmente desarrollan tuberculosis como una complicación de la infección inicial con *M. tuberculosis* (tuberculosis primaria). En las radiografías, la tuberculosis se caracteriza por una adenopatía intra-torácica, infiltrados en la zona media y baja del pulmón, y la ausencia de cavitación. Sin embargo, los niños, en forma ocasional, y los adolescentes, con más frecuencia; desarrollan una tuberculosis tipo adulta (infiltración en el lóbulo superior y cavitación asociada con producción de esputo). Las lesiones de la tuberculosis primaria tienen un número menor de *M. tuberculosis* que aquellas en el adulto, de tal modo, que la falla al tratamiento, recaída y desarrollo de resistencia secundaria son un fenómeno raro entre los niños.

A causa de que es difícil de aislar al *M. tuberculosis* de un niño con tuberculosis pulmonar que de un adulto, es con frecuencia necesario respaldarse en los resultados de los cultivos y pruebas de susceptibilidad de especímenes de la persona presumida a ser la fuente de la infección en el niño con el fin de guiar a la escogencia de drogas en el niño. En niños en quienes la resistencia a las drogas se sospecha o en quienes ninguna fuente de caso aislado está disponible, procurar aislar el organismo vía tres aspiraciones gástricas tempranas por la mañana (óptimamente durante la hospitalización), lavado bronco-alveolar, o biopsia del tejido se debe considerar.

Debido a que la tuberculosis en infantes y niños menores a 4 años de edad es más probable de diseminar, el tratamiento debe ser iniciado tan pronto como se sospeche del diagnóstico. En niños asintomático con una prueba de piel positiva de PPD-tuberculina y una radiografía de tórax anormal (atelectasia, infiltrado del parénquima, o adenopatía hiliar) deben recibir quimioterapia combinada, usualmente con INH, RIF y PZA como terapia inicial.

Seis meses de terapia con INH y RIF han mostrado efectividad para la adenopatía hiliar y enfermedad pulmonar causada por organismos susceptibles a las drogas. Sin embargo, la mayoría de estudios han usado 6 meses de tratamiento diario con INH y RIF, completado durante las dos primeras semanas a 2 meses con PZA. Esta combinación de tres drogas tiene una tasa de éxito mayor al 95% y una tasa de efectos adversos menor al 2%.

Muchos expertos prefieren tratar a los niños con tres (más que con 4) drogas en la fase inicial debido a que la población bacilar es baja, debido a que muchos infantes y niños no pueden tolerar la carga de tabletas requerida con 4 drogas orales, y debido a la dificultad en realizar las pruebas de agudeza visual en niños menores que están siendo tratados con EMB. En niños que se sospecha o conoce que han sido infectados con una cepa de *M. tuberculosis* que es totalmente susceptible, la fase inicial debe consistir de INH, RIF y PZA. Si la susceptibilidad de la cepa infecciosa presumida no es conocida y la probabilidad de falla es baja (tuberculosis primaria), algunos expertos prefieren usar tres drogas.

Sin embargo, en niños y adolescentes con tuberculosis pulmonar tipo adulta, deben ser tratados con el régimen de fase inicial de cuatro drogas, al menos que la cepa infecciosa sea conocida a ser susceptible. Cuando las circunstancias epidemiológicas (Tabla 6) sugieran un aumento en el riesgo de organismos presentes resistentes a las drogas. El EMB puede ser usado con seguridad en una dosis de 15-20 mg/kg por día, igualmente en niños muy jóvenes por la rutina de la prueba oftalmológica. Niños mayores deben tener evaluaciones mensuales de la agudeza visual y discriminación del color mientras toman EMB. La SM, kanamicina o amikacina pueden ser usadas como cuarta droga cuando sea necesario.

Las dosis usuales para el tratamiento diario y de dos veces por semana en niños es mostrado en la Tabla 3. La terapia de tres veces por semana no se recomienda en niños. La piridoxina está recomendada en infantes, niños y adolescentes que están siendo tratados con INH y que tienen deficiencias nutricionales, infección sintomática por el HIV o que están siendo amamantados.

El DOT debe ser usado en todos los niños con tuberculosis. La falta de formas dosificadas pediátricas en la mayoría de las medicaciones antituberculosas requiere de tabletas triturables y suspensiones. Igualmente cuando las drogas son dadas en el programa DOT, la tolerancia de la medicación debe ser monitoreada de cerca. Los padres no deben ser confiados para supervisar el DOT.

Debido a las dificultades en el aislamiento de *M. tuberculosis* de los niños, los exámenes bacteriológicos son menos útiles en la evaluación de la respuesta al tratamiento y los exámenes clínicos y radiográficos son de una relativa gran importancia. Sin embargo, la adenopatía hiliar y las atelectasias resultantes podrían requerir de 2 a 3 años para resolverse. De tal modo, una persistente anormalidad en las radiografías de tórax no es necesariamente un criterio para extender la continuidad de la terapia.

El reconocimiento de la falla o recaída al tratamiento en un niño esta sujeto a las mismas dificultades como el hacer el diagnóstico. Por tanto, el empeoramiento clínico y radiográfico podrían no estar acompañados por frotis AFB positivos o cultivos micobacterianos. Una decisión para modificar el régimen de drogas no debe ser hecho a la ligera, pero con frecuencia debe ser realizado sobre sustento clínico únicamente.

En general, la tuberculosis extra-pulmonar en niños puede ser tratada con los mismos regímenes como una enfermedad pulmonar. Excepciones podrían ser la enfermedad diseminada y meningitis, para las cuales hay datos inadecuados que apoyan una terapia de 6 meses. Una cuarta droga está recomendada en la fase inicial cuando hay tuberculosis diseminada. La duración recomendada es de 9 a 12 meses.

El tratamiento óptimo de la tuberculosis pulmonar en niños y adolescentes con infección por el HIV es desconocido. La American Academy of Pediatrics recomienda que la terapia inicial debe siempre incluir siempre al menos tres drogas (INH y RIF; más PZA para los dos primeros meses), y la duración total de terapia debe ser de al menos 9 meses.

### **Tuberculosis extra-pulmonar**

La tuberculosis puede involucrar en forma virtual a cualquier órgano o tejido en el cuerpo. Los sitios no pulmonares tienden a ser más comunes entre los niños y en personas con una inmunidad dañada. Para establecer el diagnóstico de la tuberculosis extra-pulmonar, especímenes apropiados incluyendo al líquido pleural, líquido del pericardio o peritoneal, especímenes de biopsias peritoneales, pericardiales y pleurales; tejido de nódulos linfáticos, médula ósea, hueso, sangre, orina, cerebro, ó líquido cerebroespinal debe ser obtenido por tinción AFB, cultivos micobacterianos, y pruebas de susceptibilidad a los cultivos. Los especímenes tisulares

deben además ser examinados microscópicamente, después de la rutina y tinción AFB, pero la ausencia de AFB y de granulomas o igualmente falla al cultivo de *M. tuberculosis* no excluyen el diagnóstico de tuberculosis. La evaluación bacteriológica de la respuesta al tratamiento en la tuberculosis extra-pulmonar es con frecuencia limitada por la dificultad en obtener seguimiento de los especímenes. Por consiguiente, la respuesta con frecuencia debe ser juzgada sobre la base de hallazgos clínicos y radiográficos.

Los principios básicos que subrayan el tratamiento de la tuberculosis extra-pulmonar además aplican a formas extra-pulmonares de la enfermedad. Aún cuando de los pocos estudios de tratamiento que han examinado el tratamiento de la tuberculosis extra-pulmonar, comparada con la enfermedad pulmonar, una gran evidencia, incluyendo algunos ensayos controlados aleatorizados, sugieren que los regímenes de 6 a 9 meses que incluyen INH y RIF son efectivos. Por lo tanto, entre pacientes con tuberculosis extra-pulmonar, un régimen de 6 a 9 meses (2 meses de INH, RIF, PZA y EMB seguido por 4-7 meses de INH y RIF) se recomienda como terapia inicial al menos que los organismos sean conocidos o con una fuerte sospecha de ser resistentes a las drogas de primera línea. Si la PZA no puede ser usada en la fase inicial, la fase de continuación debe ser aumentada a 7 meses, como se describió para tuberculosis pulmonar.

La excepción a la recomendación para un régimen de 6 a 9 meses es la tuberculosis meníngea, para lo cual la duración óptima del tratamiento no ha sido establecida, pero algunos expertos recomiendan 9 a 12 meses.

Aún cuando en la tuberculosis extra-pulmonar no se ha realizado ensayos controlados de los varios patrones enlistados en la Tabla 2 de administración intermitente de las drogas, la opinión de expertos sugiere todas pueden ser usadas, con la excepción de la INH-rifapentina una vez a la semana en la fase de continuación. Dada la falta de experiencia con este régimen, actualmente no se recomienda para tratar la tuberculosis extra-pulmonar.

El tratamiento con corticosteroides es una utilidad adyuvante en tratar algunas formas de tuberculosis extra-pulmonar, en específico la meningitis y la pericarditis causada por organismos susceptibles a las drogas. Recomendaciones basadas en la evidencia con base en la duración del tratamiento de la tuberculosis extra-pulmonar y el uso de los corticosteroides se muestran en la tabla 11.

### **Tuberculosis de los nódulos linfáticos**

Un régimen de 6 meses se recomienda como tratamiento inicial en todos los pacientes con linfadenitis causada por organismos susceptibles a las drogas. Los nódulos linfáticos afectados podrían agrandarse mientras los pacientes están recibiendo terapia apropiada o después del fin del tratamiento sin ninguna evidencia de recaída bacteriológica. En ocasiones nuevos nódulos pueden aparecer durante o después del tratamiento. La excisión de los nódulos linfáticos no está indicada excepto en circunstancias inusuales. Para nódulos linfáticos grandes que están fluctuando y aparecen para drenar en forma espontánea, la aspiración o incisión y drenaje parecen ser beneficiosos, aún cuando este abordaje no ha sido examinado sistemáticamente (Clasificación BIII). Se debe anotar que la mayoría de casos de enfermedad micobacteriana linfática en niños nacidos en los Estados Unidos son causados por la micobacteria tuberculosa.

## **Tuberculosis de hueso y articulaciones**

Ciertos estudios han examinado tratamientos de tuberculosis de huesos y articulaciones y han mostrado que los regímenes de 6 a 9 meses que contienen RIF son al menos tan efectivos como los regímenes de 18 meses que no contienen RIF. Debido a las dificultades en la evaluación de la respuesta, sin embargo, algunos expertos tienden a favorecer la duración de 9 meses. Un ensayo aleatorizado realizado primariamente entre pacientes ambulatorios por el Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine demostró ningún beneficio adicional de la debridación quirúrgica u operación radical (resección del foco espinal e injerto óseo) en combinación con quimioterapia comparado con solo quimioterapia. La mielopatía con o sin daño funcional con mayor frecuencia responde a la quimioterapia. En dos estudios realizados por el Medical Research Council conducido en Corea, 24 de los 30 pacientes en un estudio y 74 de 85 pacientes en un estudio temprano completaron la resolución de la mielopatía o recuperación funcional completa cuando tratada con medicamentos. Sin embargo, en algunas circunstancias, la cirugía parece ser beneficiosa y podría estar indicada. Tales situaciones incluyen falla a responder a la quimioterapia con evidencia de continuar con la infección, el alivio en la compresión de la espina en pacientes con persistencia o recurrencia de déficit neurológico, o inestabilidad de la espina.

## **Tuberculosis en el pericardio**

En pacientes con tuberculosis del pericardio, el régimen de 6 meses está recomendado. Los corticosteroides son recomendados como terapia adyuvante en la pericarditis tuberculosa durante las primeras 11 semanas de la terapia antituberculosa. En un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego, los pacientes en la fase tardía constrictiva y efusiva que recibieron prednisona tuvieron una resolución clínica más rápida en forma significativa comparada con pacientes que recibieron placebo.

Se recomienda que el tratamiento adyuvante diario con prednisona o prednisolona sea dado a adultos y niños con pericarditis tuberculosa. En adultos la dosis de prednisona es de 60 mg por día (o la dosis equivalente de prednisolona) dada por 4 semanas, seguida por 30 mg por día por 4 semanas, 15 mg por día por 2 semanas y finalmente 5 mg por día a la semana 11 (semana final). Los niños deben ser tratados con dosis proporcionales a su peso, empezando con una dosis de 1 mg/kg e ir disminuyendo la dosis como se describe para los adultos.

## **Tuberculosis pleural**

Un régimen de 6 meses es además recomendado para tratar la tuberculosis pleural. Un número de estudios han examinado el papel de la terapia con corticosteroides para las efusiones pleurales tuberculosas, pero únicamente dos han sido prospectivos, doble ciego y aleatorizados. En ambos estudios, la administración de la prednisona o prednisolona no redujeron el desarrollo del espesor pleural residual. Lee y asociados (Chest 1988; 94: 1256-1259) encontraron que los pacientes con tuberculosis pleural que recibieron prednisona tuvieron una resolución más rápida en forma significativa de síntomas tales como fiebre, dolor de pecho y disnea que en pacientes que recibieron placebo. Los pacientes que recibieron prednisona tuvieron una resolución radiográfica más rápida de las efusiones.

El empiema tuberculoso que es una infección crónica activa del espacio pleural que contiene un gran número de bacilos tuberculosos, en forma usual se presenta cuando una cavidad sufre ruptura dentro del espacio pleural.

El tratamiento consiste de drenaje (con frecuencia requiriendo de un procedimiento quirúrgico) y quimioterapia antituberculosa. La cirugía, cuando se requiere, debe ser emprendida por cirujanos con experiencia. La duración óptima del tratamiento para esta forma inusual de tuberculosis no ha sido establecida.

### **Meningitis tuberculosa**

Antes del advenimiento de la quimioterapia antituberculosa, la meningitis tuberculosa fue uniformemente fatal. La meningitis tuberculosa sigue siendo una enfermedad devastadora en potencia que esta asociada con una alta morbilidad y mortalidad, a pesar de la pronta iniciación de una quimioterapia adecuada. Los pacientes infectados con el HIV parecen estar en un gran riesgo de desarrollar la meningitis tuberculosa pero las características clínicas y resultados de la enfermedad son similares a aquellos en pacientes sin infección por el HIV. Los pacientes presentándose con daños neurológicos más severos tales como somnolencia, obtundición, o coma tienen un mayor riesgo de secuelas neurológicas y una alta mortalidad. La quimioterapia debe ser iniciada con INH, RIF, PZA y EMB en una fase inicial de 2 meses. La INH y la RIF, tanto como los aminoglicósidos, capreomicina, y las fluoroquinolonas están disponibles en las formas parenterales en pacientes con estado mental alterado y quienes no podrían ser capaces de tomar las medicaciones orales.

Después de 2 meses con terapia con cuatro drogas para meningitis causada por cepas susceptibles, la PZA y el EMB podrían ser discontinuados, y la INH y RIF ser continuadas por 7-10 meses más, aún cuando la duración óptima de la quimioterapia no esta definida, y no hay datos de ensayos controlados y aleatorizados que sirvan de base de recomendación. Las punciones lumbares repetidas deben ser consideradas para el monitoreo de cambios en el conteo de las células del LCR, glucosa, proteína, especialmente en la etapa temprana del tratamiento.

Diferencias en los regímenes entre grupo de pacientes y en el uso de la terapia con corticosteroides ha hecho de los meta-análisis de ensayos de tratamiento publicados imposibles. Algunos autores han aconsejado cursos largos de terapia de hasta 2 años, mientras que otros han sugerido cursos cortos de regímenes basados en RIF por 6 a 9 meses que podrían ser terapias adecuadas. Se ha reportado que algunos pacientes en tratamiento por meningitis tuberculosa desarrollan tuberculomas durante la terapia, quizás como una forma de reacción paradójica; sin embargo, esto no necesariamente indica falla en el tratamiento.

Un número de investigadores han examinado el papel de la terapia adyuvante con corticosteroides en el tratamiento de la meningitis tuberculosa, pero muchos de estos son limitados por el tamaño pequeño de la muestra o el uso de un régimen que no incluyó a la RIF. No existen ensayos grandes, controlados, aleatorizados y prospectivos con el uso de corticosteroides adyuvantes para la meningitis tuberculosa en el cual un régimen con RIF ha sido usado. Seis de los ocho ensayos controlados notaron un beneficio de la terapia corticosteroide en términos de supervivencia, frecuencia de secuelas, o ambos.

Sobre la base de los datos disponibles, aún cuando limitados, la terapia adyuvante con corticosteroides como la dexametasona se recomienda en todos los pacientes, particularmente en aquellos con un nivel disminuido de conciencia, con meningitis tuberculosa. El régimen recomendado con la dexametasona es con una dosis inicial de 8 mg por día en niños que pesan menos de 25 kg y de 12 mg por día en niños que pesan 25 kg o más y en adultos. La dosis inicial

es dada por tres semanas y luego disminuida en forma gradual durante las siguientes tres semanas.

### **Tuberculosis diseminada**

Un régimen de 6 meses se recomienda para la tuberculosis en sitios múltiples y para la tuberculosis miliar, aún cuando existen pocos datos limitados de ensayos controlados dirigidos a este tema, (la AAP recomienda 9 meses de tratamiento en niños con tuberculosis diseminada). La opinión de expertos sugiere que la terapia con corticosteroides podría ser de utilidad para tratar la insuficiencia respiratoria causada por la tuberculosis diseminada pero no hay datos que apoyen este uso.

### **Tuberculosis genitourinaria**

La tuberculosis renal es tratada en forma primaria con terapia médica, se recomienda un régimen de 6 meses. Si se presenta obstrucción ureteral, los procedimientos, están indicados los procedimientos para el alivio de la obstrucción. En casos de hidronefrosis e insuficiencia renal progresiva debida a la obstrucción, el drenaje renal por stent o nefrostomía se recomienda. El uso de corticosteroides en adición al stent para el tratamiento de la estenosis ureterica se discute en la literatura urológica pero la eficacia de los esteroides en este asunto no es clara. La nefrectomía no está indicada en forma usual en el tratamiento de la tuberculosis renal no complicada, pero se debe considerar cuando hay un riñón con pobre funcionalidad o no funcionando, en particular si la hipertensión o continuo dolor está presente. La tuberculosis en hombres y mujeres responde bien a la quimioterapia estándar, y la cirugía se requiere solamente en grandes abscesos residuales tubo-ováricos.

Un cultivo urinario positivo para *M. tuberculosis* se presenta en forma común como un hallazgo incidental o enfermedad diseminada, en especial en aquellos con infección por el HIV. Un cultivo positivo se podría presentar en la ausencia de anomalías en el análisis urinario y no necesariamente representa un compromiso del tracto genitourinario.

### **Tuberculosis abdominal**

Se recomienda un régimen de 6 meses en pacientes con tuberculosis peritoneal o intestinal. Los datos son insuficientes para recomendar una terapia adyuvante con corticosteroides en el tratamiento de la peritonitis tuberculosa. En un estudio pequeño de tuberculosis peritoneal en forma alternativa los pacientes recibieron terapia adyuvante con corticosteroides por 4 meses (un total de 23 pacientes). Las complicaciones fibróticas no fueron notadas en 4 de los 24 en el grupo control y en ninguno de los pacientes en el grupo esteroide (23 pacientes), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

### **Compromiso de otros sitios**

La tuberculosis puede involucrar a cualquier órgano o tejido. En el tratamiento de la tuberculosis que involucra a otros sitios diferentes a los mencionados, los principios básicos de la terapia son aplicados, pero se deben consultar a los expertos para específicos consejos concernientes a pacientes en forma individual.

## **Cultivos negativos para tuberculosis pulmonar en adultos**

La falla en el aislamiento de *M. tuberculosis* de apropiados especímenes colectados de personas en quienes debido a los hallazgos clínicos o radiográficos se sospechan de tener tuberculosis pulmonar no excluye a un diagnóstico de tuberculosis activa. En los Estados Unidos, cerca del 17% de los casos nuevos reportados de tuberculosis pulmonar tienen cultivos negativos. Las bajas poblaciones bacilares, variaciones temporales en el número de bacilos que están siendo expulsados, y errores en el procesamiento de los especímenes podrían resultar en falla en el aislamiento de los organismos de pacientes que tienen tuberculosis activa. Se debe enfatizar que un diagnóstico alternativo debe considerarse y apropiados estudios diagnósticos llevados a cabo en pacientes que parecen tener tuberculosis negativa a los cultivos. En un mínimo de pacientes con sospecha de tener tuberculosis pulmonar deben tener tres especímenes de esputo (usando inducción del esputo con solución salina hipertónica si fuera necesario) para frotis AFB y cultivos para micobacteria como parte de la evaluación diagnóstica. Dependiendo de las características clínicas y diagnóstico diferencial, otras pruebas diagnósticas, tales como broncoscopia con lavado bronco-alveolar y biopsia, se deben considerar antes de hacer un diagnóstico presuntivo de tuberculosis negativa a cultivos.

Los pacientes, quienes sobre la base de la evaluación radiográfica y clínica cuidadosa, se piensa que tienen tuberculosis pulmonar deben tener tratamiento iniciado con INH, RIF, PZA y EMB aún cuando los frotis del esputo inicial sean negativos. Si *M. tuberculosis* es aislado de un cultivo, el tratamiento para la enfermedad activa debe ser continuado. Los pacientes que tienen cultivos negativos pero que aún se presumen de tener tuberculosis pulmonar deben tener un seguimiento exhaustivo en la evaluación clínica y radiográfica al momento que se han completado 2 meses de terapia con el fin de determinar si la respuesta puede ser atribuida al tratamiento antituberculoso. Si hay mejoría clínica o radiográfica y ninguna otra etiología es identificada, el tratamiento debe ser continuado para la tuberculosis activa. Un régimen de 4 meses con INH y RIF para tuberculosis negativa a los cultivos ha demostrado ser exitoso con solamente recaídas del 1.2% durante un seguimiento promedio de 44 meses. Sin embargo, debido a que los resultados de los cultivos no podrían ser conocidos hasta las 3-8 semanas y debido a la posibilidad de resistencia a las drogas, la iniciación de una terapia sólo de dos drogas con INH y RIF no se recomienda, pero la fase de continuación puede ser acortada a 2 meses usando INH y RIF (Figura 2).

En ocasiones, los pacientes que están siendo evaluados por tuberculosis pulmonar podrían encontrarse con frotis AFB positivos pero con cultivos negativos. Existen varias explicaciones a esta ocurrencia, incluyendo las posibilidades de que organismos ácido resistentes no sean tuberculosos y difíciles de cultivar, que sean bacilos tuberculosos no viables y que sean el resultado de error de laboratorio. El abordaje tomado en tales casos deber ser individualizado sobre la base de hallazgos clínicos y radiográficos. Si la sospecha de tuberculosis es alta y el paciente tiene frotis AFB positivos aún cuando los cultivos sean negativos, los pacientes deben ser tratados como si el cultivo es positivo, usando uno de los regímenes recomendados.

## **Evidencia radiográfica de tuberculosis previa: Tuberculosis inactiva**

En personas con una prueba de piel positiva de tuberculina PPD que tienen hallazgos radiográficos consistentes con tuberculosis pulmonar previa (ATS/CDC Clase 4) y que no han sido tratados está en gran riesgo de desarrollo subsiguiente de tuberculosis activa. Los hallazgos radiográficos que constituyen la evidencia de tuberculosis previa son infiltraciones fibro-

nodulares, frecuentemente con pérdida de volumen. Las tasa caso entre tales personas en un estudio fueron 2.5 veces en referencia a personas infectadas con el *M. tuberculosis* que no tuvieron anomalías en la radiografía de tórax. Las personas con hallazgos radiográficos de tuberculosis primaria curada (ej., nódulos pulmonares solitarios calcificados, nódulos linfáticos hiliares calcificados y espesamiento pleural) no están en gran riesgo por tuberculosis comparado con otras personas con tuberculosis latente.

Los pacientes no deben ser clasificados como que tienen evidencia radiográfica de una tuberculosis previa si otra enfermedad es encontrada y que explica los hallazgos radiográficos. La actividad de la tuberculosis no puede ser determinada con una simple radiografía de tórax, y al menos que existan radiografías previas mostrando que la anomalía no ha cambiado, se recomienda el examen del esputo, usando inducción del esputo si fuera necesario. Una vez que la tuberculosis ha sido excluida por cultivo del esputo, estas personas son candidatas con una alta prioridad para el tratamiento de la tuberculosis latente.

El tratamiento óptimo para pacientes con tuberculosis latente y radiografía de tórax anormal consistente con previa tuberculosis ha sido examinada en ciertos estudios. Un ensayo placebo-controlado conducido por el IUATLD (Bull WHO 1982; 60:555-564) comparó la eficacia de 3, 6 y 12 meses de INH en la prevención de la tuberculosis activa en personas con tuberculosis latente que tuvieron radiografías mostrando lesiones fibróticas consistentes con tuberculosis inactiva. Entre los pacientes recibiendo INH por al menos 6 meses, la incidencia de tuberculosis fue significativamente reducida comparada con los que recibieron placebo. En pacientes con lesiones fibróticas mayores a 2 cm en diámetro recibiendo INH por 12 meses fue significativamente mejor que a los 6 meses (reducción de un 89 versus 67%). Un re-análisis de los datos de un estudio hecho en una comunidad de personas con radiografías anormales que representa una tuberculosis inactiva mostró que la eficacia de la INH disminuyó en forma significativa si la droga fue tomada en menos de 9 meses, pero una protección adicional no fue conferida si la duración fue extendida de 9 a 12 meses. Sobre la base de estos datos, las guías para el tratamiento de la tuberculosis latente recomiendan 9 meses de INH para personas con radiografía de tórax anormal consistente con tuberculosis previa. Los regímenes adicionales de tratamiento son RIF (con o sin INH) por 4 meses, y RIF y PZA por 2 meses (para personas que probablemente no completen cursos más largos y que pueden ser monitoreados con cuidado) (Tabla 11). Un estudio en que se comparó el costo-efectividad de INH y RIF con INH sola en que se trató esta categoría de paciente mostró que 4 meses de INH y RIF fue más ahorativo comparado con INH sola, y el ahorro económico aumento tanto como la prevalencia de infección

**Tabla 11. Resumen de evidencia\* para el tratamiento de personas con evidencia radiográfica de tuberculosis previa y cultivos de esputo negativo no tratados previamente**

Régimen de tratamiento	Clasificación/evidencia	
	HIV negativo	HIV positivo
INH para 9 meses	AII	AII
RIF con o sin INH por 4 meses	BII	BIII
RIF y PZA por 2 meses	CIII	BI

Definición de abreviaciones: INH=isoniazida, PZA= pirazinamida, RIF= rifampicina.

\* Para el sistema de clasificación, ver Tabla 1.

con cepas resistentes a INH.

Ejemplos de enfermedad hepática severa y fatal han sido reportados en pacientes tomando RIF y PZA para el tratamiento de la tuberculosis latente. Además, la frecuencia de hepatotoxicidad ha mostrado ser mayor con RIF-PZA que con INH sola (7.7% Grado 3 o 4 de hepatotoxicidad con RIF-PZA comparado con 1% de INH;  $p=0.001$ ) (Arch Intern Med 1984; 144: 589-590). En vista de estos datos, el régimen debe ser usado con precaución y con un monitoreo cuidadoso, midiendo la AST y bilirrubina sérica en estado basal y después de 2, 4 y 6 semanas de tratamiento. La RIF-PZA no está recomendada en pacientes con enfermedad hepática de fondo o con historia de alcoholismo, o en aquellos que han tenido hepatotoxicidad por la INH. El régimen debe ser reservado para pacientes que probablemente no completen un curso más largo de tratamiento y que pueden ser manejados con cuidado.

### **Embarazo y lactancia**

La tuberculosis no tratada representa un mayor peligro en las mujeres embarazadas y sus fetos que lo que hace el tratamiento. Los infantes nacidos de mujeres con tuberculosis no tratada podrían tener bajos pesos al nacer que los nacidos de mujeres sin tuberculosis, y raramente, el infante podría adquirir tuberculosis congénita. De tal modo, el tratamiento en mujeres embarazadas con sospecha de tuberculosis debe ser iniciado si la probabilidad de tuberculosis es de moderada a alta. El régimen de tratamiento inicial debe consistir de INH, RIF, y EMB. La SM no debe ser sustituida por el EMB. Aún cuando la PZA se recomienda para uso rutinario en las mujeres embarazadas por la OMS y el IUATLD, la droga no ha sido recomendada para uso general en las mujeres embarazadas en los Estados Unidos debido a datos insuficientes que determinen la seguridad. Sin embargo, algunas jurisdicciones públicas de salud en los Estados Unidos han usado la PZA en mujeres embarazadas sin reportes de eventos adversos. Si la PZA no es incluida en el régimen inicial de tratamiento, la duración mínima de terapia es de 9 meses. La piridoxina a la dosis de 25 mg por día debe ser dada a las mujeres embarazadas que están tomando INH.

La INH, RIF y EMB cruzan la placenta, pero ninguno ha mostrado tener efectos teratogénicos. La SM, es la única droga antituberculosa documentada de tener efectos dañinos sobre el feto humano, la cual interfiere con el desarrollo del oído y podría causar sordera congénita. La kanamicina, amikacina y capreomicina presumiblemente comparten este efecto; sin embargo, la información es poco específica sobre los efectos fetales de estas tres drogas. El PAS fue usado con la INH en el pasado y no hubo indicación de teratogenicidad entre los bebés cuyas madres recibieron estas dos drogas. No hay datos suficientes que determinen el riesgo de la cicloserina o etionamida, aún cuando un reporte describió efectos teratogénicos no específicos atribuidos a la etionamida. Las fluoroquinolonas han sido asociadas con artropatías en animales jóvenes; por lo tanto, éstas deben ser evitadas en lo posible en las mujeres embarazadas.

En general, la administración de las drogas antituberculosas no es una indicación para la terminación del embarazo. Sin embargo, en mujeres que están siendo tratadas por tuberculosis resistente a las drogas, se debe dar consejería concerniente al riesgo al feto debido a los riesgos conocidos y desconocidos con los agentes de segunda línea.

El amamantamiento no debe ser desestimulado en mujeres que están siendo tratadas con agentes de primera línea, debido a que las pequeñas concentraciones de estas drogas en la leche materna no producen efectos tóxicos en el niño. Contrariamente, las drogas en la leche materna no deben ser consideradas para servir como tratamiento efectivo para la tuberculosis activa o latente en un infante siendo amamantado. La piridoxina en forma suplementaria se recomienda en las mujeres

amamantando y que están recibiendo INH. La administración de las fluoroquinolonas durante el amamantamiento no están recomendadas, aún cuando, de 1998 para acá, no ha habido reportes de casos de reacciones adversas en infantes amamantados por mujeres tomando estas drogas.

### **Insuficiencia renal y enfermedad renal terminal**

La insuficiencia renal complica el manejo de la tuberculosis debido a que algunas medicaciones antituberculosas son aclaradas por los riñones. El manejo podría ser además complicado por la remoción de algunos agentes antituberculosos vía hemodiálisis. De tal modo, alguna alteración en la dosificación de las drogas antituberculosas es comúnmente necesario en pacientes con insuficiencia renal y enfermedad renal terminal recibiendo hemodiálisis (Tabla 12). La disminución de la dosis de drogas antituberculosas seleccionadas podría no ser el mejor método de tratamiento de la tuberculosis debido a que aún cuando la toxicidad podría ser evitada, las concentraciones séricas pico podrían ser muy bajas. Por lo tanto, en vez de disminuir la dosis de los agentes antituberculosos, se recomienda aumentar el intervalo de dosificación. El abordaje general descrito en la Tabla 12 incluye la estimación o medición del aclaramiento de creatinina. La administración de drogas que son aclaradas por los riñones de pacientes con un aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/minuto y aquellos recibiendo hemodiálisis son manejados en la misma manera, con un aumento en el intervalo de dosificación. Existen datos insuficientes para guiar a recomendaciones de dosificación en pacientes que tienen un aclaramiento de creatinina reducido pero no menos de 30 ml/minuto. En tales pacientes la dosis estándar debe ser usada, pero la medición de las concentraciones séricas debe ser considerada para evitar toxicidad.

La RIF e INH son metabolizadas por el hígado, así que la dosificación convencional podría ser usada en un estado de insuficiencia renal. La PZA es además metabolizada por el hígado pero su metabolito (ácido pirazinoico y ácido 5-OH-pirazinoico) podrían acumularse en pacientes con insuficiencia renal. El EMB es aclarado en un 80% por los riñones y podría acumularse en pacientes con insuficiencia renal. Un intervalo más largo entre dosis con una administración de tres veces por semana se recomienda con la PZA y EMB. La INH, EMB y PZA (como sus metabolitos) son aclaradas por hemodiálisis en algún grado, pero únicamente la PZA y presumiblemente su metabolito son dializadas a un grado significativo. La RIF no es aclarada por hemodiálisis debido a su alto peso molecular, amplia distribución dentro de los tejidos, alto grado de unión a las proteínas y un rápido metabolismo hepático. Por lo tanto, una dosificación suplementaria no es necesaria para la INH, RIF o EMB. Sí la PZA es dada después de la hemodiálisis, dosificación suplementaria no es requerida. En general, las drogas antituberculosas deben ser dadas después de la hemodiálisis con el fin de evitar cualquier pérdida de las drogas durante la hemodiálisis, y facilitar el DOT.

Las dosis de estreptomina, kanamicina, amikacina y capreomicina deben ser ajustadas en pacientes con insuficiencia renal debido a que los riñones excretan todas estas drogas. Cerca del 40% de la dosis es removida con la hemodiálisis cuando estas drogas son dadas justo antes de la hemodiálisis }. Es probable que menos droga sea removida una vez que las drogas han tenido tiempo para distribuirse en el cuerpo, y alguna acumulación de las drogas debe ser anticipada. Con el EMB y la PZA, el intervalo de dosificación debe ser aumentado. En general, la dosis no debe ser reducida debido a que las drogas tienen acción bactericida dependiente de la concentración, y dosis menores podrían reducir la eficacia de la droga. La etionamida no es aclarada por los riñones, ni es removida por hemodiálisis, así que no es necesario ajuste en la dosis. El PAS es modestamente aclarado por hemodiálisis pero su metabolito, el acetil-PAS, es en forma sustancial removido por hemodiálisis; una dosificación de dos veces al día (4 g) debe

ser adecuada si la formulación granular es usada. La cicloserina es excretada en forma primaria por el riñón, y es aclarada por hemodiálisis (56%). De tal modo, un aumento en el intervalo de dosificación es necesario para evitar la acumulación entre las sesiones de hemodiálisis, y la droga debe ser dada después de la hemodiálisis para evitar sub-dosificación. Las fluoroquinolonas experimentan algún grado de aclaramiento renal que varía de droga a droga. Por ejemplo, el levofloxacin presenta un mayor aclaramiento renal que el moxifloxacin. Debe ser notado que las recomendaciones de dosificación de las fluoroquinolonas en enfermedad renal terminal dadas por los fabricantes fueron desarrolladas para tratar infecciones bacterianas piógenas. Estas recomendaciones podrían no ser aplicables para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con enfermedad renal terminal.

Como se nota arriba, la administración de todas las drogas antituberculosas inmediatamente después de la hemodiálisis podrían facilitar el DOT (tres veces por semana) y evitar la remoción prematura de las drogas. Es importante para monitorear las concentraciones séricas de las drogas en personas con insuficiencia renal que están tomando cicloserina, EMB o cualquiera de los agentes inyectables para minimizar la toxicidad relacionada a la dosis, mientras se provea de dosis efectivas. Los médicos además deben ser concientes que los pacientes con enfermedad renal terminal podrían tener condiciones clínicas adicionales, tales como diabetes mellitus con gastroparesia que podría afectar la absorción de las drogas antituberculosas, o éstos podrían estar tomando medicaciones concurrentes que interactúan con estas drogas. Dentro de estas circunstancias una evaluación clínica y farmacológica cuidadosa es necesaria, y en casos seleccionados, las mediciones de las concentraciones séricas de las drogas podrían ser usadas para asistir en la determinación de la dosis óptima de las drogas antituberculosas. Finalmente, no existen actualmente datos para pacientes recibiendo diálisis peritoneal. Debido a que los mecanismos de remoción de las drogas difiere entre hemodiálisis y diálisis peritoneal, no puede asumirse que todas las recomendaciones dadas en la Tabla 12 podrían aplicar a la diálisis peritoneal. Tales pacientes podrían requerir de un monitoreo cercano, incluyendo las mediciones de las concentraciones séricas de las drogas antituberculosas.

### **Enfermedad hepática**

El tratamiento de la tuberculosis en pacientes con enfermedad hepática inestable o avanzada es problemático por ciertas razones. Primero, la probabilidad de hepatitis inducida por las drogas podría ser mayor. Segundo, las implicaciones de hepatitis inducida por la droga en pacientes con reserva hepática marginal son potencialmente serias, igualmente en amenaza de la vida. Finalmente, las fluctuaciones en los indicadores bioquímicos de la función hepática (con o sin síntomas) relacionado a la enfermedad hepática pre-existente confunden el monitoreo para hepatitis inducida por drogas. Por lo tanto, los médicos podrían considerar regímenes con agentes con poco potencial hepatotóxico, y una consulta con expertos es aconsejable para tratar tales pacientes. Debe ser notado que la tuberculosis por sí misma podría involucrar al hígado, causando función hepática anormal; de tal modo, no todas las anomalías en las pruebas de función hepática notadas en estado basal deben ser atribuidas a otras causas que no sea la tuberculosis. Las anomalías hepáticas causadas por la tuberculosis podrían mejorar con un tratamiento efectivo. Posibles regímenes de tratamiento en un estado de enfermedad hepática incluyen los siguientes:

**-Tratamiento sin INH**

Análisis de datos de ciertos estudios conducidos por la BMRC en pacientes con tuberculosis pulmonar positiva a frotis demostraron altos niveles de eficacia con regímenes de 6 meses a pesar de la resistencia in vitro a la INH en fase inicial larga que incluye a 4 drogas y la RIF fue u-

**Tabla 12. Recomendaciones de dosificación para pacientes adultos con función renal reducida y en pacientes adultos recibiendo hemodiálisis.**

Droga	Cambio en la frecuencia?	Dosis recomendada y frecuencia para pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min o en pacientes recibiendo hemodiálisis
Isoniazida	No cambio	300 mg una vez al día, ó 900 mg tres veces por semana
Rifampicina	No cambio	600 mg una vez al día, ó 600 mg tres veces por semana
Pirazinamida	Sí	25-35 mg/kg por dosis tres veces por semana (no diario)
Etambutol	Sí	15.25 mg/kg por dosis tres veces por semana (no diario)
Levofloxacinó	Sí	750-1.000 mg por dosis tres veces por semana (no diario)
Cicloserina	Sí	250 mg una vez al día, ó 500 mg/dosis tres veces por semana*
Etionamida	No cambio	250-500 mg/ dosis diaria
Ácido p-aminosalicilico	No cambio	4 g/dosis, dos veces al día
Estreptomina	Sí	12-15 mg/kg por dosis dos o tres veces por semana (no diaria)
Capreomicina	Sí	12-15 mg/kg por dosis dos o tres veces por semana (no diaria)
Kanamicina	Sí	12-15 mg/kg por dosis dos o tres veces por semana (no diaria)
Amikacina	Sí	12-15 mg/kg por dosis dos o tres veces por semana (no diaria)

sada en los 6 meses. Estudios subsecuentes por el Hong Kong Chest Service y el BMRC sugirieron que los resultados fueron mejorados cuando la PZA fue usada en los 6 meses. Es razonable emplear un régimen de fase inicial con RIF, PZA y EMB seguido por una fase de

continuación con RIF, EMB y PZA (Clasificación BII). Aún cuando este régimen tiene dos drogas potencialmente hepatotóxicas, éste tiene la ventaja de retener la duración de 6 meses.

### **Tratamiento sin PZA**

Aún cuando la frecuencia de hepatitis inducida por la PZA es ligeramente menor que la que ocurre con la INH o RIF, el daño al hígado inducido por esta droga podría ser severa y prolongada. Por lo tanto, se podría elegir un régimen con una fase inicial de INH, RIF y EMB por 2 meses seguida por una fase de continuación con INH y RIF por 7 meses, para un total de 9 meses (Tabla 2, Régimen 4).

### **Regímenes con sólo una droga potencialmente hepatotóxica**

En pacientes con enfermedad hepática avanzada, un régimen con sólo una droga potencialmente hepatotóxica podría ser seleccionado. En general, la RIF debe ser retenida. Agentes adicionales en tales regímenes podrían incluir al EMB, una fluoroquinolona, cicloserina y agentes inyectables. La duración de tratamiento con tales regímenes debe ser por 12-18 meses, dependiendo de la extensión y la respuesta a la enfermedad (Clasificación CIII). Se debe hacer consulta en tales situaciones.

### **Regímenes con drogas que no son hepatotóxicas en potencia**

En un cuadro de enfermedad hepática severa inestable, un régimen con agentes no hepatotóxicos podría ser necesario. Tal régimen podría incluir SM, EMB, una fluoroquinolona, y otra droga oral de segunda línea. No hay datos que provean una guía para la escogencia de agentes o la duración del tratamiento o que indique la efectividad de un régimen. La opinión de expertos sugiere que un régimen de esta especie debe ser dado por 18 a 24 meses (Clasificación CIII). Debe hacerse la consulta antes de iniciarse un plan de tratamiento.

### **Otros desórdenes asociados**

La tuberculosis en común se presenta en asociación con otras enfermedades o condiciones. Un desorden asociado podría alterar la respuesta inmune, conllevando a una predisposición a la tuberculosis, o simplemente podría ser un desorden que ocurre con frecuencia en el mismo medio social y cultural como tuberculosis. Ejemplos de la primera clase de desórdenes incluye infección por el HIV, malignidades hematológicas o retículo-endoteliales, terapia inmunosupresora, insuficiencia renal crónica, pobremente controlado, diabetes mellitus dependiente de insulina y mala nutrición. La silicosis, por un daño en la función macrofaga pulmonar, en un ejemplo único de disfunción inmune local.

El último grupo de desórdenes incluyen al alcoholismo crónico y sus efectos secundarios, otras sustancias de abuso y enfermedades psiquiátricas entre otras. Todas estas condiciones podrían influenciar la organización, supervisión y resultados de terapia. La respuesta de pacientes inmunocomprometidos al tratamiento podría no ser tan bueno como se esperaba en una persona con inmunidad normal, aún cuando en pacientes con infección por el HIV, la respuesta al tratamiento no es dañada. Aún cuando, las decisiones terapéuticas para el huésped inmunocomprometido debe más individualizada, tomando en cuenta la severidad de la tuberculosis y la respuesta al tratamiento. En lo posible, los pasos deben ser tomados para

corregir la inmunodeficiencia. En pacientes con silico-tuberculosis, hay datos que demuestran que la tasa de cura es mejorada si la fase de continuación es extendida al menos 2 meses.

## **Manejo de recaídas, falla al tratamiento y resistencia a las drogas**

### **Recaídas**

La recaída se refiere a la circunstancia en la cual un paciente llega a estar y permanece con cultivos negativos mientras recibe las drogas antituberculosas, pero, en algún punto después de completar la terapia, llega a estar de nuevo positivo a los cultivos o experimenta un deterioro clínico o radiográfico consistente con tuberculosis activa. En tales pacientes, vigorosos esfuerzos deben ser hechos para establecer un diagnóstico y obtener confirmación microbiológica de la recaída para habilitar la prueba por resistencia a la droga. Recaídas verdaderas son debidas a fallas a la quimioterapia de esterilizar a los tejidos del huésped, por lo tanto, conllevando a una recrudescencia endógena de la infección original. En algunos medios hiperendémicos, sin embargo, la re-infección exógena con una nueva cepa de *M. tuberculosis* podría ser responsable por la aparente recaída.

Los pacientes que son más probables de tener recaídas verdaderas son aquellos con tuberculosis extensiva cuyos cultivos de esputo permanecen positivos después de 2 meses de quimioterapia. La mayoría de pacientes recaen dentro de los primeros 6 a 12 meses después de haber completado la terapia. En casi todos los pacientes con tuberculosis causada por organismos susceptibles a las drogas que fueron tratados con regímenes conteniendo rifamicinas usando DOT, la recaída se presenta con organismos susceptibles. Sin embargo, en pacientes que recibieron la terapia auto-administrada o un régimen que no contiene una rifamicina y que tienen una recaída, el riesgo de resistencia adquirida a la droga es sustancial. Además, si la prueba inicial de susceptibilidad a las drogas no fue efectuada y el paciente falla o recae con un régimen conteniendo una rifamicina dada por DOT, existe una alta probabilidad de que los organismos fueran resistentes desde el principio.

Entre los pacientes que recibieron terapia auto-administrada, el riesgo de administración errática de la droga conllevando a recaída con organismos resistentes es mayor. En vista de estas consideraciones, la selección de regímenes empíricos de tratamiento para pacientes con recaídas debe basarse en el esquema de tratamiento previo. En pacientes con tuberculosis que fue causada por organismos susceptibles a las drogas, que fueron tratados por DOT y que tienen recaídas, podría ser apropiado re-tratar a estos usando el régimen estándar de fase inicial con 4 drogas, al menos hasta que los resultados de pruebas de susceptibilidad sean conocidos. En pacientes que no recibieron DOT o conocidos de haber tenido un tratamiento irregular en el pasado, es prudente inferir a un riesgo superior de resistencia adquirida a las drogas y empezar un régimen expandido. El régimen expandido es indicado en especial en pacientes con una inmunidad dañada, reserva respiratoria limitada, compromiso del sistema nervioso central u otras circunstancias que ponen en peligro la vida, ya que un tratamiento con un régimen inadecuado pudiera tener consecuencias severas.

Para los relativamente pocos pacientes en quienes las circunstancias epidemiológicas dan una fuerte sospecha de re-infección exógena como la causa de recaída aparente, la escogencia de un régimen es influenciado por el patrón de susceptibilidad a las drogas del presumido caso fuente. Si éste caso fuente es conocido de tener tuberculosis causada por organismos susceptibles

No hay ensayos clínicos para guiar a la escogencia de agentes a incluir en regímenes empíricos expandidos por una presumida resistencia a las drogas, sin embargo, la opinión de expertos

indica que tales regímenes deben en general emplear INH, RIF y PZA más tres agentes adicionales, en base a la probabilidad de la susceptibilidad. Agentes usuales pueden incluir EMB, una fluoroquinolona y un agente inyectable como SM (sí no usado previamente, y el aislado inicial fue susceptible) amikacina, kanamicina o capreomicina, con o sin otras drogas.

### **Falla al tratamiento**

La falla al tratamiento se define como cultivos positivos en forma continua o recurrente en un paciente recibiendo quimioterapia apropiada. Entre los pacientes con tuberculosis pulmonar susceptible a las drogas, con cavitación pulmonar extensiva, el 90-95% podrían ser cultivos negativos después de 3 meses de tratamiento con un régimen que contiene INH y RIF. Durante este tiempo la vasta mayoría de los pacientes muestran mejoría clínica, incluyendo defervescencia, tos reducida y ganancia de peso. De tal modo, los pacientes con cultivos positivos persistentes después de 3 meses de quimioterapia; con o sin síntomas en progreso, debe ser evaluado cuidadosamente para procurar identificar la causa de retardo en la respuesta. Los pacientes cuyos cultivos de esputo permanecen positivos después de 4 meses de tratamiento son considerados de tener falla al tratamiento.

Existen razones potenciales múltiples para falla al tratamiento. Si el paciente no está recibiendo DOT, la explicación más probable para cultivos positivos en forma persistente es la no adherencia al régimen de drogas. Entre los pacientes recibiendo DOT, lo oculto de la no adherencia (escupiendo o regurgitando deliberadamente las tabletas) o falla en el sistema de atención de salud para confiar la liberación de las drogas podría ser la causa. Otras potenciales razones incluyen la resistencia no reconocida a las drogas (¿fue inicialmente realizada la prueba de susceptibilidad a las drogas?, ¿fue reportada ésta en forma exacta?), la mala absorción (previa cirugía por resección del estómago o del intestino delgado, tomando las drogas antituberculosas con antiácidos u otras drogas/sustancias que podrían unirse o interferir con la absorción de las drogas, o simplemente una extrema variación biológica (por razones no claras, los pacientes raramente “normales” podrían experimentar una prolongación en la enfermedad incluyendo cultivos positivos en forma persistente o síntomas prolongados en la presencia de quimioterapia que pudiera ser esperado a ser efectiva). Los errores de laboratorio deben además ser considerados como una posible razón para un cultivo positivo en un paciente que está haciendo bien las cosas. Reportes recientes documentan contaminación cruzada o mal etiquetado de especímenes como una fuente para algunos de estos inesperados cultivos positivos.

Los médicos deben estar en alerta, ante la posibilidad de empeoramiento clínico o radiográfico (reacciones paradójicas), a pesar de una terapia apropiada que podría eventualmente resultar en cura. Ejemplos de esto incluyen inflamación en progreso en los sitios de linfadenitis, empeoramiento en las radiografías de tórax después de ciertos meses de tratamiento, o la nueva aparición de efusiones pleurales durante la terapia por tuberculosis pulmonar. Tales empeoramientos paradójicos durante el tratamiento ocurren más comúnmente pero no en forma exclusiva en personas con el HIV.

En pacientes que reúnen los criterios por falla al tratamiento, las posibles razones enlistadas arriba deben ser dirigidas en forma pronta. Sí los médicos no se han familiarizado con el manejo de tuberculosis resistente a las drogas, se debe hacer una pronta consulta con un especialista o centro de referencia. Sí la falla al tratamiento es presumida a ser debida a resistencia a la droga y el paciente no tiene tuberculosis severa, se podría iniciar un régimen de re-tratamiento empírico o esperar por resultados de susceptibilidad a las drogas de un aislado reciente. Sí el paciente está seriamente enfermo o tiene frotis AFB positivos de esputo, un régimen empírico que pudiera ser

anticipado a ser efectivo debe ser iniciado en forma inmediata y continuado hasta que las pruebas de susceptibilidad estén disponibles para guiar a terapia. En pacientes que han fallado al tratamiento, los aislados micobacterianos deben ser enviados prontamente a un laboratorio de referencia para pruebas de susceptibilidad para drogas de primera y segunda línea.

Un principio fundamental en el manejo de los pacientes que han fallado al tratamiento es que una única nueva droga no debe ser agregada a un régimen fallando; lo que podría guiar a una resistencia adquirida en la droga agregada. En tales casos, es prudente agregar al menos tres nuevas drogas a las cuales la susceptibilidad pudiera lógicamente ser deducido a disminuir la probabilidad de una nueva resistencia adquirida. Como se noto previamente, no hay ensayos clínicos que guían a la escogencia de un régimen empírico; sin embargo, la opinión de expertos indican que los regímenes de re-tratamiento empírico podrían incluir una fluoroquinolona como el levofloxacin, un agente inyectable como la SM (sí no usada previamente y el aislado fue susceptible al inicio), amikacina, kanamicina o capreomicina y un agente oral como el PAS, cicloserina o etionamida (Clasificación AIII). Cuando los resultados de susceptibilidad a las drogas están disponibles, el régimen debe ser ajustado de acuerdo a los resultados.

### **Nunca agregar una droga única a un régimen fallando**

Falla al tratamiento se define como cultivos positivos en forma continua o recurrente después de 4 meses de tratamiento en pacientes en quienes la ingestión de medicamentos fue asegurada.

Los pacientes con falla al tratamiento, ésta debe ser asumida, hasta probada de otro modo, tener organismos resistentes a la droga y ser tratados con agentes múltiples y que no hayan recibido antes. Una droga única nunca debe ser agregada a un régimen fallando. Riesgo en el desarrollo de resistencia a la nueva droga, complicándose el manejo.

### **Manejo de tuberculosis causada por organismos resistentes a las drogas**

El bacilo de la tuberculosis está experimentando en forma continua mutaciones espontáneas que crean resistencia a drogas antituberculosas individuales. Sin embargo, la frecuencia de estas mutaciones únicas es suficientemente baja con quimioterapia combinada que es confiablemente ingerida, una resistencia clínicamente significativa podría no desarrollarse. El desarrollo más común de resistencia adquirida a las drogas ocurre cuando hay una población grande de bacilos, tales como en las cavidades pulmonares, cuando un régimen inadecuado de drogas es prescrito (drogas inapropiadas, dosis insuficientes) o cuando existe una falla combinada de el paciente y el proveedor para asegurar que un adecuado régimen es tomado. Raramente, la mala absorción de una o más drogas antituberculosas podrían explicar la resistencia adquirida. La resistencia a las drogas es más probable de ocurrir en la tuberculosis pulmonar cavitaria debido al inmenso número de bacilos multiplicándose en forma rápida en la cavidad (es). Durante el tratamiento extendido o repetido, la resistencia a múltiples agentes podría aflorar. Los pacientes con resistencia adquirida a las drogas podrían transmitir sus cepas a otros, en caso de que éstos desarrollen tuberculosis, ésta podría ser tuberculosis primaria resistente a las drogas.

La resistencia a las drogas en un paciente con tuberculosis diagnosticada recientemente podría ser sospechada sobre la base de información histórica (tratamiento previo) o epidemiológica (contacto con un caso conocido de resistencia a la droga o llegando de una región en la cual la

resistencia es común). En tales situaciones es prudente emplear un régimen expandido en forma empírica como descrito previamente en la Tabla 13.

La resistencia a las drogas puede ser probada únicamente por la prueba de sensibilidad a las drogas realizada a nivel de laboratorio (Tabla 14). Los pacientes portando cepas resistentes de *M. tuberculosis* a INH y RIF (MDR) están en alto riesgo de falla al tratamiento a de adicional resistencia adquirida; éstos deben ser referidos en forma inmediata a un especialista. Los pacientes con cepas resistentes a solo la RIF tienen un mejor pronóstico que los casos de MDR, pero además están en gran riesgo de falla y de resistencia adicional. De tal modo, su manejo debe además ser sujeto a un especial escrutinio.

Estudios definitivos aleatorizados o controlados no han sido realizados entre pacientes con varios patrones de resistencia a las drogas. En la ausencia de evidencia ideal, la práctica en el tratamiento de pacientes se basa en una mezcla de principios generales, extrapolaciones y opiniones de expertos. La WHO y IUATLD han formulado regímenes estándar alométricos para el manejo de insuficiencia al tratamiento o casos crónicos, en gran medida con base a los principios enlistados abajo, tanto como por la opinión de expertos. Este abordaje es mejor adecuado a regiones sin capacidad de pruebas de susceptibilidad in vitro y acceso al total muestrario de medicaciones de re-tratamiento, pero no es apropiado en naciones industrializadas con recursos más amplios.

Las guías para el manejo de pacientes con tuberculosis causada por organismos resistentes a las drogas son basadas en las siguientes guías, todas son clasificadas A III:

- Una droga nueva única nunca debe ser agregada a un régimen fallando.
- Cuando se inicia o revisa la terapia, siempre la tentativa de emplear al menos tres drogas previamente no usadas a las cuales existe susceptibilidad in vitro. Uno de estos debe ser un agente inyectable.
- No limitar el régimen a tres agentes si otras drogas previamente no usadas que son probables a ser activas están disponibles. En pacientes con organismos MDR en quienes hay resistencia a agentes de primera línea en adición a resistencia a agentes de primera línea en adición a INH y RIF, los regímenes empleando 4 a 6 medicaciones parece ser asociado con mejores resultados.
- Los pacientes deben recibir DOT basado en el hospital o domiciliario. Las implicaciones de falla al tratamiento y adicional resistencia adquirida son tales que estos casos deben recibir una alta prioridad para DOT.
- La terapia intermitente no debe ser usada en el tratamiento de la tuberculosis causada por organismos resistentes a las drogas, a excepción quizás de agentes inyectables después de un período inicial (usualmente 2-3 meses) de terapia diaria.
- El uso de drogas a las cuales se ha demostrado resistencia in vitro no es estimulado debido a que hay poca o ninguna eficacia de estas drogas (asumiendo que los resultados de las pruebas son precisos), y con frecuencia, las medicaciones alternativas están disponibles. Sin embargo, la efectividad e importancia clínica en el uso de INH en el medio de resistencia a INH en un nivel bajo no son claras. Se debe notar que el uso de la INH fue asociado con mejores tasas de supervivencia en pacientes con la variedad de cepa W de *M. tuberculosis* MDR que fue susceptible a concentraciones superiores de INH.
- La resistencia a la RIF es asociada en casi todas las instancias con resistencia cruzada a rifabutina y rifapentina. Cepas raras con resistencia a la RIF retienen susceptibilidad a la rifabutina; esto es asociado con mutaciones no comunes del locus de la RNA-polimerasa en el bacilo. Sin embargo, al menos en la susceptibilidad in vitro a la rifabutina es

demostrada, este agente no debe ser empleado en casos con resistencia a la RIF. La resistencia cruzada entre la RIF y la rifapentina parece casi universal.

- No hay resistencia cruzada entre SM y los otros agentes inyectables: amikacina, kanamicina y capreomicina (aún cuando la resistencia a todas podría ocurrir como eventos independientes); sin embargo, la resistencia cruzada entre la amikacina y la kanamicina es universal. El uso simultáneo de dos agentes inyectables no es recomendado debido a la ausencia de beneficios de eficacia y amplificación potencial de la toxicidad.
- La determinación de resistencia a la PZA es técnicamente problemática y la misma no es hecha en muchos laboratorios. Sin embargo, la resistencia a la PZA no es común en la ausencia de resistencia a otras drogas de primera línea. Si la mono-resistencia a la PZA es observada, consideración debe ser dada a la posibilidad que el agente etiológico es *M. bovis*, no *M. tuberculosis* (*M. bovis* es genotípicamente resistente a PZA y no es distinguible de *M. tuberculosis* por ensayo del DNA por hibridación del ácido nucleico que son usados comúnmente usados para identificación).

**Tabla 13. Regímenes potenciales para el manejo de pacientes con tuberculosis pulmonar resistente a las drogas**

Patrón de resistencia a las drogas	Régimen sugerido	Duración del tratamiento (meses)	Comentarios
INH (+/-SM)	RIF, PZA, EMB (una FQN podría fortalecer el régimen en pacientes con enfermedad extensiva)	6	En ensayos BMRC, regímenes de 6 meses han producido $\geq 95\%$ tasas de éxito a pesar de resistencia a la INH si 4 drogas fueron usadas en la fase inicial y RIF más EMB o SM fue usada en todo el proceso.* Estudios adicionales sugieren que los resultados fueron mejores si la PZA fue además usada en todos los 6 meses (Clasificación BII). † Las fluoroquinolonas no fueron empleadas en estudios BMRC, pero podrían fortalecer el régimen en pacientes con enfermedad más extensiva (Clasificación BIII). La INH debe ser suspendida en casos de resistencia INH.
INH y RIF (+/- SM)	FQN, PZA, EMB, IA, +/- agente alternativo	18-24	En tales casos, el tratamiento extendido es necesario para disminuir el riesgo de recaídas. En casos con la enfermedad extensiva, el uso de un agente adicional (agentes alternativos) podría ser prudente para disminuir el riesgo de falla y resistencia adquirida adicional a la droga. La cirugía por resección podría ser apropiada.
INH, RIF (+/-SM), y EMB o PZA	FQN (EMB o PZA si activa), IA, y dos agentes alternativos	24	El uso de agentes de primera línea a los cuales hay susceptibilidad, agregar dos o más agentes alternativos en caso de enfermedad extensiva. La cirugía debe ser considerada.
RIF	INH, EMB, FQN, suplementado con PZA para los 2 primeros meses (un IA podría ser incluido en los 2-3 primeros meses en pacientes con enfermedad extensiva)	12-18	Regímenes diarios y tres veces por semana de INH, PZA y SM dadas por 9 meses fueron efectivas en un ensayo BMRC† (Clasificación BI). Sin embargo, el uso extendido de un agente inyectable podría no ser factible. No se conoce si el EMB pudiera ser tan efectivo como la SM en estos regímenes. Un régimen total oral por 12-18 meses debe ser efectivo (Clasificación BIII). Pero por más extensiva que sea la enfermedad y/o para acortar la duración (ej. a 12 meses), un agente inyectable podría ser agregado en los 2 primeros meses de terapia (Clasificación BIII).

Definición de abreviaciones: BMRC = British Medical Research Council; EMB: Etambutol; FQN: Fluoroquinolona; IA: Agente inyectable; INH: Isoniazida; PZA: Pirazinamida; RIF: Rifampicina; SM: Estreptomina.

FQN: Fluoroquinolona; mayor experiencia incluye a ofloxacino, levofloxacino, o ciprofloxacino.

IA: Agente inyectable; podría incluirse aminoglicósidos (estreptomina, amikacina o kanamicina) o el polipéptido capreomicina.

Agentes alternativos: Etionamida, cicloserina, ácido *p*-aminosalicílico, claritromicina, amoxicilina-clavulanato, linezolido.

\*Fuente: Mitchison DA, Jun AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423-430.

†Fuente: Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6 month regimens of chemotherapy for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1339-1342.

‡Fuente: Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 727-735.

## **El papel de la cirugía en la tuberculosis MDR**

El papel de la cirugía de resección en el manejo de pacientes con tuberculosis pulmonar MDR extensiva no ha sido establecida en estudios aleatorizados. En una serie, los pacientes con resistencia severa a las drogas (en promedio, teniendo resistencia a más de 5 drogas) parecen beneficiarse de la resección del tejido pulmonar cavitario o dañado cuando comparado con los controles históricos. En contraste, otros médicos han reportado pacientes con resistencia a la droga con tasas de cura similares sin cirugía. La disparidad en estos reportes podría ser debida a una enfermedad de larga estancia con fibrosis extensiva en el primer grupo. Si la cirugía es hecha, está debe ser realizada por un cirujano experimentado después que el paciente ha recibido ciertos meses de quimioterapia intensiva. Igualmente con resección exitosa, deben ser dados 12-24 meses adicionales de quimioterapia, usando drogas a las cuales es demostrada la susceptibilidad.

**Tabla 14. Concentraciones recomendadas de droga\* por prueba de susceptibilidad**

Droga	Método proporcional		Sistemas basados en caldos			
	Agar 7H10	Agar 7H11	Radiométrico (BACTEC)	ESP Myco	MGIT	BacT/ALERT MB†
<b>Drogas de primera línea</b>						
Isoniazida	0.2‡	0.2‡	0.1‡	0.1‡	0.1	0.09
Isoniazida (alta)	1.0	1.0	0.4	0.4	0.4	0.4
Rifampicina §	1.0‡	1.0	2.0‡	1.0‡	1.0	0.9
Etambutol	5.0‡	7.5	2.5‡	5.0‡	5.0	2.3
Pirazinamida	NR	NR	100.0‡	-	100.0	200.0
<b>Drogas de segunda línea</b>						
Estreptomicina	2.0‡	2.0	2.0‡	-	1.0	0.9
Estreptomicina (Alta)	10.0	10.0	6.0	-	4.0	-
Etambutol (Alta)¶	10.0	10.0	7.5	-	7.5	-
Capreomicina	5.0	10.0				
Etionamida	5.0	6.0				
Kanamicina#	2.0	2.0				
Ofloxacino	2.0	8.0				
Ácido <i>p</i> -aminosalicílico	0.5	0.5				
Rifabutina**						

Definición de abreviaciones: ESP Myco: ESP (Extra Sensing Power) Culture System II; BacT/ALERT MB susceptibility kit; MGIT: mycobacterial growth indicator tube; NR: No recomendado.

Fuente: Adaptado de Woods GL. Susceptibility testing for mycobacteria. Clin Infect Dis 2000; 31: 1209-1215; National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* y otros actinomicetes aerobios, 2nd edition. Tentative standard M24-T2. Wayne, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2000. Disponible en <http://www.nccls.org/microbiology.htm>

\* Concentración en microgramos por mililitro.

†BacT/ALERT MB no está al día de hoy aprobado por la FDA para pruebas de susceptibilidad.

‡Concentración crítica de la droga en este medio.

§Rifampicina es el agente clase para rifapentina.

¶Aislados de *M. tuberculosis* que son resistentes a rifampicina o resistente a cualquiera de dos drogas primarias deben ser examinados por susceptibilidad a las drogas secundarias. Además, el NCCLS recomienda una concentración superior de etambutol (ej., 10 mg/mL en agar 7H10 y 7H11) debe ser examinado.

#Kanamicina es el agente clase para amikacina.

\*\* Algunos investigadores además analizan una concentración superior (en general 1.0 ó 2.0 mg/mL) de rifabutina.

**Referencia bibliográfica \*\*\***

1. CDC. Treatment of Tuberculosis. MMWR 2003; 52 (Nº RR-11).

Redacción: Información de Medicamentos  
Dr. Gabriel Casares Casares,  
Sección de Farmacia  
Dirección Técnica de Servicios de Salud  
Apartado 10105-1000, San José Costa Rica  
Teléfonos 295-2288, 295-2618  
e-mail: [gcasares@ccss.sa.cr](mailto:gcasares@ccss.sa.cr)