



# Guía clínica y programática endTB para el manejo del paciente con nuevas drogas antituberculosas

Versión 4.0  
Enero del 2018



## **Aviso**

Esta guía es una versión preliminar diseñada para ofrecer orientaciones sobre el uso de las nuevas drogas antituberculosas bedaquilina y delamanida en el marco de endTB. Su objetivo es ser un recurso para los médicos y otros profesionales de la salud involucrados en endTB. Se han hecho todos los esfuerzos posibles para asegurar que el material que se presenta aquí es preciso, fiable, y en acuerdo con las normas vigentes.

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

Las versiones actualizadas de esta guía están publicadas en [www.endTB.org](http://www.endTB.org). Futuras versiones también estarán disponibles en español, francés y ruso.

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

*Guía clínica y programática endTB para el manejo del paciente con nuevas drogas antituberculosas.*  
Publicación del proyecto endTB. Versión 4.0, Enero 2018.

## Índice

Índice .....	3
Índice de tablas.....	5
Agradecimientos.....	6
Lista de abreviaturas.....	7
1 Introducción.....	9
2 Agrupación de medicamentos antituberculosos utilizados para el tratamiento de TB RR y MDR.....	10
3 Elegibilidad.....	10
3.1 Criterios de elegibilidad para bedaquilina o delamanida.....	10
3.2 Nuevos fármacos y fármacos con nuevas aplicaciones que se utilizarán en el proyecto endTB 12	
3.3 Precauciones y advertencias .....	12
3.3.1 Contraindicaciones para el uso de nuevos fármacos y fármacos con nuevas aplicaciones.....	12
3.3.2 Interacciones entre fármacos .....	13
3.3.3 Superposición de toxicidades.....	15
4 Diseño del esquema .....	17
4.1 Instrucciones detalladas para el diseño del esquema.....	17
4.2 Investigación operativa sobre regímenes estandarizados más cortos usando los nuevos fármacos y los fármacos con aplicaciones nuevas para TB.....	21
4.3 Interpretación de resultados fenotípicos y genotípicos de PSF.....	21
4.4 Cómo elegir entre bedaquilina y delamanida.....	22
4.5 Dosificación de nuevos fármacos y de fármacos con nuevas aplicaciones .....	23
4.6 Duración del tratamiento con bedaquilina y delamanid.....	24
4.7 Uso fuera de etiqueta de fármacos nuevos y fármacos con nuevas aplicaciones.....	25
4.7.1 Niños.....	26
4.7.2 Embarazo o lactancia .....	27
4.7.3 TB Extrapulmonar.....	28
Poblaciones especiales.....	29
4.8.....	29
5 Consentimiento del paciente.....	30
5.1 Consentimiento del paciente.....	30
5.2 Ejemplo de guía del medicamento y consentimiento del paciente para el uso clínico de bedaquilina y delamanida.....	30
6 Cronograma de monitoreo.....	39
6.1 Cronograma de monitoreo para el seguimiento del paciente .....	39
7 Seguridad de los fármacos .....	42

7.1	Alcance de la recolección de datos de seguridad y definiciones.....	42
7.2	Registro, evaluación médica y notificación de eventos adversos .....	43
7.3	Manejo clínico de eventos adversos de interés .....	45
7.3.1	Neuropatía periférica.....	45
7.3.2	Mielosupresión (anemia, trombocitopenia o neutropenia).....	49
7.3.3	Intervalo QT prolongado .....	51
7.3.4	Trastorno del nervio óptico (neuritis óptica).....	56
7.3.5	Elevación de enzimas hepáticas (hepatotoxicidad) .....	56
7.3.6	Pérdida de audición.....	58
7.3.7	Insuficiencia renal aguda.....	61
7.3.8	Hipocalcemia .....	63
7.3.9	Hipotiroidismo.....	66
7.4	Eventos adversos frecuentes.....	68
8	Referencias .....	73

## Índice de tablas

Tabla 1 Medicamentos recomendados para el tratamiento de TB resistente a rifampicina y TB multidrogo resistente (adaptado de las pautas de tratamiento de la OMS 2016 para la TB-DR)	10
Tabla 2 Contraindicaciones para nuevos fármacos y fármacos con nuevas aplicaciones.....	13
Tabla 3 Posibles interacciones entre medicamentos con los nuevos fármacos .....	13
Tabla 4 Posibles interacciones entre fármacos antirretrovirales y los nuevos fármacos anti-TB	14
Tabla 5 Medicamentos no contra la tuberculosis que tienen posible superposición de toxicidad con los nuevos medicamentos antituberculosos.....	16
Tabla 6 Pasos para crear esquemas de tratamiento para TB MD/XDR .....	18
Tabla 7 Ejemplos de posibles esquemas.....	20
Tabla 8 Dosificación de nuevos fármacos y de fármacos con nuevas aplicaciones en adultos .....	23
Tabla 9 Tratamiento de niños con fármacos nuevos y fármacos con nuevas aplicaciones .....	26
Tabla 10 Tratamiento de mujeres gestantes o lactantes con fármacos nuevos o fármacos con nuevas aplicaciones .....	27
Tabla 11 Tratamiento de TB extrapulmonar con fármacos nuevos y fármacos con nuevas aplicaciones.....	28
Tabla 12 Poblaciones especiales .....	29
Tabla 13 Cronograma de monitoreo .....	40
Tabla 14 Definición general de severidad.....	44
Tabla 15 Definición de categorías de causalidad .....	44
Tabla 16 Manejo clínico de la neuropatía periférica según el grado de severidad .....	46
Tabla 17 Manejo clínico de mielosupresión según el grado de severidad.....	49
Tabla 18 Manejo clínico del intervalo QT prolongado según el grado de severidad.....	54
Tabla 19 Manejo clínico del trastorno de nervio óptico según el grado de severidad .....	56
Tabla 20 Manejo clínico de elevación de enzimas hepáticas según el grado de severidad .....	57
Tabla 21 Manejo clínico de la pérdida de audición según el grado de severidad.....	59
Tabla 22 Manejo clínico de insuficiencia renal aguda según el grado de severidad .....	62
Tabla 23 Manejo clínico de la hipocalemia según el grado de severidad.....	64
Tabla 24 Manejo clínico de la hypomagnesemia según el grado de severidad.....	64
Tabla 25 Terapia de reemplazo de potasio.....	65
Tabla 26 Terapia de reemplazo de magnesio .....	65
Tabla 27 Manejo clínico del hipotiroidismo según el grado de severidad.....	66
Tabla 28 Lista de eventos adversos más frecuentes.....	68

## Agradecimientos

Esta guía y endTB están generosamente apoyados por UNITAID. UNITAID es un mecanismo de financiación único dedicado a la búsqueda de nuevas formas para prevenir, tratar y diagnosticar el VIH / SIDA, la tuberculosis y la malaria de manera más rápida, más económica y más eficaz. UNITAID toma ideas innovadoras y las convierte en soluciones prácticas que pueden ayudar a acelerar el final de las tres enfermedades.

Sitio web: [www.unitaid.eu](http://www.unitaid.eu)

### Equipo principal de redacción:

KJ Seung

Michael Rich

Francis Varaine

### Colaboradores y revisores:

Cathy Hewison

Alex Telnov

Charles Ssonko

Uzma Khan

Nathalie Lachenal

Lorenzo Guglielmetti

## Lista de abreviaturas

<b>aDSM</b>	Monitoreo y Manejo Activo de la Seguridad de Medicamentos anti-TB
<b>ACTG</b>	Grupo de Estudio Clínico sobre SIDA
<b>EA</b>	Evento Adverso
<b>AVD</b>	Actividades de la vida diaria
<b>ALT</b>	Alanina Aminotransferasa
<b>Am</b>	Amikacina
<b>Amx</b>	Amoxicilina
<b>TAR</b>	Terapia Anti-retroviral
<b>ARV</b>	Anti-retroviral
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>AZT</b>	Zidovudina
<b>Bdq</b>	Bedaquilina
<b>BPNS</b>	Prueba de Tamizaje Breve para Neuropatía Periférica
<b>ISC</b>	Índice de Superficie Corporal
<b>Cfx</b>	Clofazimina
<b>Clv</b>	Clavulanato
<b>Cm</b>	Capreomycina
<b>Cln</b>	Cilastatina
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>Cs</b>	Cycloserina
<b>CTCAE</b>	Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos
<b>CYP</b>	Citocromo P450
<b>d4T</b>	Stavudina
<b>DAA</b>	Antirretrovirales de Acción Directa
<b>ddI</b>	Didanosina
<b>DIP</b>	Interfalángica Distal
<b>Dlm</b>	Delamanida
<b>DMID</b>	División de Microbiología y Enfermedades Infecciosas
<b>TB-DR</b>	Tuberculosis Drogorresistente
<b>PSF</b>	Prueba de Sensibilidad a Fármacos
<b>E</b>	Etambutol
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>ECOG</b>	Grupo Cooperativo Oncológico del Este
<b>EFV</b>	Efavirenz
<b>EMA</b>	Agencia Europea de Medicamentos
<b>EMR</b>	Registro Médico Electrónico
<b>endTB</b>	Expandiendo las Nuevas Drogas para la Tuberculosis
<b>ESN-PCT</b>	Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis
<b>Eto</b>	Etionamida
<b>FDA</b>	United States Food and Drug Administration
<b>FQ</b>	Fluoroquinolona
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>H</b>	Isoniazida
<b>H<sup>h</sup></b>	Dosis Alta de Isoniazida
<b>VIH</b>	Virus de Inmunodeficiencia Humana
<b>Imp</b>	Imipenem
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>IRD</b>	Interactive Research and Development (Investigación y Desarrollo Interactivo)
<b>KPS</b>	Escala Funcional de Karnofsky
<b>Km</b>	Kanamicina

<b>Lfx</b>	Levofloxacin
<b>LLN</b>	Límite Inferior de la Normalidad
<b>Lzd</b>	Linezolid
<b>VCM</b>	Volumen Corpuscular Medio
<b>MDR</b>	Multidrogoresistencia
<b>TB-MDR</b>	Tuberculosis multidrogoresistente
<b>Mfx</b>	Moxifloxacin
<b>Mfx<sup>h</sup></b>	Dosis Alta de Moxifloxacin
<b>MSF</b>	Médecins Sans Frontières (Médicos Sin Fronteras)
<b>MTB/RIF</b>	Micobacterium Tuberculosis/Rifampicina
<b>LMV</b>	Lunes-Miércoles-Viernes
<b>INC</b>	Instituto Nacional del Cáncer
<b>NIAID</b>	Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas
<b>NVP</b>	Nevirapina
<b>Ofx</b>	Ofloxacin
<b>PAS</b>	Ácido Para-Aminosalicílico
<b>PIH</b>	Partners In Health
<b>Pto</b>	Protionamida
<b>PO</b>	Per Os
<b>FV</b>	Farmacovigilancia
<b>QTcF</b>	Corrección Fridericia del Intervalo QT
<b>S</b>	Streptomycin
<b>EAS</b>	Evento Adverso Serio
<b>SL</b>	Segunda Línea
<b>FSL</b>	Fármaco de Segunda Línea
<b>ISRS</b>	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
<b>TB</b>	Tuberculosis
<b>Trd</b>	Terizidona
<b>TDF</b>	Tenofovir
<b>TSH</b>	Hormona Estimulante de la Tiroides
<b>ULN</b>	Límite Superior de la Normalidad
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>XDR</b>	Resistencia Extrema a los Fármacos
<b>XDR-TB</b>	Tuberculosis Extremadamente Resistente
<b>Z</b>	Pirazinamida

## 1 Introducción

Recientemente, estrictas entidades reguladoras concedieron aprobación médica condicional para dos fármacos: bedaquilina, aprobada por la FDA (2012)<sup>1</sup> y la EMA (2013)<sup>2</sup> y delamanida, aprobada por la EMA (2013). Para poder recibir la aprobación completa, los fabricantes de los fármacos tendrán que realizar estudios de Fase III en los próximos años para demostrar su eficacia y seguridad. Otsuka ha reportado recientemente resultados provisionales del estudio de Fase III de delamanida ensayo 213. Janssen no ha registrado estudio de Fase III para bedaquilina, sin embargo, forma parte de varios esquemas actualmente investigados en otros estudios (endTB, TB PRACTECAL, NiX-TB, Next, STREAM 2).

Además de los dos nuevos fármacos antituberculosos, en el 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó a dos fármacos con nuevas indicaciones, linezolid y clofazimina a ser medicamentos nucleares de segunda línea para el tratamiento de TB-MDR. También hay evidencia de estudios clínicos que apoya el uso de carbapenems (imipenem/cilastatina y meropenem) para el tratamiento de TB-MDR, bajo ciertas circunstancias.

Bajo el mecanismo de financiamiento de UNITAID, el Proyecto endTB, a través de numerosas iniciativas, tiene como objetivo incrementar la aceptación de los nuevos fármacos antituberculosos y fármacos con indicaciones nuevas. Una actividad principal del proyecto consiste en proporcionar tratamiento a una gran cohorte de pacientes, en múltiples países, con esquemas que incluyan nuevos medicamentos antituberculosos bajo un cercano monitoreo y farmacovigilancia.

El objetivo de esta guía es proporcionar orientación a los médicos que se encargan del manejo de los pacientes con TB-MDR que han ingresado a endTB. Esta guía no busca reemplazar las guías de la OMS o de la ESN-PCT; busca más bien, complementar las guías nacionales que todavía no hayan incorporado los nuevos fármacos antituberculosos. Además, se espera que utilice la guía como plantilla y que sea adaptada por la ESN-PCT y los proyectos, en la medida que las adaptaciones sean consistentes con las recomendaciones de la OMS.

Esta guía proporciona las siguientes instrucciones para ayudar al médico clínico:

- Identificar quien necesita los nuevos fármacos antituberculosos.
- Cómo preparar un nuevo esquema para MDR con los nuevos fármacos antituberculosos.
- Implementar un monitoreo cercano de los pacientes para evaluar la respuesta al tratamiento y los potenciales eventos adversos.

El proyecto endTB emplea la farmacovigilancia activa para identificar eventos adversos, incluyendo posibles reacciones a los nuevos fármacos antituberculosos que aún no se han descrito, a través de la notificación inmediata de los eventos adversos serios a la unidad central de farmacovigilancia. Esta guía incluye protocolos sobre la clasificación y manejo de los eventos adversos.

---

<sup>1</sup> Página web de la FDA [online] Disponible desde:

<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/ucm293600.htm>

<sup>2</sup> Página web de la EMA [Online]. Disponible desde:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

## 2 Agrupación de medicamentos antituberculosos utilizados para el tratamiento de TB RR y MDR

En 2016, la OMS reagrupó los medicamentos antituberculosos que están siendo utilizados para la TB resistente a rifampicina (TB-RR) y para TB-MDR. Bedaquilina y delamanida fueron colocadas en el grupo D de medicamentos antituberculosos por la OMS: "Fármacos complementarios (que no son parte del esquema TB-MDR nuclear)". Debido a que los nuevos medicamentos antituberculosos tienen la mayor evidencia de eficacia, el Grupo D2 tiene prioridad sobre D1 y D3. Fármacos con nuevas aplicaciones como las drogas del Grupo C linezolid y clofazimina y las drogas del Grupo D3 (imipenem/cilastatina y meropenem) también juegan un papel importante en la construcción de un esquema eficaz. Esta guía aborda como usar drogas nuevas y reutilizadas en el tratamiento de TB-MDR. Ver Sección 4.1 para una guía paso a paso para construir un esquema para TB-MDR.

**Tabla 1 Medicamentos recomendados para el tratamiento de TB resistente a rifampicina y TB multidrogo resistente (adaptado de las pautas de tratamiento de la OMS 2016 para la TB-DR)**

<b>Grupo A: Fluoroquinolonas</b>		Levofloxacina Moxifloxacina	Lfx Mfx
<b>Grupo B: Fármacos inyectables de segunda-línea</b>		Amikacina Capreomicina Kanamicina	Am Cm Km
<b>Grupo C:*</b> Otros fármacos nucleares de segunda-línea		Etionamida / Protionamida Cicloserina / Terizidona Linezolid Clofazimina	Eto / Pto Cs / Trd Lzd Cfz
<b>Grupo D:†</b> Fármacos complementarios (no parte del esquema nuclear de TB-MDR)	<b>D1</b>	Pirazinamida Etambutol Isoniazida-dosis alta	Z E H <sup>b</sup>
	<b>D2</b>	Bedaquilina Delamanida	Bdq Dlm
	<b>D3</b>	Acido para-amino salicílico Imipenem-cilastatina Meropenem Ertapenem Amoxicilina-clavulanato	PAS Ipm/Cln Mpm Epm Amx/Clv

† Carbapenems y clavulanato están destinados a ser usados juntos; clavulanato solo está disponible en formulaciones combinadas con amoxicilina.

## 3 Elegibilidad

### 3.1 Criterios de elegibilidad para bedaquilina o delamanida

Son dos los grupos de pacientes elegibles para el uso de bedaquilina o delamanida:

1. El primer grupo de elegibilidad incluye a pacientes para los que no es posible la conformación de un esquema con cinco fármacos efectivos de los grupos A, B o C incluyendo por lo menos uno del Grupo A y uno del Grupo B al inicio de tratamiento. Situaciones comunes para los primeros criterios de elegibilidad incluyen<sup>3</sup>:
  - a. TB-XDR (resistencia a una fluoroquinolona y al menos a un inyectable<sup>3</sup>).
  - b. Pre-TB-XDR (resistencia a una fluoroquinolona o al menos a un inyectable de segunda línea, pero no a ambos).
  - c. Pacientes con dos o más fármacos del Grupo C comprometidos (Eto/Pto, Cs, Lzd, Cfz).
  - d. Contacto de un paciente con una cepa con patrón de resistencia de a, b, c.
  - e. Pacientes que no pueden tolerar los fármacos para TB-MDR necesarios para la conformación del esquema (por ejemplo, ototoxicidad secundario a un inyectable, psicosis debido a la cicloserina o náusea y vómitos refractarios debido a la etionamida).
  - f. Los pacientes que "fracasan" a un esquema para TB-MDR según la definición de la OMS de 2013.
2. El segundo grupo de elegibilidad incluye a pacientes que tienen alto riesgo de resultados desfavorables pero que no encajan en ninguna de las categorías anteriores, a quienes se recomienda un esquema más fuerte:
  - a. Los pacientes con enfermedad extensa o avanzada (radiografía que muestra múltiples cavidades, lesiones bilaterales o extenso daño parenquimal o compromiso multisistémico).
  - b. Los pacientes con mayor posibilidad de adquirir resistencia adicional, fracasar al tratamiento o morir debido a comorbilidades u otras condiciones (contraindicaciones del fármaco, pacientes con bajo índice de masa corporal (IMC), VIH, diabetes).
  - c. Los pacientes provenientes de áreas de captación que tienen malos resultados de tratamiento para TB-MDR a pesar de existir buenas condiciones programáticas (Por ej. centros con antecedentes de extrema resistencia a fármacos de segunda línea).

Se debe recolectar una muestra de esputo de los pacientes para hacer una prueba de sensibilidad a fármacos (PSF) de segunda línea al momento de empezar el tratamiento con los nuevos fármacos. La PSF de segunda línea es importante porque el patrón de resistencia de segunda línea puede afectar el diseño del esquema de tratamiento.

Cabe mencionar, con base en los criterios anteriores, que la PSF de segunda línea no es un requisito para el uso de nuevos fármacos. Algunos pacientes pueden ser tratados con nuevos fármacos sin contar con una PSF de segunda línea, con base en una historia clínica que indique que no es posible un esquema con cinco fármacos posiblemente eficaces incluyendo una fluoroquinolona y un inyectable; cuando se observa intolerancia a un fármaco antituberculoso de segunda línea clave; o cuando existe un alto riesgo de resultados desfavorables.

Los programas que tienen una tasa de éxito de tratamiento para TB-MDR menor de 80% deben considerar rediseñar su esquema estandarizado e individualizado para incluir las nuevas drogas y los fármacos con nuevas aplicaciones. Esto es especialmente cierto para programas con resultados de tratamiento malos a pesar de tener fuerte administración del programa y apoyo al paciente. Ver Sección 4.1 sobre más información como construir un esquema TB-MDR.

---

<sup>3</sup> "Inyectable" se define como un fármaco inyectable de segunda línea: kanamicina, amikacina, o capreomicina.

## 3.2 Nuevos fármacos y fármacos con nuevas aplicaciones que se utilizarán en el proyecto endTB

### Nuevos fármacos (Grupo D2):

- Bedaquilina (Bdq)
- Delamanida (Dlm)

### Fármacos con nuevas aplicaciones:

- Linezolid (Lzd) (Grupo C).
- Clofazimina (Cfz) (Grupo C).
- Carbapenems (Grupo D3). Imipenem/cilastatina (Imp/Cln) o meropenem (Mpm) son los dos más comúnmente utilizados. Se recomienda combinar un carbapenem, un antibiótico en la clase betalactámico, con ácido clavulánico, un inhibidor de beta-lactamasa. Ácido clavulánico no existe en forma de píldora por sí mismo de un proveedor de calidad garantizada, por eso recomendamos amoxicilina/clavulanato (Amx/Clv). Meropenem tiene la mayor cantidad de datos publicados en forma de series de casos. Por lo general se dosifica tres veces al día. Ertapenem (Epm) es también un carbapenem con acción anti-TB y puede ser dosificado una vez al día. Hasta el momento hay poca experiencia con ertapenem <sup>4,5</sup> y debe considerarse solamente cuando el uso de Ipm/Cln o Mpm no es posible.
- La evidencia sugiere que Amoxicilina/Clavulanato (Amx/Clv) (Grupo D3) es, en el mejor de los casos, débilmente efectiva y no debe utilizarse sola sin un carbapenem.

## 3.3 Precauciones y advertencias

### 3.3.1 Contraindicaciones para el uso de nuevos fármacos y fármacos con nuevas aplicaciones

No hay contraindicaciones absolutas para el uso de ningún medicamento en el tratamiento de TB-MDR y de TB-XDR, una enfermedad que representa un grave riesgo de muerte o debilitamiento para el paciente si se trata de manera inadecuada. Sin embargo, hay contraindicaciones relativas para el uso de fármacos nuevos y fármacos con nuevas aplicaciones. En los casos en los que se presente una contraindicación; si el médico considera que los posibles beneficios podrían pesar más que el potencial riesgo, el tratamiento puede proceder con precaución. El Comité Médico Central de endTB está siempre disponible para proporcionar asesoría caso por caso.

---

<sup>4</sup>Tiberi S, D'Ambrosio L, De Lorenzo S, et al. Ertapenem may be useful for MDR/XDR-TB to simplify administration of carbapenems when the patient is at home. *Eur Respir J* 2016; 47: 333–336.

<sup>5</sup> van Rijn SP, van Altena R, Akkerman OW, van Soolingen D, van der Laan T, de Lange WC, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2016; 47(4): 1229-34.

**Tabla 2 Contraindicaciones para nuevos fármacos y fármacos con nuevas aplicaciones**

Fármaco	Contraindicaciones*	Observaciones/Precauciones
Todos los medicamentos	Hipersensibilidad conocida al medicamento	Historia de anafilaxis o de reacción severa tal como síndrome de Stevens-Johnson se consideran como contraindicación absoluta.
Bdq y Dlm	<ul style="list-style-type: none"> <li>ECG basal que muestre un QTcF &gt; 500 ms (repetido); o</li> <li>Historia de episodios de síncope, arritmias ventriculares o enfermedad arterial coronaria grave.</li> </ul>	<p>Usar con precaución si QTcF &gt; 450/470 ms en pacientes hombres/mujeres.</p> <p>Se deberá llevar a cabo un control semanal con ECG y electrolitos en suero si Bdq o Dlm se utilizan a pesar de una contraindicación cardíaca. Dlm puede prolongar el intervalo QT menos que Bdq.</p>
Bdq	Insuficiencia hepática severa	Precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.
Bdq, Dlm, Lzd	Insuficiencia renal severa	Precaución en pacientes con insuficiencia renal severa
Imp/Cln, Mpm, Epm	Pacientes con trastornos del sistema nervioso central.	Usar con precaución puesto que se ha asociado el uso de carbapenems con convulsiones.

\* Ver tabla 10 para seguridad durante embarazo.

### 3.3.2 Interacciones entre fármacos

**Tabla 3 Posibles interacciones entre medicamentos con los nuevos fármacos**

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

	Fármacos	Ejemplos/observaciones
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibióticos macrólidos distintos de la other than azitromicina<sup>‡</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Claritromicina</li> <li>○ Eritromicina</li> </ul> </li> </ul>
<b>Evitar el uso con Dlm</b>	Terapia anti-TB estándar de primera línea (isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia anti-TB estándar de primera línea con dosis fijas combinadas de HREZ parece disminuir los niveles de Dlm en primeros estudios. Este mecanismo no es claro.</li> </ul>

\* Ver la Tabla 4 para la lista completa de interacciones de TARGA.

† Todos los cuatro antimicóticos azólicos orales inhiben CYP3A4; itraconazol y posaconazol son inhibidores más potentes que fluconazol o voriconazol.<sup>6</sup>

‡ Azitromicina no inhibe isoenzimas CYP pero prolonga el intervalo QT, así que puede que desee evitarlo por esta razón

§ Para una lista más completa de medicamentos que afectan y se ven afectados por el sistema de citocromo P45, consulte la página web de Interacciones con medicamentos del Departamento de Medicina de la Universidad de Indiana (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>).

**Tabla 4 Posibles interacciones entre fármacos antirretrovirales y los nuevos fármacos anti-TB**

	Fármaco	Instrucciones
<b>ARVs a evitar con Bdq</b>	Efavirenz (EFV)  (Uso de EFV con Bdq resulta en niveles bajos Bdq)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sustituya nevirapina (NVP) o inhibidor de integrasa en lugar de EFV. Permita un periodo de lavado de EFV de 5 días si es posible (sustituya NVP en el día 1 y luego inicie el esquema MDR 5 días después). Si el paciente está críticamente enfermo con TB-MDR, el periodo de lavado no es necesario.</li> <li>• Cuando se vuelve a cambiar a EFV después de finalizar el tratamiento con Bdq, esto se puede hacer inmediatamente después de parar Bdq.</li> </ul>
	Inhibidores de proteasa (IPs) que contienen Ritonavir  (Uso de ritonavir con Bdq resulta en niveles altos de Bdq)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si es posible, use un régimen ARV sin IP. Una posible solución es sustituir el IP con un inhibidor de integrasa (INSTIs), ejemplo, dolutegravir (DTG) o raltegravir (RAL).</li> <li>• Si debe usar IP que contienen ritonavir, revise el ECG cada dos semanas.</li> </ul>
<b>ARVs a evitar con Dlm</b>	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dlm tiene muy pocas interacciones farmacológicas con los ARV y no es necesario hacer controles adicionales del medicamento ni ajustes del esquema.<sup>7</sup></li> </ul>

<sup>6</sup> Brüggemann RJ, Alffenaar JC, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Inf Dis* 2009; 48(10): 1441–58.

<sup>7</sup> Mallikaarjun S, Wells C, Petersen C, Paccaly A, Shoaf SE, et al. Delamanid coadministered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016; 60(10): 5976-85.

### 3.3.3 Superposición de toxicidades

Se deben hacer todos los esfuerzos para evitar el uso de fármacos con superposición de toxicidades. Sin embargo, puede haber circunstancias donde no hay otra opción disponible y los beneficios potenciales superan los riesgos. Por ejemplo, un paciente con salud mental frágil con alto riesgo para suicidio que debe recibir linezolid en su esquema de tratamiento (no hay opción para usar otro fármaco anti-TB) podría requerir una medicación serotoninérgica.

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

Finalmente, una serie de medicamentos cardiacos se enumeran en esta tabla. Los medicamentos cardiacos se usan en pacientes con TB-MDR por una serie de razones incorrectas, como “prevenir” la arritmia, tratar los síntomas cardiacos o disminuir el intervalo QT. De hecho no existe un medicamento para el corazón que pueda contrarrestar o “proteger” la prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, los medicamentos para controlar el ritmo cardiaco y controlar la frecuencia cardiaca deben usarse solo para indicaciones claras. La taquicardia sinusal a menudo es una respuesta fisiológica a otras patologías. Debe considerarse como un síntoma, no como un trastorno cardíaco. Por ejemplo, los bloqueadores-beta no deben usarse para tratar taquicardia sinusal en pacientes con TB.<sup>8</sup>

---

<sup>8</sup> endTB Medical Review Board. Beta-blocker use in MDR-TB patients, ver 2.0. 17 January 2017.

**Tabla 5 Medicamentos no anti tuberculosos que tienen posible superposición de toxicidad con los nuevos medicamentos antituberculosos**

	Fármacos	Ejemplos/Observaciones
<b>Evitar con Bdq, Dlm</b>	Fármacos que pueden prolongar de intervalo QT o afectar el ritmo cardiaco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimicóticos azólicos orales (que pueden utilizarse hasta por dos semanas):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ketoconazol</li> <li>○ Itraconazol</li> <li>○ Fluconazol</li> </ul> </li> <li>• Antibióticos macrólidos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Azithromicina</li> <li>○ Clarithromicina</li> <li>○ Erythromicina</li> </ul> </li> <li>• Antipsicóticos (todos tienen algún riesgo), incluso:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Haloperidol</li> <li>○ Risperidona</li> </ul> </li> <li>• Fármacos anti-nausea, por ejemplo:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ondansetrón</li> <li>○ Granisetrón</li> <li>○ Domperidona</li> <li>○ Clorpromazina</li> </ul> </li> <li>• Metadona</li> <li>• Fármacos cardiacos que pueden afectar el ritmo cardiaco, por ejemplo:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amiodarona</li> <li>○ Bloqueadores-beta</li> <li>○ Digoxina</li> <li>○ Quinidina</li> </ul> </li> </ul>
<b>Evitar con Lzd</b>	Fármacos que aumentan los niveles de serotonina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRSs): fluoxetina, paroxetina</li> <li>• Antidepresivos triciclicos: amitriptilina, nortriptilina</li> <li>• Receptores agonistas de serotonina 5-HT1</li> <li>• Inhibidores MAO: fenelzina, isocarboxazida</li> <li>• Otros agentes serotoninérgicos: meperidina, bupropion, o buspirona, quetiapina</li> </ul>

\* Esta no es una lista completa. Los médicos deben informarse acerca de los medicamentos potencialmente prolongadores del intervalo QT que sus pacientes TB-MDR puede estar tomando (Ver [CredibleMeds.org](http://CredibleMeds.org)).<sup>9</sup>

<sup>9</sup> Woosley RL, Black K, Heise CW, Romero K. *CredibleMeds.org: What does it offer?* *Trends Cardiovasc Med*, 2017. pii: S1050-1738(17)30114-7.

## 4 Diseño del esquema

### 4.1 Instrucciones detalladas para el diseño del esquema

El diseño o conformación de un esquema con nuevos fármacos antituberculosos se hace siguiendo las guías provisionales de la OMS para bedaquilina (2013) y delamanida (2014), y es consistente con las nuevas recomendaciones de la OMS producidas en 2016 para TB-DR y las directrices actualizadas para bedaquilina (2017). Las recomendaciones de la OMS del 2016 para la TB-DR modifica la jerarquía de la agrupación de los fármacos utilizada para tratar la TB resistente a la rifampicina (Grupos A a D).

*"El esquema convencional está diseñado **con al menos cinco medicamentos antituberculosos eficaces durante la fase intensiva**, que incluye pirazinamida y cuatro medicamentos antituberculosos núcleo de segunda línea: uno del grupo A, uno del grupo B, y al menos dos del grupo C (recomendación condicional, muy poca certeza en la evidencia). Si no se puede llegar al mínimo de medicamentos antituberculosos eficaces, como se indica anteriormente, entonces pueden agregarse un fármaco del grupo D2 y otros fármacos del grupo D3, para así llegar al total de cinco."<sup>10</sup>*

La definición de "medicamento eficaz para la TB" incluye los resultados de pruebas de PSF y el historial de tratamiento para TB del paciente, incluyendo el historial de contactos. En breve, es necesario usar el criterio clínico para decidir si un medicamento específico puede ser considerado como un medicamento efectivo.

Se considera que un medicamento antituberculoso es efectivo si:

1. El medicamento no se ha usado en un esquema que no logro curar al paciente.
2. La prueba de PSF realizada en la cepa del paciente indica que es susceptible al medicamento.
3. No se conoce resistencia a medicamentos con alta resistencia cruzada. Por ejemplo, resistencia a kanamicina está altamente asociado con la resistencia a amikacina.
4. No se conocen contactos cercanos con resistencia al medicamento.
5. Los patrones de resistencia a los medicamentos demuestran que la resistencia al medicamento es rara en pacientes con antecedentes similares de TB.<sup>11</sup> Esto es particularmente importante para medicamentos para los cuales el PSF no se realiza rutinariamente.

La jerarquía de los pasos para construir el esquema está basada en la evidencia de la efectividad del medicamento contra la TB, sus efectos adversos potenciales, y la probable resistencia de fondo en cepas de TB-MDR.

---

<sup>10</sup> WHO. Treatment guidelines for DR-TB: 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04). 2016. Table 1, p. 10. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>

<sup>11</sup> WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of DR-TB (WHO/HTM/TB/2014.11). 2014. Section 5.7.1. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf)

**Tabla 6 Pasos para crear esquemas de tratamiento para TB MD/XDR**

Pasos	Grupo	Fármacos
<p><b>Paso 1: Evalúe la necesidad de usar bedaquilina o delamanida:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Use Bdq o Dlm en esquemas de cualquier paciente con riesgo de tener resultado desfavorable, como detallamos en la sección 3.1.2, incluyendo pacientes provenientes de áreas de captación que tienen malos resultados de tratamiento de MDR-TB (éxito &lt; 80%) a pesar de existir buenas condiciones programáticas.</li> <li>• En algunos pacientes, Bdq o Dlm pueden agregarse como el sexto medicamento del regimen para maximizar la probabilidad de tener cinco medicamentos eficaces. (alternativamente, Bdq o Dlm pueden contarse como uno de los cinco medicamentos eficaces en el régimen).</li> <li>• Bdq o Dlm son la primera opción en casos de Resistencia confirmada o sospechada a fármacos de segunda línea (por ejemplo. XDR o pre-XDR) o intolerancia o contraindicaciones a otros medicamentos antituberculosos de segunda línea.</li> <li>• Bdq y Dlm pueden usarse en el mismo esquema. Considere usar ambos, Bdq y Dlm para todos los casos de cepas resistentes a FQ. Agregue ambos medicamentos D2 si es necesario para alcanzar cinco medicamentos efectivos en el esquema.</li> <li>• Bdq o Dlm son la primera opción cuando se sustituye otro medicamento por el inyectable.</li> </ul>	D2	Bdq Dlm
<p><b>Paso 2. Use una fluoroquinolona (FQ) de última generación.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si fuera posible, evite Mfx cuando use múltiples medicamentos que prolongan el intervalo QT.</li> <li>• Si solo hay resistencia de bajo nivel a FQ, puede considerar el uso de altas dosis de Mfx (Mfx<sup>h</sup>); en estos casos, este medicamento no debe contarse como efectivo.</li> <li>• Debido a su excelente actividad contra TB MDR y su perfil de efectos secundarios relativamente bueno, todavía puede usar FQ en pacientes cuando la efectividad es incierta, pero no debe contarse como un medicamento efectivo.</li> </ul>	A	Lfx Mfx
<p><b>Paso 3. Agregue un inyectable de segunda línea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Debido a las altas tasas de eventos adversos, los inyectables a menudo no se usan a menos que sean efectivos y se puedan monitorear adecuadamente. Cuando su efectividad es incierta (por ejemplo, PSF susceptible pero usado previamente como parte de un esquema que no curó al paciente) los riesgos y beneficios de la inclusión en el esquema deben discutirse con el paciente.</li> <li>• Si agrega un inyectable de segunda línea, recomendamos una vigilancia cercana de la audición, la función renal y los electrolitos (pare el inyectable si hay pérdida auditiva Grado 1 o toxicidad renal Grado 1). Si no puede hacer monitoreo cercano del paciente, use medicamentos alternativos.</li> <li>• Evite usar inyectables de segunda línea en niños, ancianos y pacientes con VIH.</li> </ul>	B	Am Cm Km

Pasos	Grupo	Fármacos
<p><b>Paso 4. Agregue dos o más medicamentos núcleo de segunda línea.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lzd se considera muy efectivo, pero tiene una alta incidencia de EAs.</li> <li>Si Eto/Pto o Cs/Trd has sido utilizadas en el esquema del paciente anteriormente sin éxito, rara vez se utilizan debido a las altas tasas de EAs. Si se utilizan en tales pacientes, entonces no deben contarse como medicamentos efectivos.</li> </ul>	C	Lzd Cfz Eto / Pto Cs / Trd
<p><b>Paso 5. Considere incluir medicamentos de primera línea.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Generalmente, los medicamentos de primera línea son de utilidad limitada porque han sido usados anteriormente, pero se pueden considerar en algunos casos.</li> <li>En muchos países, la prevalencia de resistencia a Z entre cepas TB-MDR es significativa. En tales situaciones, Z puede agregarse al esquema, pero no contar como uno de los 5 medicamentos efectivos.</li> <li>Si la PSF de un laboratorio confiable demuestra resistencia a Z, considere no agregarlo al esquema. En tales casos, no debe contarse como un medicamento efectivo.</li> <li>Dosis-alta de H nunca debe contarse como un medicamento probablemente efectivo.</li> <li>Evite dosis-alta de H con Lzd debido a la posible toxicidad aditiva de neuropatía.</li> </ul>	D1	Z H <sup>h</sup> E
<p><b>Paso 6. Agregue medicamentos del Grupo D3.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Agregue medicamentos del Grupo 3 hasta que el esquema contenga 5 medicamentos probablemente efectivos.</li> <li>Cuando use carbapenems, recomendamos usar también clavulanato (ácido clavulánico).</li> </ul>	D3	PAS Ipm/Cln Mpm Epm

Los pasos mencionados no hacen uso de los medicamentos estreptomycinina o tioacetazona. Dado el papel poco claro de estreptomycinina o tioacetazona en la mejora de la eficacia de los esquemas de TB MDR y los eventos adversos asociados en estos medicamentos, muchos médicos dejan estas drogas completamente al diseñar esquemas para tratar TB-MDR.

Si no hay otras opciones disponibles, estos medicamentos pueden considerarse para su uso en esquemas para tratar TB-MDR:

- Las cepas TB-MDR son a menudo resistentes a la estreptomycinina y casi siempre hay inyectables alternativos. Use estreptomycinina solamente cuando hay susceptibilidad documentada, cumple con los criterios para medicamento probablemente efectivo, no es posible usar medicamentos inyectables de segunda línea, el paciente no tiene historia de ototoxicidad debido a inyectables y no existe otra opción para alcanzar cinco medicamentos efectivos en el esquema.
- Tioacetazona es un medicamento bacteriostático débil y probablemente tenga un efecto mínimo contra la TB- MDR. Solo debe usarse en pacientes VIH-negativos. No cuenta como un medicamento efectivo probable.

**Tabla 7 Ejemplos de posibles esquemas**

Tipo de paciente	Esquema típico MDR* más fármacos nuevos y fármacos con nuevas aplicaciones	Ejemplos†
El paciente se encuentra muy enfermo, en condición grave o con extenso daño pulmonar pero nunca antes ha recibido tratamiento para TB-MDR ("MDR simple"; resistencia a FSL improbable).	Esquema típico para MDR + Dlm o Bdq	Bdq-Lfx-Km-Pto-Cs-Z Dlm-Lfx-Km-Pto-Cs-Z
Pacientes que provienen de áreas de captación que tienen malos resultados para el tratamiento de TB-MDR a pesar de existir buenas condiciones programáticas (Por ej. centros con antecedentes de extrema resistencia a fármacos de segunda línea).	Esquema típico para MDR + Dlm o Bdq	Bdq-Lfx-Km-Pto-Cs-Z Dlm-Lfx-Km-Pto-Cs-Z
El paciente tiene resistencia a los inyectables según la PSF o tiene (o tiene alto riesgo de tener) ototoxicidad o nefrotoxicidad.	Esquema típico para MDR + Bdq o Dlm en lugar del inyectable  Lzd puede agregarse si es poco probable que Eto/Pto, Cs/Trd o Z sean efectivos o si su efectividad es desconocida.	Bdq-Lfx-Pto-Cs-Z Dlm-Lfx-Pto-Cs-Z Dlm-Lfx-Lzd-Pto-Cs-Z
El paciente tiene resistencia a las FQ según la PSF.	Esquema típico para MDR sin FQ más dos de los siguientes: Bdq/Dlm/Lzd. Puede agregar los tres fármacos si existe otra resistencia además de la resistencia a FQ.  Puede utilizar Mfx en dosis alta en casos de resistencia leve a FQ pero no debe contar como uno de los medicamentos efectivos.	Bdq-Lzd-Km-Pto-Cs-Z Bdq-Lzd-Km-Pto-Cs-Z-Mfx <sup>H</sup> Bdq-Dlm-Km-Pto-Cs-Z Bdq-Dlm-Lzd-Km-Z
TB-XDR documentada  O  Paciente que fracasó al tratamiento con el esquema típico para MDR y que probablemente sea resistente a los inyectables y a las fluoroquinolonas ("probable XDR").	Se cree que cualquiera de los fármacos del Grupo A-C todavía son efectivos y debe agregar tres a cuatro fármacos del Grupo D.  En el caso de fracaso de un esquema MDR, generalmente no puede considerar Eto/Pto, Cs y Z sean probablemente efectivos.  Puede utilizar Mfx en dosis alta en casos de resistencia leve a FQ.	Bdq-Dlm-Lzd-Cfz-Cs-PAS Bdq-Dlm-Lzd-Cfz-Eto-Cs Bdq-Dlm-Lzd-Cfz-Cs-PAS-Mfx <sup>H</sup> Bdq-Dlm-Lzd-Cfz-Eto-Cs-Ipm/Cln-Amx/Clv

\* "El Esquema Típico para MDR" es el esquema para MDR recomendado por la OMS el 2016 WHO y comúnmente está compuesto de por lo menos cinco fármacos antituberculosos efectivos durante la fase intensiva, incluyendo pirazinamida y cuatro fármacos antituberculosos núcleo de segunda línea – uno elegido del grupo A, uno del grupo B y por lo menos, dos del grupo C.

† Los ejemplos no son completos. Siempre consulte los principios de "cómo construir un esquema".

## 4.2 Investigación operativa sobre regímenes estandarizados más cortos usando los nuevos fármacos y los fármacos con aplicaciones nuevas para TB

Algunos programas pueden elegir llevar a cabo investigación operativa usando los esquemas más cortos con los nuevos fármacos y fármacos con nuevas aplicaciones. Los esquemas estandarizados solo deben implementarse bajo condiciones de investigación operativa, con un protocolo de investigación y con aprobación de ética adicional, monitoreo intensificado, análisis y diseminación de los resultados. Un modelo de protocolo de estudio para esquemas de TB-MDR más cortos y modificados utilizando los fármacos nuevos y fármacos con nuevas aplicaciones está disponible en la página web del Global Drug-resistant TB Initiative (GDI) (<http://www.stoptb.org/wg/mdrtb/>) y además puede pedir su asistencia para adaptar el protocolo al contexto local.

Ejemplos de esquemas estandarizados de TB-MDR más cortos con fármacos nuevos y fármacos con nuevas aplicaciones que pueden utilizarse bajo condiciones de investigación operativa incluyen:

- 9 Bdq-Lzd-Mfx-Z
- 9 Bdq-Cfz-Lzd-Lfx-Z
- 9 Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-Z
- 9 Dlm-Cfz-Lzd-Lfx-Z
- 9 Dlm-Cfz-Mfx-Z

Ejemplos de esquemas estandarizados de TB-XDR más cortos con fármacos nuevos o fármacos con nuevas aplicaciones que pueden usarse bajo condiciones de investigación operativa incluyen:

- 9 Bdq-Dlm-Lzd-Cfz

Los esquemas mencionados aquí tienen la ventaja de formar parte de ensayos clínicos planificados de endTB. Los resultados del tratamiento y los eventos adversos deben ser reportados. Resultados positivos (o negativos) de la investigación operativa sobre los esquemas arriba mencionados pueden, eventualmente ser validados por los estudios clínicos de endTB.

## 4.3 Interpretación de resultados fenotípicos y genotípicos de PSF

Fármaco	Observaciones
H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La resistencia a H está clasificada como resistencia de alto-nivel (MIC &gt;2 µg/mL) o de bajo-nivel (MIC 0.2–1 µg/mL).</li> <li>• La mutación en <i>katG</i> confiere resistencia de alto-nivel a H; <i>inhA</i> confiere baja-resistencia a H.</li> <li>• Algunos clínicos usan dosis-alta de H cuando la PSF muestra resistencia de bajo-nivel, pero la evidencia clínica para apoyar esta práctica es muy limitada.</li> </ul>
Z	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La secuenciación en gen <i>pncA</i> puede ser útil para determinar la resistencia a pirazinamida.</li> <li>• La prueba fenotípica de Z puede realizarse en laboratorios calificados.</li> </ul>
FQ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Algunas mutaciones <i>gyrA</i> confieren resistencia de alto-nivel a través de la clase FQ. En estos casos no se debe utilizar una FQ (incluyendo Mfx<sup>H</sup>). Estas mutaciones incluyen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>gyrA</i> D94G (<i>gyrA</i> MUT3C en HAIN)</li> </ul> </li> </ul>

Fármaco	Observaciones
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>gyrA</i> D94N/Y (<i>gyrA</i> MUT3B en HAIN)</li> <li>○ <i>gyrA</i> D94H (<i>gyrA</i> MUT3B en HAIN)</li> </ul> <p>Nota, <i>gyrA</i> D94A es la única mutación D94 asociada con resistencia de bajo-nivel.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las definiciones de resistencia de bajo y alto nivel se basan en consultas recientes con expertos y están sujetas a cambio: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Resistencia de bajo-nivel a FQ se define como resistencia a Ofx en MGIT a 2.0 mg/L o Lfx a 1.0 mg/L o Mfx a 0.25 mg/L, pero susceptible a Mfx de alta dosis a 1.0 mg/L (los valores de corte difieren según los medios de cultivo Lowenstein Jensen [LJ], Middlebrook 7H10 y 7H11). Mfx<sup>H</sup> se puede usar en tales casos, pero no se debe contar como un fármaco efectivo.</li> <li>○ Resistencia de alto-nivel a FQ se define como resistencia a Mfx en MGIT a 1.0 mg/L. Es poco probable que Mfx<sup>H</sup> sea efectiva en tales casos.</li> </ul> </li> </ul>
Inyectable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se cree que la mutación <i>rrs</i> confiere resistencia cruzada a todos los inyectables, incluso resistencia moderada a Cm.</li> <li>• Se cree que la mutación en el promotor <i>eis</i> confiere resistencia de bajo-nivel a Km, Am, y Cm. Algunos clínicos utilizan Am o Cm en presencia de mutación en el promotor <i>eis</i> mientras que otros opinan que el perfil de eventos adversos y la resistencia de bajo-nivel asociada con la mutación de <i>eis</i> no justifican el uso de Am o Cm cuando hay otros fármacos disponibles. En tales casos, Am o Cm no deben contarse como un medicamento efectivo.</li> </ul>
Eto/Pto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mutación <i>inhA</i> confiere resistencia cruzada a H y Eto/Pto; la mutación <i>katG</i> confiere resistencia a H pero no a Eto/Pto. Si la mutación <i>inhA</i> está presente, entonces no se debe usar Eto/Pto. En ausencia de la mutación <i>inhA</i>, de debe tomar en consideración la historia clínica, ya que hay otras mutaciones que confieren resistencia a Eto/Pto (por ejemplo <i>ethA</i>) que no es evaluada en ensayos de sonda lineal (LPA) comercialmente disponibles.</li> <li>• Las pruebas fenotípicas para Eto/Pto se pueden realizar en laboratorios calificados.</li> </ul>
Cs, PAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las pruebas fenotípicas de PAS y Cs/Trd se pueden realizar en laboratorios calificados. Sin embargo, los laboratorios fuera de la red de laboratorios supranacionales están optando cada vez más por no realizar estas pruebas debido a la dificultad para obtener resultados confiables.</li> </ul>
Lzd, Cfz, Bdq, Dlm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las pruebas fenotípicas de estos medicamentos están limitadas a laboratorios supranacionales y generalmente consideradas confiables. Sin embargo, el significado clínico de estos resultados aún no es claro.</li> </ul>

#### 4.4 Cómo elegir entre bedaquilina y delamanida

**Factores que se deben tomar en cuenta al momento de decidir entre bedaquilina y delamanida:**

- Actualmente hay más experiencia con el uso de bedaquilina<sup>12, 13, 14, 15</sup> en el tratamiento de la TB-XDR que la que hay con delamanida.<sup>16</sup>
- El excelente perfil de seguridad de Delamanid fue confirmado en el ensayo clínico de fase III. También hubo conversión de cultivo más rápida en algunos de los análisis, pero no tuvo un efecto significativo en el resultado final del tratamiento. Bedaquilina no ha completado su ensayo clínico de fase III.
- Delamanida presenta menos interacción entre fármacos con TAR y otros fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 como la CYP3A4.
- En teoría, existe resistencia cruzada entre clofazimina y bedaquilina.

#### 4.5 Dosificación de nuevos fármacos y de fármacos con nuevas aplicaciones

**Tabla 8** Dosificación de nuevos fármacos y de fármacos con nuevas aplicaciones en adultos

Fármaco	Dosificación sugerida*	Observaciones
Bdq (tabletas de 100 mg)	400 mg una vez al día durante 2 semanas, luego 200 mg veces por semana.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mínimo 48 horas entre dosis después de las primeras 2 semanas.</li> </ul>
Dlm (tabletas de 50 mg)	100 mg dos veces al día (200 mg dosis total diaria).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 días por semana.</li> </ul>
Lzd (tabletas de 600 mg)	600 mg una vez al día por la duración del tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es preferible 7 días por semana, aunque muchos programas administran el medicamento 6 días por semana.</li> <li>• Esquemas de dosificación alternativos para pacientes con efectos adversos: 600 mg tres veces por semana (LMV), o 300 mg diarios.</li> </ul>
Cfz (capsulas de 50, 100 mg)	200 mg una vez al día por 2 meses, seguido por 100 mg al día por la duración del tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es preferible 7 días por semana, aunque muchos programas administran el medicamento 6 días por semana por conveniencia.</li> </ul>

<sup>12</sup> Guglielmetti L, Jaspard M, Le Du D, Lachatre M, Marigot-Outtandy D, et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2017; 49(3): 1601799.

<sup>13</sup> Ndjeka N, Conradie F, Schnippel K, Hughes J, Bantubani N, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19(8): 979-985.

<sup>14</sup> Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, Conradie F, Danilovits M, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2016; 47(2):564-574.

<sup>15</sup> Udwardia ZF, Ganatra S, Mullerpattan JB. Compassionate use of bedaquiline in highly drug-resistant tuberculosis patients in Mumbai, India. *Eur Respir J* 2017; 49(3).

<sup>16</sup> Hewison C, Ferlazzo G, Avaliani Z, Hayrapetyan A, Jonckheere S, et al. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(10). doi: 10.3201/eid2310.170468.

<p>Imp/Cln** (una ampolla contiene 500 mg de Imp y 500 mg de Cln) y otros carbapenems</p>	<p>Ipm/Cln: 1 g IV dos veces al día (basado en el componente de Ipm): dos ampollas administradas como infusión en 40-60 minutos, dos veces al día (total de cuatro ampollas diarias). Mínimo 10 horas entre infusiones.</p> <p>Mpm: 2 g IV tres veces al día.</p> <p>Epm: 2 g IV una vez al día.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 días por semana durante la hospitalización o al inicio del tratamiento; 6 días por semana durante la fase de tratamiento ambulatorio está permitido.</li> <li>• La primera dosis deberá administrarse siempre en un establecimiento de salud que cuente con un kit anti-shock.</li> <li>• La duración depende del número de fármacos efectivos en el esquema. Se recomienda enfáticamente por lo menos 4 fármacos efectivos después de la conversión de cultivo hasta el final del tratamiento. Algunos pacientes con cepas altamente resistentes podrían requerir Imp/Cln por toda la duración del tratamiento.</li> </ul>
<p>Amx/Clv tabletas de 875/125 o polvo para inyección de 1000/200</p>	<p>Si se dosifica como tratamiento adyuvante con carbapenems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis en base del componente ácido clavulánico, 125 mg por vía oral 60 minutos antes de la infusión IV del carbapenem.</li> <li>• O 200 mg IV 30 minutos antes de la infusión IV del carbapenem.</li> </ul> <p>Si se dosifica como fármaco del Grupo 5 en el esquema sin un carbapenem, dosifíquese en base al componente de amoxicilina (la dosis máxima diaria de amoxicilina es 3000 mg):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Adultos y niños:</b> 80 mg/kg/día de amoxicilina divididas en 2 dosis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amx/Clv debe agregarse cuando se usa un carbapenem.</li> <li>• El carbapenem es el antibiótico betalactámico de elección cuando se indica uno; sin embargo, si no se tuviera disponible un carbapenem, algunos programas podrían optar por el uso de Amx/Clv en su lugar.</li> </ul>

\* Todas las duraciones se refieren a la duración completa del tratamiento para TB-MDR a menos que se indique lo contrario.

\*\* Los pacientes que reciben Imp/Cln requieren acceso a las venas centrales debido a que se les debe administrar inyecciones IV dos veces al día. La opción preferida en estos casos son los sistemas implantables de acceso tales como "Port-a-cath": Si bien no es imprescindible para recibir imipenem, la colocación de un Port-a-cath hace que la inyección de imipenem por el largo plazo sea más conveniente, más higiénica y menos dañina para las venas periféricas que la colocación repetida de las inyecciones de imipenem dos veces al día. La inserción del Port-a-cath es un procedimiento quirúrgico, mínimamente invasivo que toma 30 minutos a 1 hora. Los puntos se retiran entre los días 7-10. Por lo general, la administración de fluidos y fármacos se hace a través de una aguja especial sin núcleo que se inserta por la piel y se cambia una vez por semana, idealmente se retira el sábado por la noche y se reemplaza el lunes por la mañana de manera que el paciente pueda pasar un día sin la aguja (para darse un baño y lavarse el pelo, puesto que el lugar no debería mojarse cuando la aguja esté colocada).

#### 4.6 Duración del tratamiento con bedaquilina y delamanid

Uno de los conceptos erróneos más comunes entre los médicos es que bedaquilina y delamanid solo pueden prescribirse por 24 semanas. En realidad, estos medicamentos deben prescribirse por un mínimo de 24 semanas y pueden extenderse hasta la duración total del tratamiento.

Los pacientes de endTB usualmente han recibido múltiples tratamientos previos y sus PSF muestran extensa resistencia a los fármacos. No es necesario suspender la bedaquilina y delamanida si estos son los únicos medicamentos seguros y efectivos que quedan. Hacerlo trae el riesgo de reversión incluso después de la conversión del cultivo.<sup>17</sup>

Otros estudios han demostrado buena seguridad del uso prolongado de bedaquilina<sup>18</sup> y la farmacovigilancia de endTB hasta 2017 no ha demostrado ninguna preocupación inesperada de seguridad para bedaquilina o delamanida. Por lo tanto, el tratamiento debe extenderse a discreción clínica del médico bajo un monitoreo apropiado.

Las razones comunes para la extensión de bedaquilina o delamanida por más de 24 semanas incluyen:

- Si se detiene Bdq o Dlm quedarían menos de cinco medicamentos efectivos en el régimen.
- Respuesta al tratamiento tardía o lenta. Por ejemplo, el paciente tiene conversión del esputo lenta [tiene baciloscopía o cultivo claramente positivo después del segundo mes], tiene resolución lenta de los síntomas de TB, o tiene daño pulmonar extenso.

Los formularios de consentimiento informado para bedaquilina y delamanida han sido modificados para consentir tratamiento de 24 semanas o más. No hay necesidad de buscar un segundo consentimiento firmado para el uso prolongado de bedaquilina o delamanida. En todos los casos debe discutirse siempre con el paciente el uso prolongado de bedaquilina y delamanida también recomendamos siempre documentar dichas conversaciones en la historia clínica.

#### **4.7 Uso fuera de etiqueta de fármacos nuevos y fármacos con nuevas aplicaciones**

El uso fuera de etiqueta se define como la indicación de uso, forma de dosificación, régimen de dosis, población u otro parámetro de uso no mencionado en el etiquetado aprobado. También puede incluir el uso del medicamento en un grupo de edad, en una dosis o en una forma de administración diferente a la de la aprobación original.

Varios medicamentos contra la TB-MDR, como las fluoroquinolonas, algunos inyectables de segunda línea, clofazimina y linezolid, han sido ‘reutilizados’ para su uso en la TB y se utilizan rutinariamente con sus nuevas aplicaciones.

Como es el caso de muchos medicamentos antituberculosos, su uso fuera de etiqueta es frecuentemente recomendado en las pautas de la OMS. Por ejemplo, la OMS recomienda delamanida para tratar a niños mayores de seis años. Sin embargo, esta práctica actualmente está fuera de etiqueta hasta que la Agencia Medica Europea actualice el registro de delamanida.

Es más, la falta de recomendación de parte de la OMS no es sinónimo con uso de fuera de etiqueta. El uso concomitante de bedaquilina y delamanida juntos, no se considera como uso fuera de etiqueta, ya que ambos medicamentos se usan de acuerdo con sus indicaciones.<sup>19</sup>

---

<sup>17</sup> Sinha A, Tassew Y, Khusainova Z, et al. Effectiveness of TB treatment regimens containing bedaquiline with repurposed drugs for drug-resistant tuberculosis in the Chechen Republic, Russian Federation. Abstract OA-3036. [Online]. 2016 [Cited 2017 May 16]. Available from: [http://www.theunion.org/what-we-do/journals/ijtld/body/UNION\\_Abstract\\_Book\\_2016-Web.pdf](http://www.theunion.org/what-we-do/journals/ijtld/body/UNION_Abstract_Book_2016-Web.pdf).

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

<sup>19</sup> WHO. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2017.20). WHO: Geneva, 2017.

Los médicos deben consultar a expertos cuando traten casos difíciles. Los países a menudo han establecido comités de TB-MDR o "consilia" para este propósito. El Comité Médico Central de endTB está siempre disponible para proporcionar asesoría a cualquier médico, ya sea que trabaje o no en un sitio de endTB.

#### 4.7.1 Niños

**Tabla 9 Tratamiento de niños con fármacos nuevos y fármacos con nuevas aplicaciones<sup>20</sup>**

Fármacos	Experiencia hasta la fecha	Dosificación
Bdq	<p>La inscripción en ensayos clínicos está en curso. También hay experiencia en uso compasivo y programático de Bdq en niños.<sup>21</sup></p> <p>Estudios de farmacocinética de Bdq en niños aún no se han completado. No existen recomendaciones de la OMS.</p>	<p>&gt; 12 años y &gt; 33 kg: 400 mg diariamente por 14 días seguido después por 200 mg tres veces por semana (igual que dosis para adulto)</p> <p>&lt; 12 años o &lt; 33 kg: la dosis correcta es desconocida, pero puede tratar 6 mg/kg por 2 semanas, seguido después por 3 mg/kg.</p>
Dlm	<p>La inscripción en ensayos clínicos está en curso. También hay experiencia en uso compasivo y programático de en niños.</p> <p>La farmacocinética de Dlm en niños mayores (6-17 años) ha sido estudiada por el fabricante. En base a esta información, la OMS recomienda el uso de Dlm en este grupo de edad.<sup>22</sup></p> <p>El estudio de la farmacocinética de Dlm en niños más pequeños está en curso.</p>	<p>&gt; 35 kg: 100 mg dos veces al día (igual que dosis para adulto)</p> <p>20-34 kg: 50 mg dos veces al día</p> <p>&lt; 20 kg: la dosis correcta es desconocida, pero puede tratar 3-4 mg/kg.</p>
Lzd	<p>Existe experiencia con el uso programático de Lzd en niños</p> <p>La farmacocinética de Lzd en niños ha sido estudiada en múltiples estudios clínicos, pero no en niños con TB.</p>	<p>≥ 12 años: 10 mg/kg una vez al día</p> <p>&lt; 12 años: 10 mg/kg dos veces al día</p>

<sup>20</sup> Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, et al. Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. New and repurposed drugs for pediatric multidrug-resistant tuberculosis. practice-based recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(10): 1300-1310.

<sup>21</sup> Achar J, Hewison C, Cavalheiro AP, et al. Off-label use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(10).

<sup>22</sup> WHO. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidelines (WHO/HTM/TB/2016.14). WHO: Geneva, 2016.

Cfz	Existe experiencia con el uso programático de Cfz en niños, tanto en TB como en lepra.  La farmacocinética de Cfz en niños no ha sido estudiada	2-3 mg/kg una vez al día o cada otro día por una dosis máxima de 100 mg (las cápsulas de gelatina no se pueden dividir)
Ipm/Cln	La farmacocinética de imipenem en niños ha sido estudiada (incluso en infantes prematuros).	3 meses a <3 años: 25 mg/kg/dosis 3-12 años: 15 mg/kg/dosis

#### 4.7.2 Embarazo o lactancia

En pacientes con TB-MDR que están embarazadas, el objetivo principal es diseñar un esquema que sea efectivo y que pueda curar a la madre. El mayor riesgo para la madre y el feto proviene de una TB-MDR tratada inadecuadamente. Si bien los fármacos con riesgos teratogénicos identificados pueden no ser opciones primarias, el potencial impacto teratogénico de estos fármacos se debe considerar en perspectiva de los riesgos para la madre/bebe/familia/comunidad de no tratar a la madre con un esquema apropiado.

La siguiente tabla presenta un resumen de la evidencia limitada sobre la seguridad de los fármacos antituberculosos nuevos y fármacos con nuevas aplicaciones en mujeres gestantes y lactantes. También se conoce poco sobre la seguridad de los otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la TB-MDR, pero fármacos como los inyectables y la etionamida generalmente se evitan durante el embarazo.

**Tabla 10 Tratamiento de mujeres gestantes o lactantes con fármacos nuevos o fármacos con nuevas aplicaciones**

Fármaco	Clase de seguridad según US FDA	Observaciones
Bdq	B	Los estudios en animales no han revelado ninguna evidencia de daño al feto ni ningún efecto en la fertilidad de las mujeres; algunos hombres tratados con altas dosis no han logrado descendencia. No hay estudios controlados en el embarazo humano. <sup>23</sup>  Información de farmacocinética de estudios en ratas tratadas con dosis de 1 a 2 veces la dosis clínica en humanos han mostrado concentraciones de bedaquilina de 6 a 12 veces más altas en leche materna que las concentraciones máximas observadas en el plasma materno.
Dlm	Todavía no se le ha asignado una Clase	Se observó toxicidad embrio-fetal en estudios reproductivos en conejos en dosis maternas tóxicas. Evite embarazo; sin embargo, el beneficio en pacientes sin otras opciones pueden superar los riesgos

<sup>23</sup> Jaspard M, Elefant-Amoura E, Melonio I, De Montgolfier I, Veziris N, et al. Bedaquiline and linezolid for extensively drug-resistant tuberculosis in pregnant woman. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(10). doi: 10.3201/eid2310.161398.

	de seguridad de la FDA	Información de farmacocinética en animales ha mostrado excreción de delamanida/metabolitos en la leche materna. En ratas lactantes, la C <sub>max</sub> de delamanida en la leche materna fue 4 veces mayor que la de sangre.
Lzd	C	Estudios en animales no han podido mostrar evidencia de teratogenicidad, pero se ha observado toxicidad embrio-fetal en dosis maternas tóxicas. No se observó transferencia vía placenta de éste fármaco y/o sus metabolitos en ratas. No hay estudios controlados en el embarazo humano.
Cfz	C	No hay estudios sobre el uso de clofazimina en mujeres embarazadas. Pocos casos sobre el uso de clofazimina durante el embarazo han sido reportados en la literatura.  Estudios de toxicidad embrio-fetal se llevaron a cabo en ratas, conejos y ratones. En ratones, la embriotoxicidad y fetotoxicidad inducidas por la clofazimina fueron evidentes.
Ipm/Cln	C	Estudios sobre el desarrollo de toxicidad con imipenem y cilastatina sodio (individualmente o en combinación) en monos, conejos, ratas y ratones, no revelaron evidencia de teratogenicidad. Sin embargo, dosis de 40 mg/kg administrada a monos gestantes via inyección intravenosa en bolo causó toxicidad maternal significativa, incluso muerte y pérdida embrio-fetal.  Se desconoce si imipenem-cilastatina sodio se excreta en la leche humana.

\*A=Seguridad establecida basada en estudios en humanos; B=Presunta seguridad basada en estudios con animales; C=Seguridad incierta, no estudios en humanos y estudios en animales muestran un efecto adverso; D=Inseguro, evidencia de riesgo que puede ser justificable bajo ciertas circunstancias clínicas.

#### 4.7.3 TB Extrapulmonar

**Tabla 11 Tratamiento de TB extrapulmonar con fármacos nuevos y fármacos con nuevas aplicaciones**

Fármaco	Recomendaciones
Bdq	Experiencia muy limitada con Bdq en el tratamiento de la meningitis tuberculosa u osteomielitis tuberculosa. Un paciente con meningitis tuberculosa tenía niveles indetectables de Bdq en el líquido cefalorraquídeo (LCR). <sup>24</sup> El fármaco está unido a proteínas y es probable que tenga una baja penetración en el LCR.
Dlm	Experiencia muy limitada con Dlm en el tratamiento de meningitis tuberculosa u osteomielitis tuberculosa. El fármaco está unido a proteínas y es probable que tenga una baja penetración en el LCR.
Lzd	Excelente penetración de Lzd en huesos y tejidos blandos; comúnmente utilizado en el tratamiento de osteomielitis causada por bacteria gram-positiva.
Cfz	Cfz ha sido utilizada ampliamente para tratar lesiones leprosas en tejidos blandos,

<sup>24</sup> Akkerman OW, Odish OF, Bolhuis MS, et al. Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid and serum in multidrug-resistant tuberculous meningitis. *Clin Inf Dis* 2016; 62(4): 523-4.

	aunque no está claro si esto significa que su penetración de los huesos y tejidos blandos es adecuada.
Ipm/Cln Mpm	Ambos fármacos, Ipm/Cln y Mpm alcanzan concentraciones medibles en líquido cefalorraquídeo (LCR,) pero Mpm es considerado como menos neurotóxico (convulsiones). Ambos fármacos han sido utilizados en el tratamiento de osteomielitis causada por otra bacteria.

## 4.8 Poblaciones especiales

**Tabla 12 Poblaciones especiales**

Situación	Recomendaciones
VIH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La terapia antiretroviral (ART) en pacientes coinfectados TB-MDR y VIH debe iniciarse sin demora.</li> <li>• TAR puede comenzar tan pronto como se tolere el tratamiento TB-MDR— usualmente después de unos cuantos días. El riesgo de desarrollar síndrome inflamatorio de reconstitución inmune puede ser mitigado diseñando un esquema TB-MDR apropiado.</li> <li>• Bedaquilina tiene interacciones importantes con TAR que afectarán la elección de TAR (ver sección 3.3.2).</li> </ul>
Insuficiencia renal crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedaquilina y delamanida no se excretan por vía renal y no requieren ajustar la dosis en casos de insuficiencia renal leve/moderada. No hay información sobre el uso de estos medicamentos en pacientes con insuficiencia renal severa.</li> <li>• No se requiere ajustar la dosis de linezolid en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, los dos metabolitos principales de linezolid se acumulan en pacientes con insuficiencia renal y se desconoce la significancia clínica de esto.</li> <li>• No se requiere ajustar la dosis de clofazimina en pacientes con insuficiencia renal.</li> </ul>
Hepatitis C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En muchos países TB-MDR está fuertemente correlacionada con la infección de hepatitis C.</li> <li>• La hepatitis C activa es un factor de riesgo para fracaso de tratamiento de TB-MDR.</li> <li>• Antirretrovirales de acción directa (AAD) son bien tolerados cuando se administran con el tratamiento TB-MDR.</li> </ul>

## 5 Consentimiento del paciente

### 5.1 Consentimiento del paciente

Luego de proporcionar material educativo al paciente, se deberá obtener el consentimiento de los pacientes que vayan a empezar a tomar los nuevos fármacos antituberculosos. El proceso de consentimiento asegurará que el paciente esté:

- Consciente de que se trata de un fármaco antituberculoso nuevo;
- Comprenda la razón por la que se está proponiendo incluir un nuevo fármaco en su esquema de tratamiento;
- Reconozca los posibles beneficios y los potenciales daños, incluyendo la incertidumbre en torno a los resultados.

En el caso de la bedaquilina, se documentará el consentimiento informado con una firma del paciente. En el caso de la delamanida, se documentará el consentimiento informado con la firma del paciente (o, si los estándares locales lo permiten, el consentimiento podrá ser verbal).

Para pacientes considerados menores de edad o incapacitados según la ley nacional, se requerirá adicionalmente el consentimiento del representante legal.

### 5.2 Ejemplo de guía del medicamento y consentimiento del paciente para el uso clínico de bedaquilina y delamanida.

A continuación, se presentan ejemplos de guía del medicamento y consentimiento para bedaquilina y delamanida. Todos los pacientes deben ser informados de los riesgos y beneficios de los nuevos fármacos antituberculosos antes de iniciar el tratamiento. No deberá ejercerse ningún tipo de coerción para que los pacientes tomen los nuevos fármacos antituberculosos. La información que aparece en los ejemplos líneas abajo deberá proporcionarse al paciente de manera individual. Si el paciente fuera analfabeto, se le deberán leer y explicar todas las partes de la guía del medicamento. Se deberá dar al paciente la oportunidad de hacer preguntas y tomarse el tiempo adecuado antes de tomar una decisión sobre dar su consentimiento o no para el tratamiento con los nuevos fármacos antituberculosos.

## GUÍA DEL MEDICAMENTO Y CONSENTIMIENTO PARA BEDAQUILINA

### ¿Cuál es la información más importante que debería conocer sobre la bedaquilina?

La Bedaquilina es un fármaco utilizado para tratar la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) en los pulmones de personas que tienen opciones limitadas de tratamiento. La TB-MDR es una enfermedad seria que puede dar como resultado la muerte y para la que hay pocas opciones de tratamiento.

Es importante completar todo el curso del tratamiento con bedaquilina y sus otros medicamentos para la TB y no dejar de tomar las dosis. Dejar de tomar algunas dosis puede disminuir la eficacia del tratamiento y aumentar la posibilidad de que no se pueda tratar su enfermedad con bedaquilina u otros medicamentos.

### No se sabe si la bedaquilina es segura en:

- Niños menores de 18 años
- Embarazo
- En formas de TB que no sean drogorresistentes o no estén en los pulmones.
- En pacientes con problemas cardiacos, renales, hepáticos u otros problemas de salud.

### Antes de tomar bedaquilina, diga a su proveedor de salud si:

- Tiene un ritmo cardiaco anormal u otros problemas cardiacos.
- Alguien de su familia tiene o ha tenido un problema cardiaco llamado síndrome del QT largo congénito.
- Tiene problemas hepáticos, renales u otras condiciones médicas, incluyendo infección por VIH.
- Está embarazada o planea salir embarazada. No se sabe si la bedaquilina dañará al feto.
- Está lactando o planea dar de lactar. No se sabe si la bedaquilina pasa a la leche materna. Usted y su proveedor de salud deberán decidir si tomará bedaquilina o si dará de lactar.
- Está tomando cualquier medicamento, vitaminas y complementos herbales con receta o sin receta.

### ¿Cómo debo tomar la bedaquilina?

- La bedaquilina debe tomarse siempre con otros medicamentos para tratar la TB. Su proveedor de salud decidirá qué otros medicamentos deberá tomar con bedaquilina.
- Tome siempre la bedaquilina con alimentos ligeros (no ricos en grasas).
- Tome las tabletas enteras con agua.

Tome la bedaquilina por lo menos por 24 semanas (6 meses). Es posible que su médico le indique tomar bedaquilina por más de 6 meses; antes de hacerlo, su médico conversara con usted al respecto.

- **Semana 1 y semana 2:** Tome 400 mg (4 tabletas) una vez al día, 7 días a la semana.
- **Semana 3 y semana 24 [o fin de la duración indicada]:** Tome 200 mg (2 tabletas) tres veces por semana. Por ejemplo, podrá tomar bedaquilina el lunes, el miércoles y el viernes de cada semana.
- Tendrá que tomar sus otros medicamentos para la TB por más de 24 semanas, y por lo menos por 20 meses en total (por lo general el medicamento inyectable se da hasta por 8 meses).

- Se le dará su tratamiento bajo el modo de tratamiento directamente observado (DOT), con un enfoque centrado en el paciente, lo que significa que un proveedor de atención de salud lo acompañará durante el tratamiento.
- No deje de tomar ninguna dosis de bedaquilina. Si deja de tomar una dosis, o no completa el total de bedaquilina indicada, su tratamiento podría no funcionar bien y luego podría ser más difícil tratar su TB.
- Si por alguna razón deja de tomar una dosis, informe a la persona que esté a cargo de su tratamiento enseguida y esa persona le dirá qué hacer.

#### **¿Qué debo evitar mientras esté tomando bedaquilina?**

- No debería tomar alcohol mientras esté tomando bedaquilina.

#### **¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de la bedaquilina?**

- Cambios serios en el ritmo cardiaco. Avise a su proveedor de atención de salud de inmediato si siente un cambio en los latidos de su corazón (latidos rápidos o irregulares), o si se desmaya. Periódicamente monitorearán su corazón con una máquina que verificará que su ritmo cardiaco sea normal.
- Problemas hepáticos (hepatotoxicidad). La toxicidad del hígado puede presentarse de muchas formas. Avise a su doctor si tiene síntomas como náuseas o vómitos, dolor de estómago, fiebre, debilidad, comezón, cansancio inusual, pérdida de apetito, heces de color claro, orina oscura, piel amarillenta o color amarillento de la parte blanca de sus ojos.
- Otros efectos secundarios de la bedaquilina incluyen náuseas, dolor en las articulaciones, dolor de cabeza, resultados de pruebas de laboratorio anormales asociados con daño al páncreas, tos con sangre, dolor de pecho, pérdida de apetito y/o sarpullido.

Es posible que también pueda causar algunos problemas que no conocemos. Sin embargo, se le hará un seguimiento muy de cerca para observar cualquier efecto no deseado o cualquier problema. Es posible que también se le den otros medicamentos para disminuir los síntomas de los efectos o reacciones secundarios.

Siempre dígame a su proveedor de salud si tiene algún efecto secundario o cualquier otro problema.

En algunos casos, debido a los efectos secundarios, podrían suspenderse la bedaquilina u otros medicamentos.

#### **¿Qué pruebas de monitoreo necesito mientras esté tomando bedaquilina?**

- Necesitará las mismas pruebas de monitoreo que necesitan todos los pacientes que están en tratamiento para la TB-MDR. Además, necesitará monitoreo de su corazón, algunas pruebas de sangre extras para ver cómo va su hígado y sus electrolitos. Hable con su proveedor de atención de salud sobre el cronograma de todas sus pruebas de control y sus visitas de rutina al médico.

#### **Información general sobre los riesgos versus los beneficios de tomar bedaquilina**

- **RIESGO:** Es posible que tenga mayor riesgo de tener ciertos efectos secundarios de los que tendría de otro modo debido al medicamento. Es posible que un efecto secundario pueda ser grave e incluso que dé como resultado la muerte.

- **BENEFICIO:** Tiene una mayor posibilidad de curarse de tuberculosis de la que tendría si no tomara el medicamento. Posiblemente también mejore mucho más rápido de lo que lo haría si sólo tomara los medicamentos estándar para el tratamiento de la TB resistente. Además, es menos probable que los medicamentos que está tomando desarrollen resistencia si está tomando bedaquilina.

### Confidencialidad y difusión de información

- Puesto que la bedaquilina es un nuevo medicamento con el cual tenemos limitada experiencia estamos recolectando información sobre los pacientes que la están tomando.
- La información que recolectamos sobre usted se mantendrá de manera confidencial y nadie, excepto por el personal clínico, podrá ver su información médica.
- Cualquier información recolectada para ayudarnos a utilizar mejor el medicamento en pacientes se desvinculará de su nombre (se presentará de manera anónima) antes de compartirla o analizarla.

### Derecho a negarse o retirarse

- Usted no tiene que estar de acuerdo con tomar bedaquilina si no desea hacerlo, y negarse a aceptar el medicamento como parte de su esquema de tratamiento no afectará su tratamiento en este centro de salud de ninguna manera. Usted seguirá contando con los mismos beneficios que de todas maneras le brinda este centro de salud.
- Si está de acuerdo con tomar bedaquilina, podrá igual en cualquier momento después de haber empezado decir que ya no desea seguir tomándola, sin perder ninguno de sus derechos como paciente aquí. Su tratamiento en este centro de salud no se verá afectado de ninguna manera.

### Persona de contacto

Si tuviera alguna pregunta, puede ponerse en contacto con cualquiera de las siguientes personas:

Nombre\_\_\_\_\_. Cargo\_\_\_\_\_. Teléfono\_\_\_\_\_

Nombre\_\_\_\_\_. Cargo\_\_\_\_\_. Teléfono\_\_\_\_\_

Nombre\_\_\_\_\_. Cargo\_\_\_\_\_. Teléfono\_\_\_\_\_

**Nombre del médico responsable:** \_\_\_\_\_

**Nombre del centro de salud/hospital/institución** \_\_\_\_\_

## CONSENTIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO

### Declaración del paciente:

He leído, o se me ha leído, la Guía del Medicamento proporcionada. He tenido la oportunidad de hacer preguntas sobre ella y se me ha respondido todas las preguntas que he hecho, a mi satisfacción. Doy mi consentimiento para recibir bedaquilina para tratar la enfermedad de tuberculosis drogorresistente que estoy sufriendo.

Nombre del paciente en letra de imprenta: \_\_\_\_\_

Firma del paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ (día/mes/año)

*Si fuera analfabeto(a) debe firmar un testigo alfabetizado. (Si fuera posible, esta persona deberá ser seleccionada por el participante y no deberá tener conexión con los proveedores de salud). Los pacientes analfabetos deberán incluir su huella digital.*

### Declaración del testigo:

He sido testigo de la lectura precisa del formulario de consentimiento para el posible receptor de bedaquilina, y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado su consentimiento libremente.

Nombre del testigo en letra de imprenta: \_\_\_\_\_

Y huella digital del paciente

Firma del testigo: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ (día/mes/año)



### Declaración de la persona que recibe el consentimiento:

Confirmando que se dio al participante la oportunidad de hacer preguntas sobre el tratamiento, y que todas las preguntas que hizo el participante fueron respondidas correctamente y en la mejor de mis capacidades. Confirmando que no se ha coaccionado a la persona para dar su consentimiento y que el consentimiento fue dado de manera libre y voluntaria.

### Se ha proporcionado una copia de este consentimiento informado al participante.

Nombre de la persona que recibe el consentimiento en letra de imprenta: \_\_\_\_\_

Firma de la persona que recibe el consentimiento: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ (día/mes/año)

## GUÍA DEL MEDICAMENTO Y CONSENTIMIENTO PARA DELAMANIDA

### ¿Cuál es la información más importante que debería conocer sobre la delamanida?

Delamanida es un fármaco utilizado para tratar la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) en los pulmones de personas que tienen opciones limitadas de tratamiento. La TB-MDR es una enfermedad seria que puede dar como resultado la muerte y para la que hay pocas opciones de tratamiento.

Es importante completar todo el curso del tratamiento con delamanida y sus otros medicamentos para la TB y no dejar de tomar las dosis. Dejar de tomar algunas dosis puede disminuir la eficacia del tratamiento y aumentar la posibilidad de que no se pueda tratar su enfermedad de TB con delamanida u otros medicamentos.

### No se sabe si la delamanida es segura en:

- Niños menores de 6 años
- Embarazo
- En formas de TB que no sean drogorresistentes o no estén en los pulmones.
- En pacientes con problemas cardíacos, renales, hepáticos u otros problemas de salud.

### Antes de tomar delamanida, diga a su proveedor de salud si:

- Ha tenido un ritmo cardíaco anormal u otros problemas cardíacos.
- Alguien de su familia tiene o ha tenido un problema cardíaco llamado síndrome del QT largo congénito.
- Tiene problemas hepáticos o renales u otras condiciones médicas, incluyendo infección por VIH.
- Está embarazada o planea salir embarazada. No se sabe si la delamanida dañará al feto.
- Está lactando o planea dar de lactar. No se sabe si la delamanida pasa a la leche materna. Usted y su proveedor de salud deberán decidir si tomará delamanida o si dará de lactar.
- Está tomando cualquier medicamento, vitaminas y complementos herbales con receta o sin receta.

### ¿Cómo debo tomar la delamanida?

- La delamanida debe tomarse siempre con otros medicamentos para tratar la TB. Su proveedor de salud decidirá qué otros medicamentos deberá tomar con delamanida.
- Tome siempre delamanida con alimentos ligeros (no ricos en grasas).
- Tome las tabletas enteras con agua.
- Tome delamanida por lo menos durante 24 semanas (6 meses) a menos que su médico lo indique de otra manera.
  - **Tome 100 mg (2 tabletas) temprano por la mañana y de nuevo 100 mg (2 tabletas) por la noche, todos los días de la semana (incluyendo los fines de semana).**
- Tendrá que tomar sus otros medicamentos para la TB por más de 24 semanas, y por lo menos por 20 meses en total (por lo general el medicamento inyectable se da hasta por 8 meses).

- Se le dará su tratamiento bajo el modo de tratamiento directamente observado (DOT), con un enfoque centrado en el paciente, lo que significa que un proveedor de atención de salud lo acompañará durante el tratamiento.
- No deje de tomar ninguna dosis de delamanida. Si deja de tomar una dosis, o no completa el total del tratamiento indicado, su tratamiento podría no funcionar bien y luego podría ser más difícil tratar su TB.
- Si por alguna razón deja de tomar una dosis, informe a la persona que esté a cargo de su tratamiento enseguida y esa persona le dirá qué hacer.

#### **¿Qué debo evitar mientras esté tomando delamanida?**

- No debería tomar alcohol mientras esté tomando delamanida.

#### **¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de la delamanida?**

- Cambios serios en el ritmo cardiaco. Avise a su proveedor de atención de salud de inmediato si siente un cambio en los latidos de su corazón (latidos rápidos o irregulares), o si se desmaya. Periódicamente monitorearán su corazón con una máquina que verificará que su ritmo cardiaco sea normal.
- Otros efectos secundarios de delamanida incluyen náuseas, vómitos y mareos. Otras reacciones adversas al medicamento importantes son ansiedad, parestesia y temblor. Avise a su médico sobre síntomas tales como náuseas o vómitos, ansiedad, comezón, o temblor.

Es posible que también pueda causar algunos problemas que no conocemos. Sin embargo, se le hará un seguimiento muy de cerca para observar cualquier efecto no deseado o cualquier problema. Es posible que también se le den otros medicamentos para disminuir los síntomas de los efectos o reacciones secundarios.

Siempre dígame a su proveedor de salud si tiene algún efecto secundario o cualquier otro problema.

En algunos casos, debido a los efectos secundarios, podrían suspenderse delamanida u otros medicamentos.

#### **¿Qué pruebas de monitoreo necesito mientras esté tomando delamanida?**

- Necesitará las mismas pruebas de monitoreo que necesitan todos los pacientes que están en tratamiento para la TB-MDR. Además, necesitará monitoreo de su corazón, algunas pruebas de sangre extras para ver cómo va su hígado y sus electrolitos. Hable con su proveedor de atención de salud sobre el cronograma de todas sus pruebas de control y sus visitas de rutina al médico.

#### **Información general sobre los riesgos versus los beneficios de tomar delamanida**

- **RIESGO:** Es posible que tenga mayor riesgo de tener ciertos efectos secundarios de los que tendría de otro modo debido al medicamento. Es posible que un efecto secundario pueda ser grave e incluso que dé como resultado la muerte.
- **BENEFICIO:** Tiene una mayor posibilidad de curarse de tuberculosis de la que tendría si no tomara el medicamento. Posiblemente también mejore mucho más rápido de lo que lo haría si sólo tomara los medicamentos estándar para el tratamiento de la TB resistente. Además, es menos probable que los medicamentos que está tomando desarrollen resistencia si está tomando delamanida.

### Confidencialidad y difusión de información

- Puesto que delamanida es un nuevo medicamento con el cual tenemos limitada experiencia estamos recolectando información sobre los pacientes que la están tomando.
- La información que recolectamos sobre usted se mantendrá de manera confidencial y nadie, excepto por el personal clínico, podrá ver su información médica.
- Cualquier información recolectada para ayudarnos a utilizar mejor el medicamento en pacientes se desvinculará de su nombre (se presentará de manera anónima) antes de compartirla o analizarla.

### Derecho a negarse o retirarse

- Usted no tiene que estar de acuerdo con tomar delamanida si no desea hacerlo, y negarse a aceptar el medicamento como parte de su esquema de tratamiento no afectará su tratamiento en este centro de salud de ninguna manera. Usted seguirá contando con los mismos beneficios que de todas maneras le brinda este centro de salud.
- Si está de acuerdo con tomar delamanida, podrá igual en cualquier momento después de haber empezado decir que ya no desea seguir tomándola, sin perder ninguno de sus derechos como paciente aquí. Su tratamiento en este centro de salud no se verá afectado de ninguna manera.

### Persona de contacto

Si tuviera alguna pregunta, puede ponerse en contacto con cualquiera de las siguientes personas:

Nombre \_\_\_\_\_ . Cargo \_\_\_\_\_ . Teléfono \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ . Cargo \_\_\_\_\_ . Teléfono \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ . Cargo \_\_\_\_\_ . Teléfono \_\_\_\_\_

**Nombre del médico responsable:** \_\_\_\_\_

**Nombre del centro de salud/hospital/institución** \_\_\_\_\_

## CONSENTIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO

### Declaración del paciente:

He leído, o se me ha leído, la Guía del Medicamento proporcionada. He tenido la oportunidad de hacer preguntas sobre ella y se me ha respondido todas las preguntas que he hecho, a mi satisfacción. Doy mi consentimiento para recibir delamanida para tratar la enfermedad de tuberculosis drogorresistente que estoy sufriendo.

Nombre del paciente en letra de imprenta: \_\_\_\_\_

Firma del paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ (Día/mes/año)

*Si fuera analfabeto(a) debe firmar un testigo alfabetizado. (Si fuera posible, esta persona deberá ser seleccionada por el participante y no deberá tener conexión con los proveedores de salud). Los pacientes analfabetos deberán incluir su huella digital.*

### Declaración del testigo:

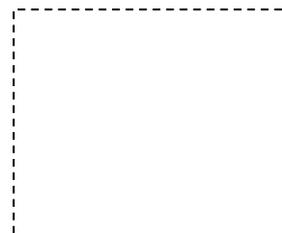
He sido testigo de la lectura precisa del formulario de consentimiento para el posible receptor de delamanida, y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado su consentimiento libremente.

Nombre del testigo en letra de imprenta: \_\_\_\_\_

Y huella digital del paciente

Firma del testigo: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ (Día/mes/año)



### Declaración de la persona que recibe el formulario de consentimiento:

Confirmando que se dio al participante la oportunidad de hacer preguntas sobre el tratamiento, y que todas las preguntas que hizo el participante fueron respondidas correctamente y en la mejor de mis capacidades. Confirmando que no se ha coaccionado a la persona para dar su consentimiento y que el consentimiento fue dado de manera libre y voluntaria.

### Se ha proporcionado una copia de este consentimiento informado al participante.

Nombre de la persona que recibe el consentimiento en letra de imprenta: \_\_\_\_\_

Firma de la persona que recibe el consentimiento: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ (día/mes/año)

## 6 Cronograma de monitoreo

### 6.1 Cronograma de monitoreo para el seguimiento del paciente

El paciente debe recibir un seguimiento adecuado al inicio, durante y después del tratamiento, incluyendo evaluación clínica, pruebas bacteriológicas y de laboratorio como se describe en la siguiente tabla. La visita inicial se refiere al inicio del tratamiento con nuevos fármacos antituberculosos: esto puede ocurrir en cualquier momento durante el curso de tratamiento de TB drogorresistente. El cronograma de monitoreo debe aplicarse a pacientes que reciban cualquier esquema de tratamiento que contenga nuevos fármacos antituberculosos, independientemente de la composición del esquema.

Observaciones adicionales:

- El seguimiento de pruebas de laboratorio y de ECG debe continuar a intervalos mensuales durante toda la duración del tratamiento con bedaquilina y/o delamanida (por ejemplo, durante más de 6 meses en caso de prolongación del tratamiento más allá de las 24 semanas)
- Es aconsejable hacer monitoreo más frecuente en ciertas categorías específicas de pacientes, incluyendo personas mayores, pacientes infectados con VIH, afectados por hepatitis relacionada con virus de hepatitis B (VHB) o virus de hepatitis C (VHC), diabetes mellitus, pacientes con insuficiencia hepática o renal moderada o severa, o que están recibiendo combinaciones de fármacos (por ejemplo, bedaquilina y delamanida).
- En caso de alteraciones de electrolitos o anormalidades en ECG, se debe realizar monitoreo más frecuente como se describe en el capítulo sobre el manejo clínico de los eventos adversos de interés (Sección 7.3.7).
- En casos específicos, por ejemplo, en pacientes con hipoalbuminemia (<30 g/L) basal Grado 2 o más severa, o en pacientes con prolongación de intervalo QT, la dosificación de albúmina más frecuente (por ejemplo, mensualmente) puede estar indicada durante tratamiento con delamanida, como está descrito en la Sección 7.3.3.
- Si el cultivo de esputo es positivo en el Mes 4 de tratamiento, se debe enviar las muestras respiratorias basales y del Mes 4 a un Laboratorio de Referencia Supranacional para realizar PSF integrales de primera y segunda línea (si es posible).

**Tabla 13 Cronograma de monitoreo**

	Examen inicial	Semana 2	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mientras recibe inyectable	Hasta el final del tratamiento	Final del tratamiento	Post-tratamiento mes 6
<b>Evaluación clínica</b>												
Signos vitales	X		X	X	X	X	X	X	Mensualmente			
Nivel de rendimiento	X			X							X	
Breve examen de neuropatía periférica	X		X	X	X	X	X	X	Mensualmente		X	X
Audiometría (Mientras se use inyectable)	X		X	X	X	X	X	X	Mensualmente		X	
Examen de agudeza visual y daltonismo	X		X	X	X	X	X	X	Mensualmente		X	X
Consulta sobre resultados											X	X
Evaluación y seguimiento de eventos adversos <sup>25</sup> (Sección 6)	X	X	X	X	X	X	X	X	En cada visita programada / no programada		X	X
Peso	X	X	X	X	X	X	X	X	Mensualmente		X	
<b>Pruebas bacteriológicas</b>												
Frotis	X		X	X	X	X	X	X	Mensualmente		X	X
Cultivo	X		X	X	X	X	X	X	Mensualmente		X	X
Xpert MTB/RIF	X											
GenoType MTBDRsl de Hain (algunos centros)	X			Si el frotis o cultivo dio positivo								
PSF de primera línea mediante cultivo	X			Si el frotis o cultivo dio positivo								
PSF de segunda línea mediante cultivo (algunos centros)	X			Si el frotis o cultivo dio positivo								
<b>Pruebas de laboratorio</b>												
ECG (Mientras se use Bdq o Dlm)	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X

<sup>25</sup> Remitirse a la sección 6

	Examen inicial	Semana 2	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mientras recibe inyectable	Hasta el final del tratamiento	Final del tratamiento	Post-tratamiento mes 6
Hemograma completo (Mientras se use Lzd)	X	X	X	X	X	X	X	X	Mensualmente		X	
Creatinina (Mientras se use inyectable)	X		X	X	X	X	X	X	Mensualmente		X	
Potasio (Mientras se use inyectable)	X		X	X	X	X	X	X	Mensualmente			
Pruebas de función hepática (AST, ALT) (Mientras se use Bdq o DIm)	X		X	X	X	X	X	X				
TSH (Mientras se use Eto o PAS)					X			X	Cada 6 meses			
Antígeno Hepatitis B	X											
Anticuerpos Hepatitis C	X											
HbA1c (repetir cada 3 meses si estuviera elevado)	X											
Prueba de embarazo	X											
Estado serológico respecto al VIH	X											
CD4 (repetir cada 6 meses si VIH+)	X											
Carga viral VIH (repetir cada 6 meses si VIH+)	X											
Radiografía de tórax	X							X			X	

\*inyectable=kanamicina, amikacina o capreomicina

## 7 Seguridad de los fármacos

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

Se aplica la Farmacovigilancia para garantizar la detección oportuna y la adecuada transmisión de la información sobre la seguridad de los fármacos especialmente aquella relacionada con los eventos adversos.

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

Se monitorea y evalúa clínicamente a todos los pacientes, independientemente del tratamiento asignado, en busca de EA (incluyendo anomalías de laboratorio) en todas las visitas durante el tratamiento (ver cronograma de monitoreo en sección 6). El tamizaje sistemático de síntomas y su respectiva derivación en caso de un potencial EA es parte obligatoria de las visitas programadas y no programadas. Asimismo, se deberá evaluar de manera sistemática la evolución y resultado de los EA previamente registrados.

Las pruebas de laboratorio de anomalías hematológicas y bioquímicas y ECG para el monitoreo del intervalo QT se realizan en visitas específicas durante el tratamiento (ver cronograma de monitoreo en sección 6) **y más frecuentemente según sea necesario.**

La recolección de los datos de seguridad comienza con la administración del primer tratamiento para la TB-MDR dentro del marco del programa endTB. Se hará seguimiento a cada EA hasta su resolución o estabilización<sup>26</sup>.

La recolección de datos de seguridad dentro del marco de endTB está limitada a los siguientes elementos:

- **EA de importancia clínica, incluyendo:**
  - **Evento adverso serio (EAS):** Cualquier ocurrencia médica desfavorable que, en cualquier dosis:
    - Cause la muerte.
    - Requiera hospitalización o la prolongación de la hospitalización.
    - Conduzca a una discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
    - Sea potencialmente fatal. Potencialmente fatal en este contexto se refiere a una reacción en la que el paciente estuvo en riesgo de muerte al momento de dicha reacción y no se refiere a una reacción que hipotéticamente podría haber causado la muerte si su severidad hubiera sido mayor.
    - Constituya una anomalía congénita o un defecto de nacimiento.
    - Sea, de otro modo, médicamente significativa. Se debe aplicar el juicio médico o científico para decidir si se deben considerar otras situaciones como reacciones serias, tales como eventos médicos importantes que podrían no ser de inmediato potencialmente fatales o conducir a una muerte u hospitalización, pero podrían poner en riesgo la vida del paciente o requerir alguna intervención a fin de evitar uno de los resultados enumerados anteriormente. Transmisión sospechada de algún agente infeccioso (ej.

---

<sup>26</sup> Resolución, regreso al estado anterior al tratamiento; estabilización, no se espera mayor deterioro ni mejora.

Patogénico o no patogénico) por vía del medicamento es siempre considerado un EAS.

- **EA de interés**, definidos como todos los EA, independientemente de su seriedad, severidad, o relación causal con el tratamiento para la TB-MDR, y que pertenecen a las siguientes condiciones médicas:
  - Neuropatía periférica
  - Mielosupresión (anemia, trombocitopenia, neutropenia)
  - Intervalo QT prolongado
  - Trastorno del nervio óptico (neuritis óptica)
  - Hepatitis
  - Pérdida de audición
  - Daño renal agudo
  - Hipocalemia
  - Hipotiroidismo
- **Eventos adversos que conlleven a la discontinuación del tratamiento o a un cambio en la dosis del fármaco**, definidos como todos los EA que, independientemente de su seriedad, severidad o relación causal con el tratamiento para la TB-MDR, conducen a la discontinuación del tratamiento para la TB-MDR, incluyendo la interrupción permanente o temporal del tratamiento, o cambios en la(s) dosis o esquema farmacológico, según el criterio del médico.
- **Eventos adversos que son considerados de otro modo clínicamente significativos**, definidos como todos los EA que, independientemente de su seriedad, severidad o relación causal con el tratamiento para la TB-MDR, no pertenecen a alguna de las categorías mencionadas líneas arriba, pero son considerados por el médico tratante como eventos de importancia clínica.
- **Embarazo** debe evitarse durante el tratamiento para la TB-MDR y se recomienda el empleo de métodos anticonceptivos efectivos. Si, a pesar de todas las precauciones, una participante quedara embarazada, dicha paciente será derivada como corresponde para recibir el tratamiento estándar para la TB-MDR aplicado a nivel local para mujeres embarazadas. Se deberá hacer un seguimiento de todos los embarazos (incluyendo las parejas de los participantes masculinos) hasta que se conozca su resultado. Recién nacidos expuestos durante el embarazo deben ser seguidos hasta que cumplan los 12 meses de edad.
- **Errores en la medicación**, definidos como errores involuntarios en la prescripción, entrega y administración de un medicamento, que pudieran causar daño al paciente (por ejemplo, la prescripción de un medicamento equivocado, sobredosis) deben manejarse según cada caso. Se deberá considerar la hospitalización según corresponda.

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

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

El registro y la notificación de eventos adversos debe darse de la siguiente manera:

- **Transmisión inmediata** (dentro de 24 horas de conocerse la situación) de los Eventos Adversos Serios (según la definición de la sección 7.1), embarazos expuestos a fármacos y errores en la medicación (con o sin EA/EAS asociados) a la unidad de farmacovigilancia

([PVunit.GVA@geneva.msf.org](mailto:PVunit.GVA@geneva.msf.org)) según registro en el *Formulario de Reporte de EAS* o de *Embarazos*.

- **Registro de rutina** de todos los EA (no serios) en los *Formularios de reporte de EA/registro de EA*

Luego de su registro, todos los EAS y EA deberán ser **clasificados según su grado de severidad** de acuerdo a la Escala de Severidad proporcionada (grados 1-4<sup>27</sup>). Se deberá considerar la definición general de severidad clínica para aquellos EA que no están descritos en la Escala de Severidad.

**Tabla 14 Definición general de severidad**

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

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

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

**Tabla 15 Definición de categorías de causalidad**

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

<sup>27</sup> La escala incluye todos los términos del sistema de clasificación de la División de Microbiología y Enfermedades Infecciosas (DMID) del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) y una selección de términos relevantes de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) u otras escalas.

Categoría de causalidad	Descripción
	relacionado al(a los) fármaco(s) hasta que sea factible hacer una evaluación adecuada (por ejemplo, durante el seguimiento).
<b>No relacionado</b>	No existe posibilidad razonable de que el EA esté relacionado con el(los) fármaco(s). Esto implica que existe una causa alternativa plausible para el EA que explica mejor la ocurrencia del EA o que confunde altamente la relación causal entre el(los) fármaco(s) y el EA.

Una guía dedicada a farmacovigilancia para endTB presenta en detalle todos los procesos relacionados con la farmacovigilancia y describe la manera en que deben completarse los Formularios de Reporte de EAS/Embarazo. Asimismo, brinda detalles adicionales sobre la evaluación de la severidad y la causalidad. El plan sobre Gestión de Datos explica en detalle el proceso de registro de la información clínica (EA no serios, valores de laboratorio) en la base de datos sobre la práctica clínica. **En caso de preguntas relacionadas a asignación de grados de severidad, por favor refiérase a “Escala de Grados de Severidad- Preguntas Frecuentes”.**

### 7.3 Manejo clínico de eventos adversos de interés

#### 7.3.1 Neuropatía periférica

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

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

- La neuropatía periférica es un efecto secundario común en el tratamiento de la TB-MDR causado por toxicidad farmacológica a los nervios del sistema nervioso periférico.
- Todos los pacientes que reciben isoniazida deben recibir también 50 mg de piridoxina cada día; todos los pacientes que reciben Cs/Trd deben recibir 50 mg de piridoxina diariamente por cada 250 mg de Cs/Trd.
- La neuropatía periférica es extremadamente común en pacientes que reciben linezolid. En un estudio clínico de linezolid, 55% de los pacientes experimentó neuropatía periférica clínicamente significativa.
- Biopsia por punción en piel, estudios sobre la condición nerviosa u otras pruebas especializadas son los estándares de oro pero no son necesarias para el diagnóstico.
- De acuerdo a la Guía Breve de Descarte de Neuropatía Periférica (BPNS, por sus siglas en inglés) de la ACTG, se puede diagnosticar a un paciente con neuropatía periférica si éste reporta los síntomas típicos (insensibilidad, hormigueo, ardor, dolor) además de reducción en el sentido de la vibración de los dedos gordos del pie o disminución en los reflejos de los tendones del tobillo.
- Al evaluar los síntomas del paciente mediante la BPNS (Ver Paso 1 de la descripción de la BPNS), evaluar si sus síntomas son sugestivos de dolor neuropático. Aunque es difícil de definir y varía para cada individuo, el dolor de naturaleza neuropático es a menudo descrito como “ardor”, “eléctrico”, “hormigueo” y “punzante”. Puede variar de dolor constante a dolor punzante intermitente. Como se describe, el dolor está muy a menudo presente sin estimulación asociada, pero puede ser exacerbado por estímulos
- Luego del diagnóstico de neuropatía periférica, se deberá utilizar el cuestionario subjetivo sobre neuropatía sensorial del BPNS (Ver el Paso 1 de la descripción del BPNS) para la clasificación de grado de severidad (Tabla 16).

**Tabla 16 Manejo clínico de la neuropatía periférica según el grado de severidad**

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

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

**Estrategia de manejo sugerida:**

- Muchos pacientes experimentan mejora cuando se suspenden los fármacos causantes del efecto adverso, especialmente si los síntomas son leves.
- La neuropatía asociada a la linezolid es común después de su uso prolongado y, por lo general, es extremadamente dolorosa e irreversible. Por esta razón, se debe interrumpir inmediatamente la linezolid cuando aparezcan los síntomas de neuropatía y no se deberá reiniciar el tratamiento con dicho fármaco (grado 2 o mayor). Se deberá considerar otros fármacos antituberculosos para reforzar el esquema.
- En pacientes coinfectados con VIH, evitar el uso de d4T o ddi en combinación con cicloserina/terizidona o linezolid debido a que existe un mayor riesgo de sufrir neuropatía periférica.
- Alivio de síntomas:

- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos o el paracetamol podrían ayudar a aliviar los síntomas.
- Antidepresivos tricíclicos se han utilizado con éxito. Comenzar con amitriptilina 25 mg a la hora de irse a dormir. La dosis podrá escalarse a un máximo de 150 mg al día para síntomas refractarios. Si es posible, la administración conjunta de amitriptilina y Lzd se debe evitar debido al riesgo potencial de síndrome de serotonina.
- Carbamazepina podría ser efectiva para el alivio del dolor y otros síntomas de la neuropatía periférica. La carbamazepina es un fuerte inductor de CYP3A4 y no debería utilizarse conjuntamente con bedaquilina o delamanida.

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

### Paso 1. Clasificar los síntomas subjetivos

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

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

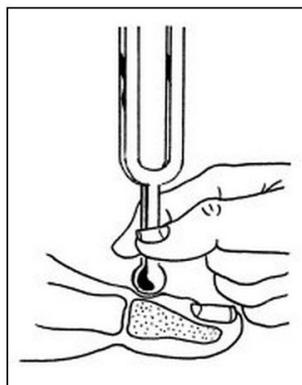
Síntomas	L	R
a. Dolor localizado, dolor persistente o ardor en pies, piernas		
b. "Alfileres y agujas" en pies, piernas		
c. Insensibilidad (falta de sensación) en pies, piernas		

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

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

### Paso 2. Evaluar percepción de vibración

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



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

### Paso 3. Evaluar los reflejos tendinosos profundos

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

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

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

### 7.3.2 Mielosupresión (anemia, trombocitopenia o neutropenia)

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

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

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

**Tabla 17 Manejo clínico de mielosupresión según el grado de severidad**

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

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente mortal
		<p>inmediatamente.            En caso de anemia Grado 2 considerar eritropoyetina.            Retomar con una dosis reducida una vez que la toxicidad haya bajado a Grado 1.</p>		

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

**Estrategia de manejo sugerida:**

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

***Eritropoyetina (EPO)***

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

*Contraindicaciones*

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

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

*Presentación*

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

*Dosis*

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

### 7.3.3 Intervalo QT prolongado

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

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

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

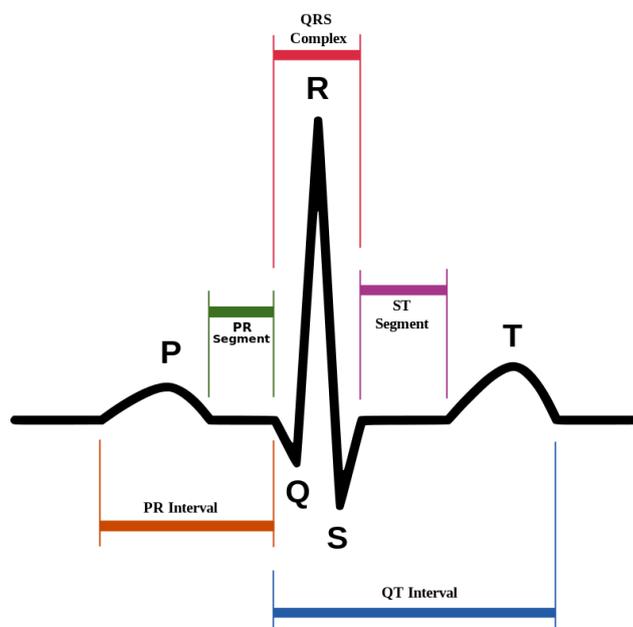
$$QTcF = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Donde:

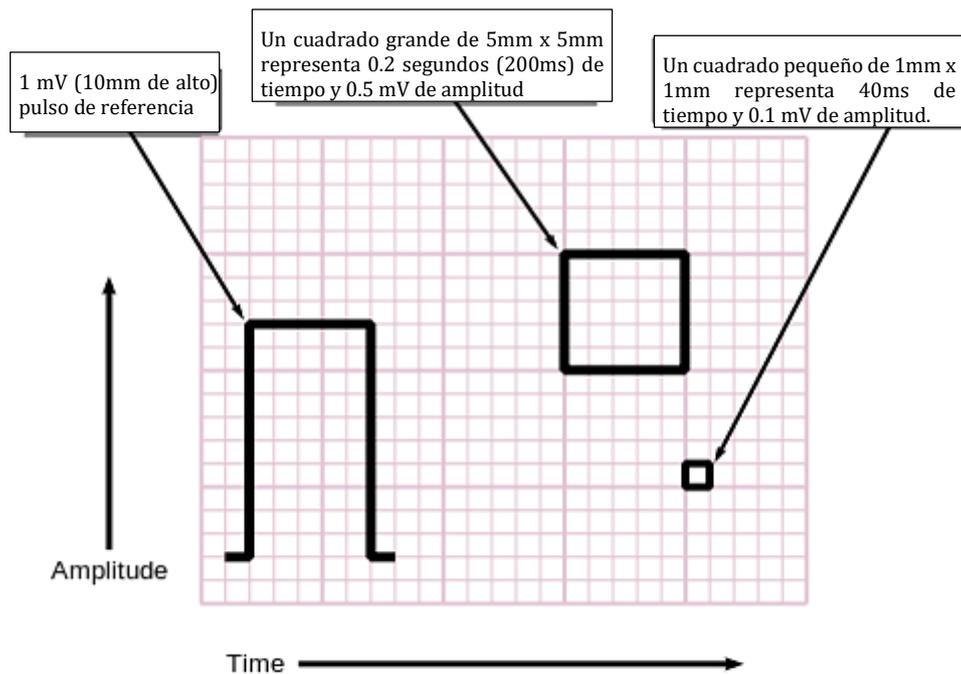
QTcF = el intervalo QT corregido

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

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



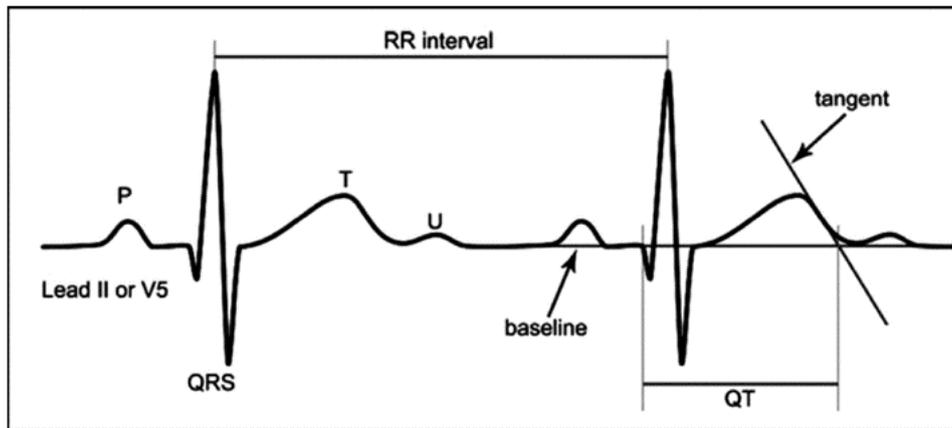
- El electrocardiograma debe calibrarse a fin de garantizar que se apliquen los siguientes voltajes y velocidades:



### Procedimiento para medir los intervalos RR y QT

- 1) Obtener un ECG de 12 derivaciones
  - a. Asegurarse que el ECG de 12 derivaciones sea realizado en un paciente relajado para evitar artefactos. Use los electrodos correctos y limpie la piel del paciente si fuera necesario.
  - b. Asegurarse que la velocidad de barrido este programado a 25mm/sec. Esto permitirá una calibración estándar y la medición del intervalo QT.
- 2) Medir manualmente el intervalo RR y QT (Figura 1 ilustra los intervalos):
  - a. El intervalo QT debe ser medido manualmente, preferentemente usando una de las derivaciones de las extremidades que mejor muestre el final de la onda T en el ECG de 12 derivaciones.
    - i) Usualmente DII o V5 son los que mejor muestran el final de la onda T. Trate de medir el intervalo QT primero en estas derivaciones.
    - ii) Si el final de la onda T no son bien observados en DII o V5, entonces el médico debe usar su mejor juicio para evaluar cual derivación mejor grafica el final de la onda T.
  - b. El intervalo QT debe medirse desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T.
    - i) Si el ritmo es irregular (ej. Fibrilación Auricular), el intervalo QT debe ser promediado de 3 a 5 latidos. Calcule el QTcF para cada uno de los 3 a 5 latidos y luego calcule el promedio del QTcF de los latidos arrítmicos.
    - ii) La onda U, posiblemente debido a una repolarización tardía de las células del medio del miocardio, debe ser incluido en la medida sólo si son lo suficientemente grande para que aparenten que se están fusionando con la onda T. La figura de abajo ilustra como determinar el inicio de la onda Q y el final de la onda T al dibujar una línea de base y una línea tangencial sobre la parte posterior de la onda T.
    - iii) Cada 1mm (pequeño) cuadrado horizontal corresponde a **0.04 segundos (40 ms)**, con líneas más gruesas que conforman cuadrados más grandes que incluyen cinco cuadrados pequeños estos corresponden a intervalos de **0.20 segundos (200 ms)**. Cuente los cuadrados que conforman el intervalo QT y luego multiplique el número de cuadrados por 40 ms. Si el inicio de la onda Q o el final de la onda T caen en el medio

de un cuadrado, estímelo a su  $\frac{1}{4}$  de cuadrado más cercano.



- 3) Corrección del intervalo QT para la frecuencia cardíaca:
  - a. Por motivos de estandarización estaremos usando la fórmula Fridericia para corregirlo en relación al latido cardíaco. La fórmula Fridericia es la que mejor desempeño muestra en comparación a otros métodos de corrección ante frecuencias cardíacas extremas.
  - b. El QTcF también puede ser determinado usando una calculadora y usando la fórmula en sección 6.3.3; sin embargo, es recomendado para los médicos usar otros métodos debido a que tienen un menor margen de error.
  - c. Incluso, más simple y más rápido que el nomograma son varias aplicaciones disponibles en teléfonos móviles (por ejemplo, Android, iPhone) diseñadas para calcular el intervalo QTcF con un mínimo esfuerzo, por ejemplo, el calculador de intervalo QTc para teléfonos Android (Google Play). Estas aplicaciones requieren que el usuario ingrese el intervalo QT y el intervalo RR, luego de lo cual el intervalo QTc se calculará de acuerdo con varias fórmulas. Deberá seleccionar las unidades correctas (por ejemplo, mm o mseg), así como la fórmula correcta.
  - d. Compare el valor de medida corregido con el producido por la máquina de ECG (siempre y cuando la máquina de ECG tenga la función de automáticamente calcular el intervalo QTc). Si hay una diferencia mayor a 20 ms repetir la medida manual. La medida manual sirve como “prueba de oro”.
- 4) Registre el intervalo RR, frecuencia cardíaca y el intervalo QTcF en la historia clínica del paciente:
  - a. El intervalo RR es medido en segundos.
  - b. Registre la frecuencia cardíaca de la máquina de ECG (si lo produce automáticamente) o determínelo midiendo el intervalo RR y dividiéndolo entre 60. ( $FC = 60/\text{Intervalo RR en segundos}$ ).
  - c. Registre el intervalo QTcF mediante el método expuesto en líneas inferiores.

### Como utilizar el Nomograma del QTcF

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

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

**Tabla 18 Manejo clínico del intervalo QT prolongado según el grado de severidad**

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

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente mortal
	grado 1 o menos. Reponer electrolitos según corresponda.	haya retornado a grado 1 o menos. Reponer electrolitos según corresponda.	electrolitos según corresponda.	según corresponda.

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

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

### Verificación y reemplazo de electrolitos séricos

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

### Estrategia de manejo sugerida:

1. Interrumpir los fármacos prolongadores de QT inmediatamente. Por lo general, la terapia TAR no se detiene a menos que el paciente se encuentre severamente inestable.
2. Hospitalizar y considerar monitoreo cardiológico continuo para Grado 3. La hospitalización debe darse en un sitio donde el personal médico sepa manejar una arritmia de tipo Torsades de Pointes.
3. Verificar niveles de electrolitos y manejar como se describió anteriormente.
4. Verificar TSH y tratar el hipotiroidismo encontrado.
5. Una vez estabilizado (intervalo QTcF por debajo de 450 y electrolitos a nivel normal), se podrá agregar nuevamente los fármacos antituberculosos críticos que prolongan el QT:
  - Si el paciente está recibiendo medicamentos no antituberculosos que están prolongando el intervalo QT, considerar suspenderlos. If the patient is on any non-TB drugs that are prolong the QT interval consider suspending them
  - Si el paciente recibía moxifloxacina, considerar utilizar levofloxacina en su lugar.
  - Si el paciente recibía clofazimina, considerar suspenderlo de manera permanente si no es decisivo para el esquema.
  - Si el paciente recibe bedaquilina y se considera imprescindible para el esquema, considerar agregar nuevamente el fármaco en el esquema del paciente a la vez que se suspenda todos los otros fármacos que prolongan el QT (con excepción de los ART, que normalmente no se deben suspender en el manejo de la prolongación de QT).

- Si el paciente recibe delamanida y se considera imprescindible para el esquema, considerar agregar nuevamente el fármaco en el esquema del paciente a la vez que se suspenda todos los otros fármacos que prolongan el QT (con excepción de los ART, que normalmente no se deben suspender en el manejo de la prolongación de QT).

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

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

**Otras causas posibles: ddL.**

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

**Tabla 19 Manejo clínico del trastorno de nervio óptico según el grado de severidad**

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente mortal
Trastorno de nervio óptico	Asintomático; solo observaciones clínicas o diagnósticas	Visión limitante en el ojo afectado (20/40 [6/12] o mejor)	Visión limitante en el ojo afectado (peor que 20/40 [6/12] aunque mejor que 20/200 [6/60])	Ceguera (20/200 [6/60] o peor) en el ojo afectado
Acción	Interrumpir Lzd inmediatamente si existe sospecha de neuritis óptica. No se debe retomar.	Interrumpir Lzd inmediatamente si existe sospecha de neuritis óptica. No se debe retomar.	Interrumpir Lzd inmediatamente si existe sospecha de neuritis óptica. No se debe retomar.	Interrumpir Lzd inmediatamente si existe sospecha de neuritis óptica. No se debe retomar.

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

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

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

### 7.3.5 Elevación de enzimas hepáticas (hepatotoxicidad)

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

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

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

**Tabla 20 Manejo clínico de elevación de enzimas hepáticas según el grado de severidad**

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

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

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

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

### 7.3.6 Pérdida de audición

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

**Otras causas posibles: ninguna.**

- La pérdida de audición es un trastorno caracterizado por la pérdida total o parcial de la habilidad para detectar o entender sonidos, como resultado de un daño en las estructuras del oído.
- Los agentes inyectables pueden causar daños en el aparato de audición del oído interno, incluyendo la cóclea, el vestíbulo, los canales semicirculares y el VIII nervio craneal. Los síntomas incluyen la pérdida de la audición y tinnitus, así como también síntomas vestibulares como falta de equilibrio y problemas de visión.
- La pérdida de audición se observa comúnmente en pacientes que reciben grandes dosis acumuladas de inyectables. La capreomicina puede ser ligeramente menos ototóxica que los aminoglucósidos.
- La pérdida de audición y la disfunción vestibular por lo general son condiciones que no revierten con la discontinuación de la terapia.
- Existe cierto grado de pérdida de audición en la mayoría de pacientes que reciben inyectables, pero la pérdida de alta frecuencia podría no afectar de manera significativa la calidad de vida del paciente.
- Algunos pacientes pueden escoger tolerar la pérdida significativa de audición para lograr una mayor probabilidad de curación. Esto debe conversarse entre el paciente y un médico bien entrenado en el manejo de la TB-MDR. La continuación del tratamiento con inyectable en esta situación casi siempre conlleva a la pérdida permanente de audición y algunas veces a la sordera completa.
- Los pacientes con exposición previa a los aminoglucósidos podrían ya tener cierto grado de pérdida de audición. Estos pacientes se encuentran en el riesgo más alto de sufrir mayor toxicidad. En el caso de estos pacientes, una audiometría podría ayudar a guiar la terapia a fin de evitar mayor daño.
- El uso concomitante de furosemida, particularmente en presencia de insuficiencia renal, podría exacerbar los efectos ototóxicos de los inyectables.

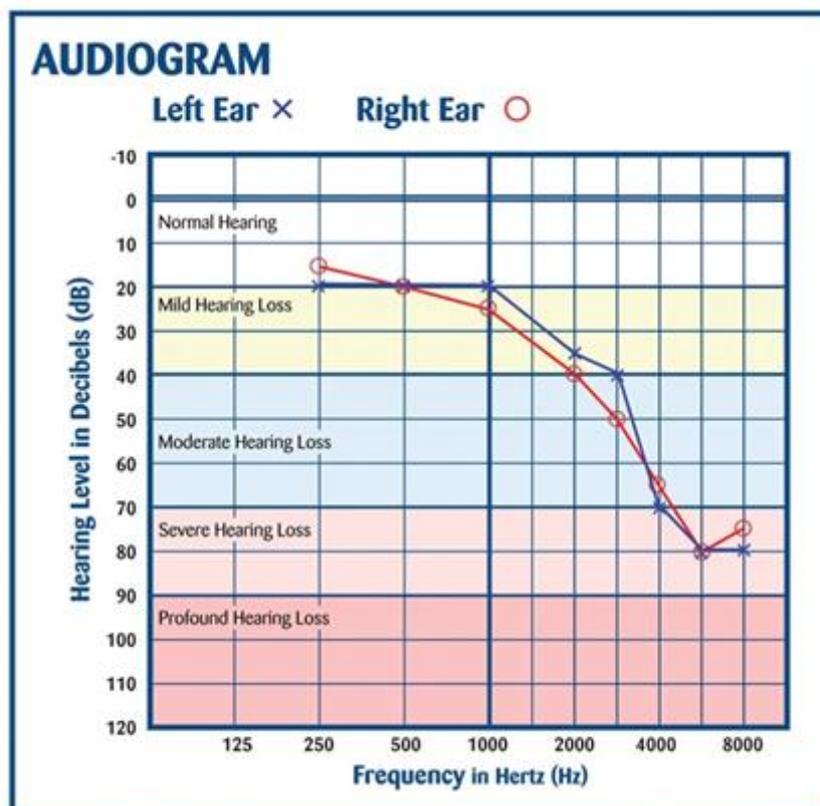
**Tabla 21 Manejo clínico de la pérdida de audición según el grado de severidad**

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente mortal
Pérdida de audición	Adultos registrados en un programa de monitoreo (en audiogramas de 1, 2, 4, 3, 6 y 8 kHz): desviación de umbral de 15 - 25 dB promediados en 2 pruebas de frecuencias contiguas en por lo menos un oído o cambio subjetivo en ausencia de una desviación de umbral de Grado 1. Población pediátrica (en audiograma de 1, 2, 4, 3, 6 y 8 kHz): desviación de umbral de >20 dB a 8 kHz en por lo menos un oído.	Adultos registrados en un programa de monitoreo (en audiogramas de 1, 2, 4, 3, 6 y 8 kHz): desviación de umbral de >25 dB promediados en 2 pruebas de frecuencias contiguas en por lo menos un oído. Adultos no registrados en programa de monitoreo: pérdida de audición con audífono, sin indicación de intervención; limitación de AIVD. Población pediátrica (en audiograma de 1, 2, 3, 4, 6 y 8 kHz): desviación de umbral >20 dB a 4 kHz y más en por lo menos un oído.	Adultos registrados en un programa de monitoreo (con audiogramas de 1, 2, 4, 3, 6 y 8 kHz): desviación de umbral de >25 dB promediados en 3 pruebas de frecuencias contiguas en por lo menos un oído; se indica intervención terapéutica. Adultos no registrados en programa de monitoreo: pérdida de audición con audífono o con indicación de intervención; limitación de AIVD de autocuidado. Población pediátrica (en audiograma de 1, 2, 3, 4, 6 y 8kHz): pérdida de audición suficiente para indicar intervención terapéutica, incluyendo audífonos: Desviación de umbral de >20 dB a 3 kHz y más en por lo menos un oído; se indica servicios adicionales relacionados de habla-lenguaje.	Adultos: pérdida de audición bilateral profunda (Umbral >80 dB HL a 2 kHz y más); audición no útil Población pediátrica: indicación audiológica de implante coclear y servicios relacionados de habla-lenguaje adicionales.
Acción	Considerar disminuir la frecuencia del inyectable (por ejemplo administrar L, M, V).  Considere reemplazar inyectables por fármacos antituberculosos no ototóxicos.	Considere reemplazar inyectables por fármacos antituberculosos TB no ototóxicos.  Disminuya la frecuencia del inyectable (por ejemplo L, M, V) si el uso del inyectable es esencial .	Reemplace el inyectable por fármacos antituberculosos no ototóxicos.  Disminuya la frecuencia del inyectable (por ejemplo L, M, V) si el uso del inyectable es esencial.	En casos de pérdida auditiva completa, algunos médicos continuarán con el inyectable ya que la pérdida auditiva es irreversible.  Considere la posibilidad de suspender el inyectable si todavía se puede preservar parte de la audición, o si está causando otros síntomas reversibles, como tinnitus o alteraciones vestibulares.

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

### Estrategia de manejo sugerida:

- Realizar una evaluación mensual de la pérdida de audición y equilibrio. La audiometría es útil para la detección temprana de la pérdida de audición de frecuencias altas de la que el paciente puede no estar al tanto.
- Si el paciente está sufriendo pérdida auditiva, debe parar el inyectable y remplazarlo con un fármaco no-ototóxico. Si no hay otro fármaco no-ototóxico disponible o efectivo, considerar reducir la frecuencia de la dosis del inyectable a dos o tres veces por semana. Aun cuando no hay fármacos no-ototóxicos disponibles, puede considerar suspender el inyectable basado en el deseo del paciente de mantener su audición.
- Si surge vértigo moderado a severo, tinnitus (zumbido en los oídos) o alteraciones vestibulares, con o sin pérdida de audición significativa, considerar disminuir la frecuencia del agente inyectable o interrumpirlo.



Fuente: Auditory Neuroscience: Making sense of Sound. Acceso en junio de 2013, [http://auditoryneuroscience.com/acoustics/clinical\\_audiograms](http://auditoryneuroscience.com/acoustics/clinical_audiograms)

### Notas sobre los audiogramas:

- Este audiograma representa una pérdida de audición de alta frecuencia, lo que constituye normalmente el primer signo de toxicidad auditiva debido al uso de inyectables.
- El paciente con este audiograma podría seguir escuchando conversaciones. Las frecuencias alrededor de 2,000 Hz son las más importantes para entender las conversaciones; el paciente tiene solamente pérdida de audición moderada en esta área.
- Por lo general, los pacientes no notan la pérdida de audición por encima de 4,000 Hz.

- Un audiograma que demuestre una pérdida de audición tal como se ilustra más arriba es un buen ejemplo de una situación donde se indica suspender (o sustituir) el fármaco antituberculoso; esto puede evitar una mayor pérdida de audición.

### 7.3.7 Insuficiencia renal aguda

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

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

- La insuficiencia renal aguda se caracteriza por la pérdida aguda de la función renal y tradicionalmente se clasifica en base a causas pre-renales (bajo flujo sanguíneo al riñón), renales (daño renal) y post-renal (obstrucción ureteral o de la salida de la vejiga).
- Los agentes inyectables (aminoglucósidos y capreomicina) son la causa más común de insuficiencia renal aguda en pacientes con TB-MDR. La capreomicina podría ser menos nefrotóxica que los aminoglucósidos.
- La nefrotoxicidad por agentes inyectables es, por lo general, asintomática en estadios iniciales y se podrá diagnosticar solamente con un monitoreo de laboratorio de rutina. La insuficiencia renal terminal se puede presentar con oliguria/anuria o signos de sobrecarga de volumen incluyendo edema y dificultad para respirar. Los cambios en el estado mental debido a uremia o anomalías electrolíticas son síntomas tardíos.
- Otras causas comunes de insuficiencia renal aguda:
  - Las etiologías pre-renales incluyen hipovolemia debido a deshidratación por vómitos o diarrea como efecto secundario de la terapia antituberculosa. El choque hipotensivo en pacientes con enfermedad crítica puede también causar fisiología pre-renal.
  - Las etiologías intrínsecas al riñón incluyen necrosis tubular aguda debido a aminoglucósidos y capreomicina o nefritis intersticial aguda por el consumo de otros antibióticos como las betalactamasas y sulfas.
- TDF puede causar daño renal con los rasgos característicos del síndrome de Fanconi: Hipofosfatemia, hipouricemia, proteinuria, glucosuria normoglucémica y, en algunos casos, insuficiencia renal aguda.
  - Incluso sin el uso concurrente de tenofovir, los pacientes infectados con VIH tienen un mayor riesgo de sufrir toxicidad renal secundaria a aminoglucósidos y capreomicina. Se recomienda realizar monitoreo frecuente de creatinina y electrolitos.
  - Evitar TDF en pacientes que reciben aminoglucósidos o capreomicina. Si el TDF es absolutamente necesario, se deberá monitorear frecuentemente la creatinina sérica y los electrolitos (semanalmente al comienzo del tratamiento).

**Tabla 22 Manejo clínico de insuficiencia renal aguda según el grado de severidad**

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente mortal
Insuficiencia renal aguda	Aumento en el nivel de creatinina de >0.3 mg/dL; creatinina 1.5 - 2.0 x por encima del nivel basal	Creatinina 2 - 3 x por encima del nivel basal	Creatinina >3 x basal o >4.0 mg/dL; requiere hospitalización	Consecuencias potencialmente mortales; requiere diálisis
Acción	Considerar interrumpir el inyectable hasta que la creatinina haya regresado a su nivel basal. Considerar retomar el inyectable a una menor frecuencia (por ej. L, M, V).	Interrumpir inyectable hasta que la creatinina haya regresado a su nivel basal. Considerar retomar el inyectable a una menor frecuencia (por ej. L, M, V) o sustituir con un fármaco no-nefrotóxico. .	Interrumpir inyectables hasta que la creatinina haya regresado a su nivel basal. Considerar retomar el inyectable a una menor frecuencia (por ej. L, M, V) o sustituir con un fármaco no-nefrotóxico. .	Interrumpir inyectables hasta que la creatinina haya regresado a su nivel basal. Considerar retomar el inyectable a una menor frecuencia (por ej. L, M, V) o sustituir con un fármaco no-nefrotóxico. .

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

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

1. Monitorear la creatinina sérica y los electrolitos frecuentemente en pacientes que reciben inyectables. Los pacientes con enfermedad renal preexistente, diabetes o VIH se encuentran en mayor riesgo de sufrir nefrotoxicidad por uso de agente inyectable y deben ser monitoreados con mayor frecuencia. Ver Sección 8.3.
  - a. Cualquier aumento en los valores de creatinina sérica por encima de los límites normales se deben considerar como insuficiencia renal aguda.
  - b. Si el valor de creatinina sérica duplica su valor inicial, incluso estando dentro de los límites normales, debe considerarse como un empeoramiento para una insuficiencia renal aguda y debe monitorearse con cuidado.
2. Repetir electrolitos si fuera necesario.
  - a. La nefrotoxicidad por inyectables podría estar asociada a pérdida de electrolitos inducida por inyectables. Por ejemplo, es posible ver niveles elevados de creatinina e hipocalcemia/hipomagnesemia severa al mismo tiempo.
  - b. La etiología de este fenómeno no está claramente establecida, pero podría ocurrir más frecuentemente en pacientes coinfectados con VIH.
3. Descontinuar el fármaco sospechoso (por lo general el inyectable). Si la insuficiencia renal aguda es severa, interrumpa todos los fármacos.
  - a. La nefrotoxicidad debido a agentes inyectables es, con frecuencia, reversible después de que se interrumpe el inyectable, pero puede generarse daño permanente si no se detecta tempranamente.
  - b. Si la insuficiencia renal aguda es severa o se resuelve lentamente, se deberá ajustar la dosis de otros fármacos que se excretan a través del riñón.
4. Considerar otras etiologías contribuidoras (pre-renal, renal intrínseca y post-renal).

5. Hacer un seguimiento cercano de creatinina sérica y electrolitos hasta que la creatinina haya retornado a su nivel basal o se haya estabilizado.
6. Considerar reintroducir el inyectable con un cronograma de dosis intermitente (dos o tres veces por semana) si el fármaco es esencial en el esquema.
  - a. Considerar utilizar capreomicina si previamente se utilizó un aminoglucósido como inyectable en el esquema.
  - b. Considerar una dosificación estricta del inyectable basada en el peso si el peso del paciente es menos de 50 kg.
  - c. Suspender el inyectable permanentemente si la nefrotoxicidad recurre a pesar de la dosificación intermitente y agregar fármacos antituberculosos adicionales para reforzar el esquema.

### 7.3.8 Hipocalemia

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

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

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

- El uso de 5 a 10 mg VO al día de amiloride o 25 mg VO al día de espironolactona podrían disminuir la pérdida de potasio y magnesio debido a los inyectables y podrían ayudar en casos severos que son refractarios a la terapia de reemplazo.

**Tabla 23 Manejo clínico de la hipocalcemia según el grado de severidad**

Grado de severidad*	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Severo	Grado 4 Potencialmente mortal
Hipocalcemia	3.4 - 3.0 mmol/L	2.9 - 2.5 mmol/L	2.4 - 2.0 mmol/L o terapia de reemplazo intensiva o requiere hospitalización	< 2.0 mmol/L o potasio anormal <i>con</i> paresia, íleo o arritmia potencialmente fatal
Acción	Continuar con inyectable. Iniciar terapia de reemplazo de potasio vía oral. Verificar niveles séricos de magnesio y reponer si fuera necesario.	Continuar con inyectable. Iniciar terapia agresiva de reemplazo de potasio vía oral. Reponer magnesio según corresponda.	Considerar interrumpir el inyectable temporalmente. Comenzar terapia de reemplazo de potasio IV además de la oral. Reponer magnesio y otros electrolitos según corresponda.	Interrumpir inyectable temporalmente. Comenzar terapia de reemplazo de potasio IV además de la oral. Reponer magnesio y otros electrolitos según corresponda.

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

**Tabla 24 Manejo clínico de la hipomagnesemia según el grado de severidad**

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

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

**Estrategia de manejo sugerida:**

1. Monitorear niveles séricos de potasio, magnesio y calcio frecuentemente en pacientes con vómitos/diarrea y pacientes que reciben inyectables.
2. Buscar signos de deshidratación en pacientes con vómitos y diarrea. Comenzar terapia de rehidratación oral o intravenosa inmediatamente hasta que el volumen sea normal.
3. Reponer potasio y magnesio.
  - a. La hipocalcemia podría ser refractaria si la hipomagnesemia concurrente no se corrige.

- b. Si no se puede verificar el nivel sérico de magnesio, comenzar terapia de reemplazo oral empírica en todos los casos de hipocalcemia con gluconato de magnesio 1000 mg dos veces al día.
4. En todos los pacientes con alteraciones de electrolitos séricos (Grado 1-4) realizar electrocardiograma lo antes posible y luego semanalmente hasta que el nivel de potasio y otros electrolitos regresen al rango normal.
5. Los fármacos que prolongan el intervalo QT se deberán discontinuar en pacientes con evidencia de prolongación del intervalo QT.
6. Las anomalías de electrolitos son reversibles cuando se discontinúa el agente inyectable. Aún después de suspender el inyectable, podrían pasar semanas o meses hasta que desaparezca el síndrome, por lo que la terapia de reemplazo de electrolitos debería continuar por varios meses luego de terminada la fase inyectable del tratamiento para TB-MDR.

**Tabla 25 Terapia de reemplazo de potasio**

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

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

**Tabla 26 Terapia de reemplazo de magnesio**

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

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

### 7.3.9 Hipotiroidismo

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

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

- Etionamida (o protionamida) y PAS tienen un efecto tóxico directo en la tiroides que interfiere con la síntesis de la hormona tiroidea. La incidencia exacta de hipotiroidismo se desconoce, pero es probablemente más común de lo que se cree tradicionalmente.
- Los pacientes podrían desarrollar síntomas tan pronto como unas semanas luego de la exposición a los medicamentos ofensores.
- Los síntomas de hipotiroidismo incluyen cansancio, somnolencia, intolerancia al frío, piel seca, cabello grueso y estreñimiento, así como depresión y problemas de concentración. Durante el examen, se podría encontrar bocio y retraso en reflejos tendinosos profundos.
- En hipotiroidismo primario, el diagnóstico confirmatorio es a través de un nivel sérico de TSH mayor a 10.0 mU/L, lo que indica supresión de la producción de la hormona tiroidea en la glándula tiroidea. No se necesitan otras pruebas tiroideas (por ejemplo, T<sub>4</sub> libre, T<sub>3</sub>) para el diagnóstico o el monitoreo del tratamiento.
- En pacientes coinfectados con VIH, existe cierta evidencia de que el hipotiroidismo pudiera estar asociado con algunos ARV, particularmente estavudina (d4T).
- El hipotiroidismo puede causar prolongación del intervalo QT. Realizar un ECG cuando se encuentre hipotiroidismo y si se encuentra prolongación del intervalo QT o una arritmia derivar para hospitalización y un manejo adecuado.

**Tabla 27 Manejo clínico del hipotiroidismo según el grado de severidad**

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

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

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

1. En pacientes con hipotiroidismo, la mayoría de adultos requerirá 100 a 150 mcg de levotiroxina al día.
  - a. Los adultos jóvenes sanos podrían comenzar con 75 a 100 mcg al día.
  - b. Los pacientes mayores deberían comenzar el tratamiento con 50 mcg al día.

- c. Los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa deberán comenzar con 25 mcg al día.
- 2. Los niños depuran la tiroxina más rápido que los adultos, por lo tanto, las dosis de reemplazo diarias podrían ser mayores.
  - a. Niños (4-15 años): 4 mcg/kg/día (la dosis máxima es 200 mcg).
  - b. Niños pequeños (1-3 años): 10-15 mcg/kg/día (la dosis máxima es 200 mcg).
- 3. Monitorear la TSH cada mes o cada dos meses y aumentar la dosis 25 a 50 mcg hasta que la TSH se encuentre dentro del rango normal. Ajustar la dosis más lentamente en pacientes adultos mayores y pacientes con condiciones cardíacas.
- 4. El hipotiroidismo se revierte luego de la discontinuación de etionamida/protionamida o PAS. Como consecuencia, podría detenerse el tratamiento de reemplazo de hormona tiroidea varios meses después de terminado el tratamiento para la TB-MDR.

## 7.4 Eventos adversos frecuentes

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

**Tabla 28 Lista de eventos adversos más frecuentes**

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

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

Evento adverso	Definición	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
	'anafilaxia' del estadio más grave se caracteriza por una reacción inflamatoria aguda que conlleva a la liberación de histamina y sustancias similares a la histamina desde los mastocitos, lo que causa una respuesta inmune de hipersensibilidad. Clínicamente, se presenta con problemas para respirar, mareo, hipotensión, cianosis y pérdida de la conciencia y podría conducir a la muerte.				
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>					
Artralgia (dolor articular)	Trastorno caracterizado por una sensación de marcada incomodidad en una articulación.	Dolor leve que no interfiere con la función.	Dolor moderado, analgésicos y/o dolor que interfiere con la función pero no con AVD	Dolor severo; dolor y/o analgésicos que interfieren con AVD	Dolor incapacitante
Artritis	Trastorno caracterizado por inflamación que involucra una articulación.	Dolor leve con inflamación, eritema o hinchazón de la articulación, pero que no interfiere con la función.	Dolor moderado con inflamación, eritema o hinchazón de la articulación; interfiere con la función, pero no con AVD.	Dolor severo con inflamación, eritema o hinchazón de la articulación e interfiere con ADV.	Destrucción de articulación permanente y/o incapacitante.
Mialgia	Trastorno caracterizado por una incomodidad marcada causada por un músculo o grupo de músculos.	Mialgia sin limitación de la actividad.	Sensibilidad muscular (en otro lugar de inyección) o con discapacidad moderada de la actividad.	Sensibilidad muscular severa con marcada discapacidad de la actividad.	Mionecrosis franca.
Tendinopatía	Daños al tendón a partir de una leve inflamación, desgarro parcial a ruptura.	Estiramiento de fibras del tendón (no hay desgarro). Sensibilidad e hinchazón.	Desgarro parcial de tendón. Sensibilidad e hinchazón moderada. Articulación desestabilizada o que	Desgarro completo de tendón/ruptura. Sensibilidad e hinchazón significativa. Articulación desestabilizada. No hay movimiento de articulación	Complicación potencialmente fatal por la cirugía.

Evento adverso	Definición	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
		Articulación estable.	cede durante la actividad, menor rango de movimiento.	durante contracción muscular. Requiere cirugía.	
<b>Trastornos neurológicos</b>					
Disgeusia	Trastorno caracterizado por una experiencia sensorial anormal con el sabor de los alimentos; puede estar relacionada con una disminución del sentido del olfato.	Alteración del gusto pero no hay cambio en la dieta	Alteración del gusto con cambio en la dieta (por ejemplo, suplementos orales); gusto nocivo o desagradable; pérdida del gusto	N/A	N/A
Convulsión	Trastorno caracterizado por repentinas contracciones involuntarias esqueléticas y musculares de origen cerebral o del tallo cerebral.	Convulsión parcial breve; no hay pérdida de conciencia.	Convulsión breve generalizada.	Convulsiones múltiples a pesar de intervención médica.	Potencialmente fatal; convulsiones repetitivas prolongadas.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>					
Ansiedad	Trastorno caracterizado por aprehensión de peligro y temor acompañada de desasosiego, tensión, taquicardia y disnea desconectada de un estímulo claramente identificable.	Síntomas leves; no requiere intervención y/o puntaje de 1-17 en la escala de ansiedad de Hamilton.	Síntomas moderados; limitación en AVD y/o puntaje de 18-24 en la escala de ansiedad de Hamilton.	Síntomas severos; limitación en AVD de autocuidado; no requiere hospitalización y/o puntaje de 25-30 en la escala de ansiedad de Hamilton.	Potencialmente fatal; puntaje de >30 en la escala de ansiedad de Hamilton; y/o requiere hospitalización
Depresión	Trastorno caracterizado por sentimientos melancólicos de pena o infelicidad.	Síntomas depresivos leves y/o puntaje de depresión de 1-9 en el cuestionario sobre la salud del paciente - 9 (PHQ9 siglas en inglés).	Síntomas depresivos moderados; limitación en AVD y/o puntaje de depresión de 10-14 en el cuestionario sobre la salud del paciente -9 (PHQ9 siglas en inglés).	Síntomas depresivos severos; limitación en AVD de autocuidado; no requiere hospitalización y/o puntaje de depresión de 15-19 en el cuestionario sobre la salud del paciente -9 (PHQ9 siglas en inglés).	Consecuencias potencialmente fatales, amenaza con dañarse o dañar a otros; puntaje de depresión de 20-27 en el cuestionario sobre la salud del paciente -9 (PHQ9 siglas en inglés); y/o requiere hospitalización.
Psicosis	Trastorno caracterizado por	Síntomas psicóticos	Síntomas psicóticos	Síntomas psicóticos severos	Consecuencias

Evento adverso	Definición	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
	cambios en la personalidad, alteración del funcionamiento y pérdida de conexión con la realidad.	leves.	moderados (por ejemplo, discurso desorganizado; prueba de realidad alterada)	(por ejemplo, paranoide; desorganización extrema); no requiere hospitalización.	potencialmente fatales, amenaza con dañarse o dañar a otros; requiere hospitalización.
Pensamiento suicida	Trastorno caracterizado por pensamientos sobre quitarse la vida.	Aumento de ideas de muerte pero no hay deseo de quitarse la vida.	Ideas suicidas pero no hay plan ni intención específica.	Plan específico para cometer suicidio sin intención seria de morir lo que podría no requerir hospitalización.	Plan específico para cometer suicidio con seria intención de morir, lo que requiere de hospitalización.
<b>Sistema reproductivo y trastornos de las mamas</b>					
Ginecomastia	Trastorno caracterizado por desarrollo excesivo de las mamas en hombres.	Agrandamiento de mama asintomático.	Sintomático (por ejemplo, dolor o impacto psicosocial).	Síntomas severos; requiere intervención quirúrgica electiva.	N/A
<b>Trastornos de la piel</b>					
Síntomas mucocutáneos	Escala general de trastornos de la piel que va desde signos y síntomas (por ejemplo, prurito) a condiciones de la piel potencialmente fatales (por ejemplo, síndrome de Steven Johnson).	Eritema; prurito	Sarpullido maculopapular difuso, descamación y piel seca	Vesículas, descamación húmeda o ulceración.	Dermatitis exfoliativa, involucra membrana mucosa o presenta eritema multiforme o existe sospecha de Stevens-Johnson o presenta necrosis que requiere cirugía.
Prurito	Trastorno caracterizado por una sensación de picazón intensa.	Picazón leve en el lugar de inyección.	Picazón moderada en la extremidad de la inyección.	Picazón en todo el cuerpo.	N/A
Hipo o hiperpigmentación de la piel	Trastorno caracterizado por una pérdida del pigmento de la piel o un oscurecimiento de la piel debido a una excesiva deposición de melanina.	Hipo o hiper pigmentación o despigmentación que cubre <10% del área de superficie corporal (ASC); no tiene impacto psicosocial.	Hipo o hiper pigmentación o despigmentación que cubre >10% del área de superficie corporal (ASC); impacto psicosocial asociado.	N/A	N/A

## 8 Referencias

Las referencias relevantes para producir esta guía incluyen:

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