

GUÍAS LATINOAMERICANAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS FÁRMACORRESISTENTE

Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)

COORDINADORES:

Domingo J. Palmero (Argentina) djpalmero@intramed.net

Rafael Laniado Laborín (México) rafaellaniado@gmail.com

Oswaldo Jave (Perú) osjave@amauta.rcp.net.pe

Lucía Barrera (Argentina) lbarrera@anlis.gov.ar

Margareth Pretti Dalcolmo (Brasil) mpdalcolmo@gmail.com

María Rodríguez (Rep. Dominicana) ma.rodriguez@codetel.net.do

José Antonio Caminero Luna (Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias) jcamlun@gobiernodecanarias.org

COMITÉ DE REDACCIÓN

Argentina: Cristina Gaitán, Ana María Putruele, Viviana Ritacco

Bolivia: Antonio López

Brasil: Afranio Kritski, María Alice Telles

Chile: Pablo Marcone

Colombia: Carlos Awad

Cuba: Raúl Díaz Rodríguez

Ecuador: Ludwig Gressely Sud

El Salvador: Henry Vladimir Alfaro

Honduras: Carlos Alvarado

México: Miguel Angel Salazar Lezama, Rafael R. Valdez Vázquez, Luis Adrián Rendón Pérez, Raquel Castañeda Godoy

Panamá: Edmundo López

Paraguay: Juan Carlos Jara

Perú: César Bonilla, Mónica Flores, Hernán Del Castillo, Antonio Salas, Félix Alcántara, José de Somocurcio, Luis Asencios

República Dominicana: Salvador Martínez Selmo, Ivelisse Acosta.

Uruguay: Jorge Rodríguez De Marco, Carlos Rivas-Chetto.

Venezuela: Mercedes España, Raimond Armengol.

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABREVIATURAS DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS.....	6
1. INTRODUCCIÓN Y PROPÓSITOS.....	7
2. GÉNESIS Y MAGNITUD DEL PROBLEMA	7
3. DEFINICIONES.....	9
4. DIAGNÓSTICO Y CONTROL DE LA EVOLUCIÓN	11
5. FÁRMACOS: DOSIS, ACTIVIDAD Y REACCIONES ADVERSAS	18
6. ESQUEMAS TERAPÉUTICOS	22
7. SITUACIONES ESPECIALES.....	26
8. MANEJO DE LOS CONTACTOS	28
9. VIGILANCIA.....	29
BIBLIOGRAFÍA	31

_Toc174476160

RESUMEN

Un grupo de 38 expertos en tuberculosis fármacorresistente (TBFR) convocados por ALAT hemos elaborado en el año en curso un documento de consenso regional latinoamericano sobre diagnóstico y tratamiento de la TBFR. La génesis de la TBFR en Latinoamérica (LA) obedece a situaciones de escasa supervisión terapéutica, esquemas no estandarizados, mala adherencia, desabastecimiento de drogas, escaso control institucional de infecciones y la coinfección por VIH/sida. Los países más afectados (OMS) son Ecuador, Guatemala, Perú y República Dominicana. Las formas de TBFR más peligrosas son la TBMR [multirresistente, con resistencia a isoniacida (H) y rifampicina (R) como mínimo] y la TBXDR [extensamente resistente, con resistencia adicional a fluoroquinolonas (FQ) e inyectables de segunda línea]. La resistencia en pacientes sin tratamiento previo presupone una situación epidemiológica comprometida dado que implica que en la comunidad está ocurriendo transmisión de TBFR. Habitualmente se detecta luego del fracaso terapéutico (persistencia de cultivo positivo al cuarto mes de tratamiento estándar), alarga el período de transmisión y puede amplificar las resistencias iniciales. El factor determinante esencial de la TBFR es la monoterapia real o encubierta y la principal sospecha de su existencia es el fracaso terapéutico en esquemas estandarizados de tratamiento. Su mejor prevención es la aplicación de la supervisión terapéutica y la búsqueda y tratamiento con drogas de segunda línea de los casos existentes.

El diagnóstico abarca los antecedentes cuidadosamente recogidos de tratamientos previos, importante en la selección empírica de fármacos para su tratamiento y fundamentalmente en el laboratorio. La determinación de sensibilidad a las drogas de primera línea –DPL– (H, R, Etambutol y Estreptomina) es confiable y se hace en LA por el método de las proporciones (30-60 días). También algunos laboratorios utilizan métodos rápidos validados por OMS como el BACTEC y el MGIT (10-15 días). En menor tiempo y mediante sondas moleculares o por técnicas poco costosas como la de fagos o nitrato reductasa puede determinarse la resistencia a R, altamente predictiva de multirresistencia. La validez de las pruebas de sensibilidad a drogas de segunda línea –DSL– es menor, por lo que deben evaluarse los resultados con el contexto clínico. Las indicaciones de antibiograma son: fracaso terapéutico, fracaso operativo, recaída, abandono del tratamiento, contacto con caso de TBFR y pacientes con VIH/sida.

El tratamiento de la TBFR debe ser estrictamente observado y administrado a diario, para el mismo se dispone de las DPL que puedan conservar sensibilidad más DSL (*inyectables*: kanamicina, amikacina, capreomicina; *fluoroquinolonas*: ofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino; *tioamidas*: etionamida y protionamida; *antibióticos cíclicos*: cicloserina, terizidona y ácido p-aminosalicílico o PAS) y drogas experimentales o de uso restringido.

Los esquemas terapéuticos a utilizar pueden ser estandarizados (antes del antibiograma o en países de escasos recursos bacteriológicos) o a medida según las pruebas de sensibilidad. Siempre abarcarán un inyectable en la etapa inicial (6 meses o hasta obtener 2 cultivos mensuales negativos) asociado a un mínimo de 3 drogas orales, por ejemplo: una FQ, cicloserina/terizidona y etionamida/protionamida complementadas o sustituidas por DPL que conserven sensibilidad y/o PAS. Luego de la etapa inicial (con inyectable) se pasa a una de mantenimiento (12 a 18 meses) con las drogas orales. Se considera curado al paciente en cuyo último año de tratamiento presentó por lo menos 5 cultivos negativos, espaciados a lo largo de ese período.

Tanto las DPL como las DSL tienen efectos adversos particulares y el tratamiento conjunto puede generar trastornos digestivos, hepatotoxicidad y reacciones cutáneas que requieren investigar cuidadosamente el agente involucrado.

Puede indicarse tratamiento quirúrgico en presencia de lesiones localizadas y mala respuesta terapéutica o para tratar secuelas y complicaciones.

Los criterios de internación son similares a una TB pansensible y pueden internarse inicialmente para evaluar la tolerancia al tratamiento. Es fundamental el empleo de medidas de bioseguridad (administrativas, ambientales y protección respiratoria personal) para evitar que un hospital se transforme en un diseminador de la TBFR.

En las situaciones especiales, destacamos la asociación con el HIV/sida donde es observable la aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune al asociar el tratamiento antirretroviral al antituberculosis y el peligro de los brotes epidémicos de TBMR como los descritos en LA. Respecto del embarazo, debe evitarse en las pacientes con TBFR en tratamiento y de existir, hay fármacos contraindicados como la etionamida e inyectables. Las FQ pueden utilizarse si no hay otras alternativas.

El control de foco es fundamental especialmente en el primer círculo de contactos. Lamentablemente no existen esquemas de quimioprofilaxis de eficacia comprobada en la mayoría de las TBFR, por lo que en los contactos infectados (detectados mediante PPD 2 UT) la vigilancia debe ser estrecha por no menos de 2 años.

Es importante la vigilancia epidemiológica de la transmisión de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* mediante técnicas de biología molecular como el RFLP, spoligotyping o el MIRU/VNTR, especialmente en instituciones como hospitales, cárceles o asilos, donde se han descrito brotes epidémicos.-

ABREVIATURAS DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS

Am: Amikacina

Cfx: ciprofloxacina

Cm: capreomicina

Cs: cicloserina

E: ethambutol

Eto: etionamida

FQ: fluoroquinolona

H: isoniacida

Km: kanamicina

Lfx: levofloxacino

Mfx: moxifloxacino

Ofx: ofloxacino

PAS: ácido p-aminosalicílico

Pto: protionamida

R: rifampicina

Rb: rifabutina

Rp: rifapentina

S: estreptomina

Th: tioacetazona

Trd: terizidona

Z: pirazinamida

1. INTRODUCCIÓN Y PROPÓSITOS

El presente documento está en concordancia con el objetivo de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) de crear documentos de consenso latinoamericanos que reflejen la experiencia regional en Medicina Torácica.

Dentro de ese marco, nos hemos reunido un grupo de médicos y bacteriólogos especializados en tuberculosis para conformar un consenso latinoamericano sobre el manejo, tanto diagnóstico como terapéutico, de la tuberculosis fármacorresistente (TBFR) en una Latinoamérica con rasgos culturales propios.

La metodología de trabajo fue a distancia, a través de la discusión vía correo electrónico de un documento preliminar redactado por el Comité Editorial y reuniones presenciales parciales del grupo de coordinadores.

2. GÉNESIS Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

- En *Mycobacterium tuberculosis* la resistencia a fármacos es de naturaleza cromosómica, aparece por mutación genética espontánea a través de las sucesivas divisiones del bacilo y **la intervención humana selecciona los mutantes resistentes** (tratamientos erróneamente prescritos, falta de supervisión terapéutica, fármacos de calidad inadecuada), **permitiéndoles su emergencia como consecuencia, fundamentalmente, de la monoterapia real o encubierta.**
- Las principales situaciones asociadas con la TBFR que han sido causa, en mayor o menor medida, de la diferente situación de las resistencias en Latinoamérica son:
 - Falta de tratamiento supervisado
 - Mala adherencia de los pacientes al tratamiento
 - Tratamientos no estandarizados
 - Desabastecimiento de drogas o utilización de drogas de baja calidad
 - Manejo irregular de los pacientes por el sector privado
 - Ausencia de control de infecciones en los hospitales, prisiones y asilos
 - Coinfección VIH/sida.
- El genoma de *M. tuberculosis* fue descifrado recién en 1998¹ y se conocen parcialmente los genes asociados a resistencia a algunos de los fármacos empleados en el tratamiento de la TB.
- La incidencia global de TB en el mundo en 2005 estimada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es de 8.811.000 casos². Esta cifra representa una tasa global de 136/100.000 habitantes. En el listado de los 22 países con alta carga de TB, está incluido un solo país latinoamericano: Brasil.
- Los aproximadamente 320.000 casos de TB registrados en Latinoamérica (3,58%) conforman una incidencia de 63/100.000 habitantes². En la Tabla 1 se visualizan los países según su tasa de incidencia estimada por OMS/OPS.

Tabla 1: Incidencia de TB estimada por OMS/OPS para los países de Latinoamérica, 2005

Incidencia	Países
<24/100.000	Chile, Costa Rica, Cuba, México, Uruguay
24-49/100.000	Argentina, Colombia, Panamá, Venezuela
50-99/100.000	Brasil, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Paraguay, República Dominicana, Surinam
>100/100.000	Bolivia, Ecuador, Guyana, Haití, Perú

- En general, en Latinoamérica la coinfección TB/sida no tiene la magnitud de otras regiones del Hemisferio Sur como África sub-sahariana o el sudeste Asiático. ONUSIDA (UNAIDS) estimó que en 2004 vivían 1,6 millones de niños y adultos con VIH/sida en Latinoamérica. Esto representa 4,14% de la prevalencia mundial (38,6 millones). El país latinoamericano con mayor proporción de coinfección TB/sida es Haití (29% en adultos)³.
- Respecto de la TB multirresistente (TBMR), el mayor problema dentro de las resistencias en TB, los porcentaje estimados de pacientes con TB sin y con tratamiento previo en los distintos países de Latinoamérica son los siguientes (Tablas 2 y 3)⁴:

Tabla 2: Porcentaje estimado de tuberculosis multirresistente según OMS/OPS en pacientes con tuberculosis sin tratamiento previo en países de Latinoamérica*, 2004

Porcentaje	Países
>3%	Ecuador, Guatemala, Perú, República Dominicana
1- 3%	Argentina, Bolivia, Colombia, Costa Rica, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay
<1%	Brasil, Cuba, Chile, El Salvador, Uruguay, Venezuela

*Haití: sin datos

Tabla 3: Porcentaje estimado de tuberculosis multirresistente según OMS/OPS en pacientes con tuberculosis previamente tratada en países de Latinoamérica*, 2004

Porcentaje	Países
<10 %:	Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Cuba, El Salvador, Honduras, Paraguay, Uruguay, Venezuela
10-20 %:	Perú, República Dominicana
>20 %:	Ecuador, Guatemala, México

*Haití: sin datos

Se han detectado en la Región casos con tuberculosis extensamente resistente. Sin embargo, la magnitud de este problema aún no ha sido suficientemente investigada⁵.

En Latinoamérica la TBFR asociada al sida se ha manifestado en forma de brotes institucionales de TBMR en algunos países como Brasil⁶, Argentina⁷ y Perú⁸.

3. DEFINICIONES

3.1- Fármacos de primera y segunda línea

- Los fármacos denominados “de primera línea” son los empleados en los esquemas estándar de tratamiento isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol y estreptomina (S).
- Los fármacos llamados “de segunda línea” son los utilizados para retratamientos o en caso de toxicidad por los de primera línea. Son los siguientes: kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm), etionamida (Eto), protionamida (Pto), cicloserina (Cs), terizidona (Trd), ácido p-aminosalicílico (PAS), rifabutina (Rb), rifapentina (Rp), fluoroquinolonas (FQ).

3.2- Tratamiento estándar de la TB

- En la mayoría de los países de Latinoamérica se utiliza como tratamiento estándar de la TB el esquema denominado Categoría I por OMS/OPS. Este comprende una fase inicial (2 meses) de H+R+Z+E y una fase de continuación (diaria o intermitente) con H+R (4 meses, excepto en formas diseminadas, meningitis y enfermedad de Pott, donde se indican 7 meses).
- En ciertas condiciones (recaídas, abandono), OMS/OPS aconseja un esquema ampliado denominado Categoría II (2 meses de H+R+Z+E+S; 1 mes de H+R+Z+E y 5 meses de H+R+E diario o trisemanal) tal como se presenta en 6.2.

3.3-TB fármacorresistente (TBFR) según el grado y el perfil de resistencia

- **TB monorresistente:** es la enfermedad provocada por *M. tuberculosis* resistente a un solo fármaco. La monoresistencia a H y a S son las más frecuentes. Es particularmente peligrosa la monoresistencia a R dado que luego de un tratamiento estándar (Categoría I, OMS) tiene altas posibilidades de evolucionar a multiresistencia, con el consecuente fracaso terapéutico.
- **TB polirresistente:** es la enfermedad provocada por *M. tuberculosis* resistente a un mínimo de dos fármacos, pero sin comprender simultáneamente H y R.
- **TB multirresistente (TBMR):** es la enfermedad provocada por *M. tuberculosis* resistente como mínimo a H y R.
- **TB extensamente resistente (TBXDR):** término divulgado en 2006. Ha variado su definición en el curso del año, pero en general se refiere a resistencia a fármacos de primera línea (H+R como mínimo) más algún inyectable de los siguientes: Ka, Am o Cap y una fluoroquinolona como mínimo. El término hace referencia a la mayor gravedad clínica y epidemiológica de esta forma de TB por las dificultades diagnósticas y terapéuticas que plantea⁹.

- **Resistencia en pacientes sin tratamiento previo:** anteriormente llamada primaria o inicial, es la resistencia que aparece en pacientes que no han recibido tratamiento para TB con anterioridad o que han sido tratados durante menos de un mes. Supone una situación epidemiológica comprometida dado que implica que en la comunidad está ocurriendo transmisión de TBFR. Habitualmente se detecta luego del fracaso terapéutico, alarga el período de transmisión y puede amplificar las resistencias iniciales.
- **Resistencia en pacientes con tratamiento previo:** anteriormente llamada adquirida, es la que aparece en pacientes que han realizado tratamientos antituberculosis anteriores de duración igual o mayor a un mes. Su ocurrencia es más probable que la de la resistencia entre pacientes sin tratamiento previo. La resistencia en pacientes antes tratados es un indicador más coyuntural, dado que puede disminuirse más fácilmente que la resistencia inicial mejorando la utilización del DOTS/TAES y utilizando el cultivo y antibiograma. La resistencia adquirida puede dividirse en dos grupos según los enfermos hayan recibido solamente drogas de 1^{ra} línea o drogas de 1^{ra} y 2^{da} línea.

3.4- Resultados del tratamiento de la TBFR¹⁰

- **Curado:** se aplica a los siguiente casos:
 - Paciente con TBMR que ha completado un esquema terapéutico adecuado permaneciendo durante los últimos 12 meses del tratamiento con cultivos reiteradamente negativos (un mínimo de 5 cultivos, separados entre sí por no menos de 1 mes, preferentemente 2).
 - Paciente con TB mono o polirresistente que en la segunda mitad del tratamiento permaneció con un mínimo de 3 cultivos negativos espaciados por lo menos 2 meses entre sí.
- **Tratamiento completado:** se aplica al paciente que ha terminado el tratamiento indicado por el médico según normas, pero sin comprobación bacteriológica de curación.
- **Abandono de tratamiento:** suspensión mayor a 1 mes en la toma de medicación, con un mes como mínimo de tratamiento previo (algunos países latinoamericanos toman 2 meses como definición de tiempo).
- **Recaída:** aparición de cultivo positivo luego de haber terminado el tratamiento. La baciloscopia positiva es una señal de alerta que debe ser confirmada mediante cultivo.
- **Fracaso terapéutico en TBMR:** se aplica al paciente que presenta 2 o más cultivos mensuales positivos en el curso de los últimos 12 meses de tratamiento (o 1 de los 3 últimos) siempre y cuando éste haya sido estrictamente supervisado. Ni bien se detecte el fracaso terapéutico debe replantearse el tratamiento y no continuar con un esquema inefectivo y potencialmente multiplicador de resistencias. En general se espera la conversión bacteriológica de la mayor parte de los pacientes al 6^{to} mes de tratamiento¹¹. La baciloscopia positiva es una señal de alerta que debe ser confirmada mediante cultivo.

- **Fracaso terapéutico en TB mono o polirresistente:** es la persistencia de 2 o más cultivos positivos en la segunda mitad del tratamiento, o 1 al final del mismo.
- **Fracaso operativo:** es la persistencia de bacteriología positiva (como fue definida en los dos puntos anteriores) cuando, en ausencia de supervisión estricta del tratamiento, no se puede descartar la no ingesta o ingesta irregular de los fármacos (no implica forzosamente la existencia de TBFR). La suspensión del tratamiento por intolerancia o efectos secundarios severos también se incluye como fracaso operativo.
- **Transferido:** es el paciente que ha sido derivado a otra unidad del sistema de salud y cuyos resultados evolutivos son desconocidos.
- **Fallecido:** es el paciente que ha muerto por cualquier causa, inclusive la TBFR. Se recomienda a efectos de análisis separar las muertes por TB de las muertes con TB.

4. DIAGNÓSTICO Y CONTROL DE EVOLUCIÓN

El diagnóstico de TBFR es microbiológico. Pero previo al mismo deben contemplarse pautas clínicas de sospecha de resistencia que motiven el pedido de las pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosos.

4.1-Diagnóstico clínico. Evaluación de información epidemiológica^{12,13,14}

- **El mayor predictor de resistencia a un fármaco es la monoterapia real o encubierta con ese mismo fármaco durante más de un mes.**
- La rápida identificación de la TBFR es crítica para poder instalar un régimen terapéutico efectivo que maximice la probabilidad de curación y minimice el riesgo de desarrollar mayor grado de fármacorresistencia. Esto, asimismo, reducirá la probabilidad de transmisión y permitirá aplicar una estrategia efectiva para el tratamiento de los contactos.
- Durante el tratamiento de un caso nuevo se debe sospechar FR cuando existe elevada carga bacilar con enfermedad cavitaria muy extensa y se da, además, alguna de las siguientes circunstancias: a) no se ha logrado la conversión bacteriológica del esputo (por baciloscopia y cultivo) durante el tratamiento y se observa falta de mejoría clínica o deterioro clínico/radiográfico, b) falta de adherencia al tratamiento, c) prescripción de un régimen inapropiado ya sea por número insuficiente de fármacos efectivos o dosis inadecuadas.
- En pacientes que han sido previamente tratados, los factores que sugieren la existencia de fármacorresistencia incluyen:
 - Falta de adherencia al tratamiento por cualquier razón
 - Monoterapia (incluyendo la monoterapia encubierta)
 - Automedicación
 - Malabsorción de los fármacos

- La historia detallada de tratamientos previos es fundamental; obtener una copia del expediente clínico del paciente incluyendo los resultados de los estudios bacteriológicos (baciloscopias, cultivo y eventualmente pruebas de sensibilidad). Cuando esto no es posible se debe tratar de determinar: dónde recibió el o los tratamiento(s), si el diagnóstico incluyó estudios bacteriológicos y cuáles fueron los resultados, cuáles fueron los fármacos utilizados con anterioridad incluyendo los inyectables. Un catálogo físico de los fármacos utilizados en el país puede ser de gran utilidad para mostrarlo al paciente, pues frecuentemente no recordará (o ignorará) el nombre de los medicamentos con los que ha sido tratado. Se requiere además establecer cuántos fármacos recibía simultáneamente y el número de tabletas diarias, la duración del o los esquema(s) recibido(s) (fecha aproximada de inicio y terminación), si el tratamiento fue irregular, si fue supervisado, si se presentaron efectos adversos, cuál fue la respuesta clínica al tratamiento, si las baciloscopias alguna vez se negativizaron, si fue dado de alta o abandonó y si se presentó recaída o fracaso.
- Un resumen y estratificación de los factores potencialmente asociados con aparición de TBFR se muestra a continuación (Caminero Luna comunicación personal).

Tabla 4: Identificación de los enfermos con sospecha de fármacorresistencia y grado de sospecha

Probabilidad de resistencia	Condición
Alta	<ul style="list-style-type: none"> – Fracazos a Categoría II* y casos crónicos – Fracazos a Categoría I*
Media a baja	<ul style="list-style-type: none"> – Exposición a un caso de TBFR – Enfermos con baciloscopia + al 2^{do} y 3^{er} mes del tratamiento estándar bajo TAES – Recaídas y abandonos recuperados – Exposición en instituciones que tienen brotes o alta prevalencia de TBFR, especialmente asociada al sida. – Residencia actual o anterior en áreas con elevada prevalencia de TBFR – Historia de uso de drogas anti-TB de pobre o desconocida calidad – Tratamiento administrado por malos programas (ej. reciente o frecuente desabastecimiento de drogas).
Baja a muy baja	<ul style="list-style-type: none"> – Co-morbilidad asociada con malabsorción o diarrea – VIH en algunos lugares

*Bajo tratamiento estrictamente supervisado.

4.2- El laboratorio en el diagnóstico y control del tratamiento

4.2.1- Microscopía (baciloscopia)

- Como es norma, es la primera aproximación al diagnóstico de TB, aunque no distingue la TBFR. La baciloscopia de esputo de pacientes que requieren ser internados debe ser considerada una urgencia, permite identificar rápidamente a los que deben ser aislados.
- El método de tinción ampliamente empleado en Latinoamérica es el de Ziehl-Neelsen, pocos laboratorios emplean la tinción fluorescente. Siempre es importante producir informes de resultados positivos con la escala estándar de cruces para evaluar razonablemente la gravedad de la enfermedad y seguir la evolución del paciente
- Durante el control de tratamiento de categoría I, la baciloscopia identifica a los pacientes que no negativizan según lo esperado y que, por lo tanto, deben ser investigados mediante cultivo para conocer si los bacilos observados están vivos y si son resistentes a las drogas
- Para el control de tratamiento de TBFR, se recomienda realizar una baciloscopia mensual. Si luego de finalizado el segundo mes, dos (o más) baciloscopias mensuales consecutivas resultan positivas, es necesario realizar nuevamente cultivo/ prueba de sensibilidad para verificar si los bacilos eliminados continúan vivos y comparar el perfil de resistencia con el perfil inicial.
- El aislamiento de pacientes internados puede ser interrumpido cuando resulten negativas las baciloscopias de 3 muestras consecutivas de esputo, tomadas en 3 días diferentes. A partir del momento en que se obtiene resultado 1+, conviene realizar baciloscopias de control cada 15 días con el fin de interrumpir el aislamiento tan pronto como sea posible.

4.2.2- Cultivo

- Es el "patrón de oro" en el diagnóstico y seguimiento de los casos de TB¹⁵. Permite el aislamiento y la identificación del germen y la posterior determinación de sensibilidad a fármacos. Tiene mayor sensibilidad que la baciloscopia y por lo tanto permite diagnosticar casos menos avanzados.
- Las muestras de los tres grupos de pacientes presentados en la Tabla 4 deben ser cultivadas. En el caso en que la baciloscopia de estas muestras resulten 2+ o 3+ se puede realizar la prueba de sensibilidad directa según se menciona más adelante.
- Los métodos para la descontaminación de las muestras recomendados son¹⁶:
 - Ogawa-Kudoh (método del hisopo): es muy simple, no requiere centrífuga y puede ser aplicado con las medidas de bioseguridad adecuadas para hacer baciloscopia. Es ideal para cultivar muestras de pacientes que requieren pruebas de sensibilidad, en centros con laboratorios sencillos y con obstáculos para la comunicación con el nivel de referencia. Los tubos sembrados pueden ser transportados, luego, al laboratorio de referencia para hacer prueba de sensibilidad.

- Petroff: es el más ampliamente utilizado en Latinoamérica. Requiere equipamiento, presupuesto y condiciones de bioseguridad intermedios.
- NALC NaOH: es el preferido para la siembra de medios líquidos, incluyendo los empleados por los equipos de lectura automatizada. Se aplica en laboratorios con elevados recursos y condiciones de bioseguridad. Permite mayor recuperación de los bacilos si el transporte y el procesamiento de muestras son ágiles, de otra forma se produce contaminación excesiva.
- Los medios de cultivo sólidos con huevo son los más económicos y los utilizados preferentemente en Latinoamérica. El medio de Löwenstein-Jensen contiene glicina como fuente de carbono y el de Stonebrink sustituye la glicina por piruvato, para permitir el crecimiento de *M. bovis* y *M. africanum*. El medio de Ogawa-Kudoh está acidificado para ser empleado con el método del hisopo. Evidencian el desarrollo del bacilo entre los 15 y 60 días después de la siembra, dependiendo de la cantidad de bacilos que contenga la muestra
- Los medios líquidos (Middlebrook 7H9 y MGIT) o con agar (Middlebrook 7H10/7H11) incrementan y aceleran la recuperación del bacilo, sobre todo si son inspeccionados bajo lente con aumento, pero requieren enriquecimientos de costo más elevado. El medio MGIT es inspeccionado con lámpara ultra-violeta para revelar el crecimiento.
- La combinación de medios sólidos y líquidos incrementa la probabilidad de obtener cultivos positivos. En general, éste no es un factor crítico para recuperar los bacilos de muestras tomadas de pacientes cuyo tratamiento está fallando o ha fracasado ya que estas muestras contienen abundantes bacilos vivos. Sin embargo, algunas cepas resistentes pueden ser exigentes para desarrollar.
- Los equipos de lectura automatizada permiten la detección rápida del crecimiento, 5 a 40 días después de sembrados, según la cantidad de bacilos que contenga la muestra. Emplean medios líquidos, elaborados por la industria, que contienen sensores del crecimiento de los microorganismos. Los más empleados en Latinoamérica son:
 - Método radiométrico BACTEC 460. Es robusto y confiable pero está siendo reemplazado para evitar la manipulación de material radioactivo.
 - Métodos no radiométricos BACTEC MGIT 960 (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) y MB/Bact. Permiten la incubación y lectura continua de tubos o botellas sembradas con muestras.

4.2.3- Identificación de *Mycobacterium tuberculosis*

Eventualmente, alguna micobacteria ambiental, naturalmente resistente a las drogas antituberculosas, puede generar un error diagnóstico crucial si no es identificada correctamente. Antes de realizar la prueba de sensibilidad, es necesario identificar el aislamiento obtenido como *M. tuberculosis*, mínimamente con la prueba de niacina y nitrato, o con alguna prueba molecular. La prueba de sensibilidad a PNB, combinada con la de sensibilidad a drogas antituberculosas contribuye a la identificación.

4.2.4- Prueba de sensibilidad a fármacos

Fármacos de primera línea

- Debe ser ofrecida a los pacientes mencionados en la Tabla 4, si es posible obtener el desarrollo de bacilos a partir de las muestras obtenidas.
- Es primordial detectar lo más rápidamente posible la multirresistencia, o la resistencia a R , con el método del que se disponga
- En la mayor parte de los fracasos y fallas de tratamiento es posible hacer la prueba de sensibilidad con la muestra (prueba de sensibilidad directa), sin esperar a que primero desarrolle el cultivo, porque las muestras de estos pacientes contienen bacilos abundantes (baciloscopia 2+ ó 3+). Con baja frecuencia este intento produce resultados no interpretables, y entonces la prueba debe ser repetida. Cuando los bacilos son más escasos, es necesario hacer crecer primero el bacilo en cultivo y luego realizar la prueba de sensibilidad indirecta.

Los métodos aceptados por OMS son los siguientes:

- El método de las proporciones en medio Löwenstein-Jensen¹⁷ es el más utilizado en Latinoamérica porque es el más económico. Para acelerar la detección de resistencia se lo puede implementar en medio Middlebrook 7H10. En la mayor parte (cerca del 90%) de los casos con TBMR, es posible detectar la multirresistencia en tres semanas (a las tres semanas de tomada la muestra si la prueba es directa). El informe de la resistencia puede ser producido en cuanto se detecta. Sin embargo, para asegurar que el bacilo que afecta al paciente es sensible a los antibióticos es necesario prolongar la observación hasta los 40 días.
- Entre los sistemas de lectura automatizada, hasta el momento de redacción de este documento, sólo el BACTEC 460 TB y BACTEC-MGIT 960 fueron incluidos entre los aceptados por la OMS. Adelantan la lectura a 5-12 días.
- La Z es activa en medio acidificado. El método de las proporciones en Löwenstein-Jensen no es recomendado para evaluar la actividad de esta droga dado que es poco probable que se obtenga desarrollo del bacilo en ese medio acidificado. Puede hacerse la prueba en equipos BACTEC o empleando el método de la pirazinamidasa de Wayne¹⁸.

En laboratorios de referencia con sólida experiencia que emplean el método de las proporciones en Löwenstein-Jensen, es recomendable incorporar, además, algún método rápido y preciso para detectar multirresistencia o resistencia a rifampicina en muestras de pacientes seleccionados. Las siguientes son algunas alternativas:

- Recientemente se han diseñado técnicas de bajo/mediano costo que, sin equipos especiales, aceleran la detección del desarrollo del bacilo en un medio conteniendo antibióticos mediante la observación microscópica o el empleo de sensores cromógenos. Utilizados para la prueba de sensibilidad indirecta, estos métodos producen resultados precisos con R e H a los 15 días en la mayor parte de los casos. Además, existen métodos que utilizan fagos como sensores que son precisos para determinar la sensibilidad a R en 48 horas. En general, es más difícil obtener resultados interpretables en la prueba de sensibilidad directa^{19,20,21}. Como, con cualquier método que se considere, las pruebas con etambutol y

estreptomycin son menos reproducibles, no es aconsejable emplear innovaciones para evaluar la actividad de estas drogas.

- Existen sistemas moleculares fabricados por la industria que identifican mutaciones asociadas a fármacorresistencia. El costo en Latinoamérica puede resultar elevado por gastos de importación. Los disponibles hasta el momento de redacción de este documento requieren entrenamiento especial e instalaciones adecuadas para minimizar la contaminación al amplificar ácidos nucleicos. Los más utilizados y eficientes se aplican a la detección de resistencia a R, ó a R e H simultáneamente. Identifican con mucha certeza y en pocas horas alrededor del 95% de los aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes a R. y el 75% de los resistentes a H. Si no se detectan mutaciones, existe todavía cierta posibilidad de que el bacilo sea resistente pero porte alguna mutación no investigada por estos sistemas. De manera que siempre es recomendable complementar el resultado de una prueba molecular con el de la prueba bacteriológica.

Fármacos de segunda línea

- Como se discute más adelante, el ensayo e interpretación de resultados de pruebas de sensibilidad de estas drogas presenta alto grado de dificultad
- A pesar de esto, un grupo de expertos convocado por OMS ha convenido que, frente a un caso con TBMR, puede ser conveniente conocer la actividad *in vitro* de inyectables de segunda línea (Km, Am, Cm) y FQs, particularmente Ofx ²².
- Los resultados de estas pruebas permiten identificar la TBXDR.
- El método de las proporciones en Löwenstein-Jensen, Middlebrook 7H10 y en equipos BACTEC puede ser empleado para investigar la sensibilidad de los bacilos a drogas de segunda línea.

Tiempos para producir resultados

Para el manejo de casos con TBFR es muy importante evitar toda demora evitable en la toma y procesamiento de las muestras, en la producción de resultados y en la utilización de estos resultados para la formulación del esquema terapéutico.

Los siguientes son los tiempos, desde la toma de la muestra, en los que es posible producir los resultados de la prueba de sensibilidad a H y R, si se investiga muestras de pacientes con baciloscopia 2+ ó 3+.

Tabla 5- Tiempos para producir resultados de aislamientos según métodos:

Método	Tiempo para producir resultados de aislamientos	
	resistentes	sensibles
Proporciones en Löwenstein-Jensen	3 semanas	40 días
BACTEC 960 TB	5 a 12 días	5 a 12 días
Molecular	2 días	----

4.2.5- Garantía de calidad de los resultados

- Como es norma, los laboratorios deben implementar los controles de calidad internos de la baciloscopia y el cultivo, y deben participar de un programa de control de calidad externo conducido por un laboratorio de referencia en tuberculosis, para asegurar la precisión del diagnóstico. Todos los procedimientos, desde la toma de la muestra hasta la producción del informe, deben estar bajo control.
- Frente a un caso con sospecha de TBFR se debe asegurar, muy especialmente, la calidad de las pruebas de sensibilidad a las drogas antituberculosas. Tanto los resultados falso resistentes como falso sensibles son errores mayores y muy trascendentes en el caso de drogas clave (H, R, FQs). La OMS ha establecido un sistema internacional de asesoría técnica y control de calidad que es ofrecido a los países a través de la Red Supranacional de Laboratorios. Es preciso conocer que la acreditación de laboratorios, tal como se ha implementado hasta el momento, no necesariamente asegura la calidad de la realización e interpretación de resultados de pruebas tan específicas como las de sensibilidad a drogas antituberculosas.
- Por la dificultad técnica que presenta, la actividad de drogas de segunda línea debe ser evaluada en Laboratorios Supranacionales o en laboratorios muy especializados, experimentados y con calidad de trabajo asegurada y documentada por un Laboratorio Supranacional.

4.2.6- Bioseguridad en los laboratorios

- La atención de los pacientes sintomáticos respiratorios que se acerquen a entregar muestras debe ser muy ágil, en salas bien ventiladas, evitando esperas.
- El personal del laboratorio que realiza pruebas de sensibilidad y que concentra la manipulación de cepas resistentes debe estar bajo estricto programa de control médico periódico.
- Para proteger a todas las personas y al medio ambiente en la institución de salud, se debe contar con un laboratorio completamente separado, con acceso restringido a personal entrenado, con ingreso a través de una antecámara o un laboratorio intermedio donde se opere con menor riesgo, cabina(s) de seguridad biológica con buen funcionamiento certificado y presión negativa creada, al menos, mediante la expulsión continua del aire por los ducto(s) de la cabina de seguridad biológica.
- El personal debe implementar prácticas BSL3.

4.2.7- Interpretación de los resultados

- Es necesario tener en cuenta la posibilidad de contaminación de laboratorio (transferencia de bacilos de una muestra a otra). Los resultados de los cultivos con escaso número de colonias (menos de 10) deben ser analizados y relacionados con los resultados de la baciloscopia y de cultivos de otras muestras del mismo paciente, del examen clínico y con la información epidemiológica.

- Los resultados de pruebas de sensibilidad realizados a partir de cultivos con menos de 20 colonias no son representativos de toda la población de bacilos que afecta al paciente. No se asegura representatividad repicando esas colonias.
- Los resultados de las pruebas de sensibilidad a R en primer lugar, y a H en segundo lugar, son los más precisos y reproducibles. Los resultados de S y E son más erráticos²³; sin embargo, adquieren solidez cuando son consistentes en dos o más aislamientos consecutivos de un paciente.
- Excepto en escenarios muy particulares donde se presenta elevada la monorresistencia a R, la resistencia a R es marcadora de multirresistencia y se asocia a fracaso de tratamiento con el esquema de categoría I²⁴.
- Los resultados de sensibilidad a drogas de primera línea permiten identificar a los pacientes que requieren reformulación del régimen terapéutico, orientan acerca de la utilidad de estas drogas en el tratamiento y presentan la complejidad del caso, según el número de drogas frente a las cuales el aislamiento es resistente.
- El valor predictivo de éxito o fracaso terapéutico de los resultados de las pruebas de sensibilidad a drogas de segunda línea ha generado mucha controversia. En el laboratorio existe mayor dificultad técnica para separar netamente las cepas del bacilo sensibles de las resistentes a drogas de segunda línea que de primera línea. Además, los métodos empleados están menos estandarizados y los programas de control de calidad externo recién han comenzado a establecerse. Actualmente, es muy difícil relacionar la sensibilidad *in vitro* a un fármaco en particular con la respuesta clínica a ese fármaco utilizado en esquemas combinado²⁵. Entre las pruebas a drogas de segunda línea, las más consistentes son las de sensibilidad a FQs.

5. FÁRMACOS: DOSIS, ACTIVIDAD Y REACCIONES ADVERSAS

En las Tablas 6 y 7 se exponen las características de los fármacos de primera y segunda línea disponibles en la actualidad así como sus efectos adversos más frecuentes.

Tabla 6: Fármacos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis

Fármaco	Actividad	Dosis diaria	Dosis intermitente	Presentación	Efectos adversos	Penetración en el SNC	Uso en insuficiencia renal/diálisis
Isoniacida	Bactericida	5 mg/kg/d (300 mg/d)	10-15 mg/k/d	Comp. de 100 y 300 mg	Hepatitis tóxica (<2%, aumenta con la edad y asociación con otros fármacos). Neuropatía periférica Excitación del SNC (convulsiones) Síndrome seudo lúpico. Reacciones de hipersensibilidad, acné.	Concentraciones iguales a las séricas.	Dosis usuales
Rifampicina	Antibiótico bactericida	10 mg/kg/d (600 mg/d)	Igual dosis que en regimen diario.	Cápsulas 300 mg Jarabe 20 mg/ml	Intolerancia gástrica Hipersensibilidad cutánea. Hepatitis tóxica. Reacciones inmunológicas (en tratamiento intermitente) leves: síndrome seudo gripal. graves*: PTT, trombocitopenia, anemia hemolítica, insuficiencia renal aguda. Interacciones farmacológicas**. Coloración naranja de fluidos corporales, ropas y lentes de contacto.	10-20% de los niveles séricos, mejora con la inflamación meníngea.	Dosis usuales
Pirazinamida	Bactericida	25 mg/kg/d	35 mg/k/d	Comp. 250 mg	Hepatitis tóxica (relacionada con la dosis). Trastornos gastrointestinales. Artritis gotosa, la hiperuricemia asintomática es normal. Rash por hipersensibilidad. Dermatitis fotosensible.	Concentraciones igual a las séricas.	Ajustar dosis por clearance de creatinina. En dializados: dosis usual posdiálisis
Etambutol	Bacteriostático	20 mg/kg/d	30 mg/k/d	Comp. 400 mg	Neuritis óptica retrobulbar, relacionada con la dosis. Reacciones cutáneas de hipersensibilidad. Alopecia.	Penetración escasa aún con inflamación	Ajustar dosis por clearance de creatinina. En dializados: dosis usual posdiálisis
Estreptomina	Bactericida	15 mg/k/d IM o EV en perfusión lenta	Igual dosis que en regimen diario	Fco. ampolla 1 g	Ototoxicidad Nefrotoxicidad	Penetración escasa aún con inflamación.	Ajustar dosis por clearance de creatinina. En dializados: dosis usual posdiálisis

** Su aparición implica la suspensión definitiva de la R.

***La R es un potente inductor del citocromo P450 (isoenzima CYP3A4) por lo que presenta numerosas interacciones farmacológicas, ver Tabla 3.

Tabla 7: Fármacos de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis

Fármaco	Actividad	Dosis diaria (dosis usual)	Dosis trisemanal	Presentación	Efectos adversos	Uso en embarazo	Penetración en el SNC	Uso en insuficiencia renal/diálisis
Kanamicina y amikacina (resistencia cruzada en cepas pansensibles)	Aminoglucósido bactericida	15 mg/kg/d IM o EV en perfusión lenta.	15 mg/kg	Ampollas 1 g (kanamicina) Ampollas 500 mg (amikacina)	Ototoxicidad Nefrotoxicidad	Contraindicadas	Penetración escasa aún con inflamación.	Ajustar dosis por clearance de creatinina. En dializados: dosis usual posdiálisis.
Capreomicina	Antibiótico polipeptídico, bactericida.	15 mg/kg/d IM	15 mg/kg	Ampollas 1 g	Ototoxicidad Nefrotoxicidad	Contraindicada	No penetra meninges.	Ajustar dosis por clearance de creatinina. En dializados: dosis usual posdiálisis.
Etionamida-Protionamida	Bactericida débil. Resistencia cruzada con tiacetazona.	15 mg/kg/d	No aplicable	Comprimidos 250 mg	Sabor metálico Gastrointestinales Hepatotoxicidad (2%) Neurotoxicidad Hipotiroidismo	Contraindicada (teratogénica en animales de laboratorio).	Concentraciones igual a las séricas.	Dosis de 250-500 mg/d con clearance de creatinina < 30 ml/min o dializados.
Cicloserina-Terizidona (L-cicloserina)	Bacteriostática	10-15 mg/kg/d	No aplicable	Cápsulas 250 mg	Neurotoxicidad: depresión, sicosis, convulsiones	Permitido en ausencia de otras alternativas (TBCMR) si	Concentraciones igual a las séricas.	Contraindicada con clearance de creatinina < 50 ml/min. En dializados: 500 mg posdiálisis.
PAS (ácido p-amino salicílico)	Bacteriostático	200 mg/k/d	No indicado	Comp 0,5 y 1 g. Sobres 4 g.	Intolerancia digestiva Rash Hipotiroidismo Hepatitis tóxica		Penetra meninges.	Dosis usual.
Ciprofloxacino	5-F quinolona bactericida (la quinolona de menor actividad anti-tuberculosis)	1000-1500 mg/d (oral) (el ABC es dosis dependiente) 400-800 mg/d EV	No indicada	Comp. 500 mg F Amp 200 y 400 mg. No administrar con antiácidos	Tendinitis (especialmente aquiliana) Neurotoxicidad (excitación, delirio, convulsiones) Prolongación del QT Trastornos gastrointestinales Rash Escasa fotosensibilización	Contraindicada	30-50% con inflamación.	Ajustar dosis por clearance de creatinina. No es eliminada por hemodiálisis.
Ofloxacino	5-F quinolona	600-800 mg/d	No indicada	Comp. 200 y	Tendinitis (especialmente	Contraindicada	30-50%	Ajustar dosis por clearance de

	bactericida			400 mg No administrar con antiácidos	aquiliana) Neurotoxicidad (excitación, delirio, convulsiones) Prolongación del QT Trastornos gastrointestinales Rash Fotosensibilización			creatinina. No es eliminada por hemodiálisis
Levofloxacino (L-ofloxacina)	5-F quinolona bactericida	500 mg/d	No indicada	Comp 500 mg F amp 500 mg EV No administrar con antiácidos	Tendinitis (especialmente aquiliana) Neurotoxicidad (excitación, delirio, convulsiones) Prolongación del QT Trastornos gastrointestinales Rash Fotosensibilización	Contraindicada	16-20 %	Ajustar dosis por clearance de creatinina. No es eliminada por hemodiálisis
Moxifloxacino	18-metoxi-4 F quinolona. Bactericida: es la fluoroquinolona anti-tuberculosis más potente	400 mg/d oral	No indicada.	Comp. 400 mg Ampollas 400mg.	Tendinitis (especialmente aquiliana) Neurotoxicidad (excitación, delirio, convulsiones) Prolongación del QT Trastornos gastrointestinales Rash	Contraindicada	Penetración comparable a otras fluoroquinolonas en modelos animales	Ajustar dosis por clearance de creatinina. No es eliminada por hemodiálisis

Reacciones adversas por administración conjunta de fármacos

Las más comunes consisten en intolerancia digestiva, hepatotoxicidad y reacciones cutáneas.

- a) **Intolerancia digestiva:** en general es manejable con tratamiento sintomático (metoclopropamida, bloqueantes H₂, inhibidores de la bomba de protones, fraccionamiento de la medicación en varias tomas). El PAS suele ser el fármaco de peor tolerancia digestiva. Si ésta no puede ser controlada, suspenderlo.
- b) **Hepatotoxicidad:** se suspenderá el tratamiento con elevación del transaminasas 5 veces mayor que el valor máximo normal en pacientes asintomáticos o 3 veces por encima del mismo en pacientes con síntomas digestivos o ictericia. Z, Eto, Pto e H son los fármacos habitualmente responsables de esta reacción adversa.
- c) **Reacciones cutáneas:** comprenden desde exantema urticariano y prurigo hasta los graves síndromes de Stevens-Johnson y Lyell. Es difícil determinar el fármaco incriminado. Inyectables y Th suelen provocarlas con más frecuencia. Th está contraindicada por ese motivo en pacientes con VIH/sida. En formas leves el tratamiento con antihistamínicos y corticoides en bajas dosis es útil y permite continuar el tratamiento. El pronóstico de los síndromes de Stevens-Johnson y Lyell es severo y exige suspender el tratamiento hasta su mejoría.

6. ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

6.1-Retratamiento:

- Es la nueva indicación de tratamiento en un paciente que ha sido tratado durante al menos un mes. Las tres situaciones que implican la necesidad de un retratamiento son: abandono, recaída y fracaso. En cualquiera de ellas el estudio de la sensibilidad a fármacos, que es obligatorio, definirá si se puede reinstaurar un tratamiento con drogas de primera línea. Si el paciente ha desarrollado fármacorresistencia debe ser medicado con esquemas que incluyan drogas de segunda línea.
- Las siguientes pautas generales guían la selección racional de fármacos al elaborar un esquema de retratamiento, con o sin antibiograma,

Drogas de primera línea orales (H, R, Z, E): todas las posibles.

Inyectables (S, Ka, Am, Cap): solamente una.

Fluoroquinolonas: Cfx, Ofx, Lfx o Mfx: solamente una.

Otras drogas de segunda línea (Cs/Trd, Eto/Pto, PAS): todas las no utilizadas más de un mes en tratamientos anteriores.

Otras drogas de eficacia no comprobada (amoxicilina-clavulanato, claritromicina, clofazimina), tóxicas (Th), de uso restringido por toxicidad y costo (linezolid) o experimentales: en casos excepcionales cuando no hay alternativas válidas.

6.2-Esquema para retratamiento hasta disponer del antibiograma

- En **abandonos recuperados y recaídas** la probabilidad de aparición de multirresistencia es baja, por lo que puede reiniciarse el esquema estándar de tratamiento. En determinadas circunstancias la OMS propone el denominado esquema Categoría II²⁷.

Una vez obtenidos los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos, el esquema terapéutico se modificará de acuerdo a los mismos.

- En el **fracaso del tratamiento estándar** (persistencia de baciloscopias y cultivos positivos luego del 4^{to} mes de tratamiento) existen dos posibilidades:
 - a) **Sin constancia fehaciente de aplicación del TAES:** mediana o baja probabilidad de resistencia, puede adoptarse la conducta del apartado anterior.
 - b) **Con constancia fehaciente de aplicación del TAES:** alta sospecha de resistencias, utilizar un esquema estandarizado (Tabla 9) con drogas de 2^{da} línea hasta disponer del antibiograma²⁸.
- En la TB que se detecta en **contactos de casos fármacorresistentes:** utilizar el mismo esquema del caso índice hasta disponer del antibiograma.

Tabla 9. Esquema estandarizado sugerido para alta sospecha de multirresistencia (adaptable a las encuestas de prevalencia de resistencias locales)

PRUEBA DE SENSIBILIDAD A LOS FARMACOS ESENCIALES NO DISPONIBLE (O HASTA QUE SE OBTENGA)	FASE INICIAL		FASE DE CONTINUACIÓN	
	Fármacos	Duración mínima	Fármacos	Duración
	Inyectable^a Etionamida Fluoroquinolona Cicloserina	6 meses^b	Etionamida Fluoroquinolona Cicloserina	12-18 meses

^a Inyectables: incluyen aminoglucósidos y Cap (polipeptídico). S (si no fue usada), de lo contrario pueden usarse Am o Ka. Si ambos fármacos (Ka y Am) fueron usados previamente o se sospecha resistencia a uno de ellos o ambos (ya que en general hay resistencia cruzada entre Ka y Am), la Cap es la opción preferida. Luego del 2^{do} mes de administración diaria pasar a intermitente (trisemanal) para disminuir toxicidad, lo permite su efecto postantibiótico prolongado. Los inyectables pueden utilizarse por vía IM o EV diluidos.

^b O hasta obtener antibiograma

6.3- Esquemas según antibiograma en TBMFR (tratamiento individualizado)

En la **fase inicial**, luego de obtenidas las pruebas de sensibilidad, el esquema terapéutico deberá estar compuesto de al menos 4 fármacos incluyendo un inyectable. La duración estimada de esta fase es de 6 meses, o mejor, hasta obtener la conversión bacteriológica sostenida del cultivo del esputo (2 cultivos negativos, separados por 1 a 2 meses).

La **fase de continuación** (habitualmente sin inyectable): 12-18 meses con al menos 3 fármacos hasta obtener la curación (ver definiciones). Los cultivos se

deberán mantener negativos durante todo ese período (no menos de 5 cultivos en el último año de tratamiento, espaciados entre sí por lo menos 1 mes).

El **tratamiento de la TBFR debe ser estrictamente observado y administrado a diario*** (con la excepción de los inyectables si su uso se prolonga más de 2 meses).

Se deben realizar monitoreos mensuales con exámenes bacteriológicos (directo y si es posible cultivo) y exámenes sanguíneos de rutina (hemograma, VSG, hepatograma, creatinina) en la primera fase y cada 2 meses en la segunda. La administración del esquema de tratamiento estandarizado con fármacos de reserva estará a cargo de un profesional con experiencia en su manejo y se sugiere la consulta inicial a un centro de referencia.

* 6 veces a la semana (lunes a sábados)

- **Esquemas para monorresistencias^{27,29}:**
 - **a H:** 2 REZS* / 7 RE (9 meses)
 - **a R:** 2 HEZS* / 10 HE (12-18 meses) (con confirmación bacteriológica de sensibilidad a H)
 - **a Z:** 2 HRES* / 7 HR (9 meses)
 - **a E:** 2 HRZS* / 4 HR (6 meses)
 - **a S:** esquema categoría I
- puede reemplazarse la S por una FQ, preferentemente Lfx o Mfx.

- Esquemas para **polirresistencia:**
 - La más común es **a H + S:** 2REZKa / 7 RE (Ka puede permutarse por una FQ)
 - Si la polirresistencia **incluye R** (pero no H), el esquema terapéutico deberá durar 12-18 meses.

6.4-Tratamiento estrictamente supervisado:

En todos los pacientes con fármacorresistencia es esencial asegurar el éxito del esquema instituido dado el riesgo de salud pública que representa la persistencia de su contagiosidad. Para eso la estrategia DOTS/TAES deberá aplicarse con la mayor rigurosidad lo que implica:

- la decisión política y el apoyo continuo de las autoridades respecto del diagnóstico y el tratamiento de los enfermos resistentes

- la existencia de una red terapéutica que permita supervisar el tratamiento y dar el apoyo social y psicológico al paciente y a la familia
- la provisión adecuada y continuada de fármacos de segunda línea de calidad adecuada
- el registro y notificación de los casos a los programas de control de TB locales

6.5-Tratamiento quirúrgico de la TBFR:

- Si las lesiones son unilaterales y el examen funcional respiratorio lo permite, la cirugía de exéresis parecería asegurar una mejor curación que el tratamiento médico únicamente³⁰, en particular cuando no se dispone de 4 fármacos útiles. A pesar de que no existen estudios controlados y aleatorizados sobre la contribución del tratamiento quirúrgico en el manejo de la TBFR, prácticamente todas las guías clínicas incluyen un apartado sobre esta modalidad terapéutica²⁶.
- La experiencia del grupo de Iseman y col. es ilustrativa. A principios de los 90's este grupo informó que sólo el 5.6% de una serie de 171 pacientes con TBFR y resistencia mediana a seis fármacos recibió tratamiento quirúrgico. La tasa de curación fue 56% y la mortalidad por TB fue 22%³¹. Diez años más tarde, el mismo grupo presentó una serie de 205 pacientes también con resistencia mediana a 6 fármacos. En esta nueva serie de pacientes el tratamiento quirúrgico se ofreció a todos aquéllos que, en base a la experiencia previa, tenían muy alta probabilidad de fracaso dado el patrón de resistencia y/o la extensión de las lesiones. El 63% de los pacientes fue sometido a tratamiento quirúrgico. En esta serie la tasa de curación ascendió a 75% y la mortalidad atribuible a TB se redujo a 12%³⁰.
- Aún así, en ausencia de estudios aleatorizados, la indicación quirúrgica en el manejo de la TBFR continúa siendo un asunto polémico. Por otra parte, es preciso resaltar que, aún después de una cirugía exitosa, el paciente debe completar el esquema farmacológico establecido inicialmente pues la cirugía no permite acortar la duración del tratamiento.

6.7-Indicaciones de hospitalización en TBFR:

- La TBFR no constituye en sí misma una indicación de internación. En caso de requerirla, deberán tomarse los máximos recaudos para asegurar el control de infección hospitalaria (aislamiento adecuado, renovación del aire idealmente de 12 cambios/hora, protección respiratoria del personal de salud). Muchos programas internan a sus pacientes durante los primeros días del tratamiento para vigilar reacciones adversas o inclusive durante la fase inicial del mismo.
- Los criterios de internación de un paciente con TBFR son los siguientes:
 - Complicaciones de la TB (hemoptisis, insuficiencia respiratoria, deterioro clínico manifiesto)
 - Comorbilidades como la diabetes mellitus no adecuadamente controlada, sida avanzado, alcoholismo crónico y adicción a drogas ilícitas
 - Condiciones socioeconómicas que impidan cumplir el tratamiento (personas sin techo, o residentes de áreas de difícil acceso para garantizar el control y

tratamiento supervisado). Puede optarse por mantener residencias adecuadas bajo la administración de personal de salud

- Casos bacilíferos en contacto con niños o personas inmunodeprimidas.

6.8- Condiciones de bioseguridad durante la internación de pacientes con TBFR

Las medidas de bioseguridad contempladas en las Guías de 1994 y 2005 del CDC y OMS de 1999, ampliada en 2005 deben respetarse tanto como sea posible para prevenir la expansión de las cepas de TBFR a otros pacientes y al personal de salud.

Básicamente comprenden:

- **Medidas administrativas**, cuyo objeto es reducir la diseminación de partículas infectantes a través del diagnóstico y tratamiento precoz con fármacos útiles; el aislamiento de los pacientes y el control periódico de los trabajadores de la salud
- **Medidas de ingeniería**, que se refieren a la ventilación ya sea mediante ventanas abiertas, extracción forzada de aire o los más costosos equipos de filtrado de alta eficiencia (HEPA, acrónimo en inglés)
- **Protección respiratoria personal**, que incluyen la colocación de máscaras quirúrgicas a los pacientes que deban deambular por el hospital y respiradores N-95 al personal de salud que trabaje en contacto con ellos

7. SITUACIONES ESPECIALES

7.1-TBFR y sida

- En ciertos escenarios, la TBFR se asocia con frecuencia al VIH/sida, por lo que el diagnóstico de TBFR debe tenerse presente en pacientes con VIH/sida.
- Los esquemas terapéuticos aplicables a la TBFR en pacientes con sida son los mismos descriptos en el punto 6.
- Es muy importante la iniciación precoz del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) cuando esté indicado para obtener la reconstitución inmunológica del paciente y garantizar su supervivencia. El TARGA debe iniciarse según las pautas de uso en consulta con el infectólogo.
- La asociación de inhibidores de proteasa y R está contraindicada. Para que la TBFR conserve la sensibilidad a R pueden utilizarse esquemas alternativos que incluyan inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (como el efavirenz) asociados a dos inhibidores nucleosídicos. Se acepta que estos esquemas tienen eficacia similar a los que incluyen inhibidores de la proteasa³².
- No se conocen interacciones entre fármacos antituberculosos de segunda línea y antirretrovirales.
- El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) consiste en el aparente reagravamiento de las lesiones por TB al incrementarse el nivel de CD4+ en los pacientes que efectúa tratamiento conjunto antituberculosis y TARGA. Este síndrome no se asocia a una reactivación bacteriológica sino más bien inmunológica, lo que explica la aparente progresión de las lesiones. Ocurre

en menos del 30% de los casos que reciben tratamiento conjunto y no es indicación de suspensión de ninguna de las dos terapias. Si es necesario se lo medica con antiinflamatorios no esteroides y en caso de falta de respuesta a los mismos, corticoides en dosis no inmunodepresoras³³.

7.2-TBFR y diabetes mellitus

- Del mismo modo que la TB en general, la TBFR es más frecuente en pacientes diabéticos³⁴. Si el tratamiento antituberculosis incluye R es aconsejable administrar insulina (si el paciente no la recibía) para obtener un mejor control de la glucemia (en caso de mono o polirresistencias que no incluyan esa droga).
- Las fluoroquinolonas pueden provocar disglucemia, por lo que si se las administra a pacientes con TBFR y diabetes deben extremarse los controles de la glucemia.

7.3-TBFR e insuficiencia renal

- En los pacientes con insuficiencia renal deberá ajustarse la dosis de la mayoría de los fármacos según el aclaramiento de creatinina, con la excepción de R, H y PAS.

7.4-TBFR en embarazo y lactancia:

- El embarazo es una situación comprometida en la que fármacos como inyectables (aminoglucósidos y Cm), Eto/Pto están contraindicados, mientras las FQ se indican en ausencia de otras alternativas. Por lo tanto lo ideal es evitar el embarazo durante el tratamiento de las TBFR. Antes de iniciar el tratamiento de TBFR se recomienda realizar una prueba de embarazo a toda mujer en edad fértil y durante el mismo se debe ofrecer atención de planificación familiar. El esquema de tratamiento de la mujer embarazada deberá ser absolutamente individualizado. En casos de severo compromiso de la salud materna podrá inducirse el parto anticipadamente. Luego del parto, si la madre persiste positiva deberá estar aislada del niño hasta presentar cultivo negativo de su esputo.
- Respecto de la lactancia, no está establecido el efecto tóxico para el lactante de las pequeñas dosis de fármacos que se excretan en la leche. Es aconsejable (si existe la posibilidad) alimentar al lactante con fórmulas de leche maternizada educando a la madre en su uso correcto e higiénico²⁷.

7.5-TBFR y hepatopatía severa y/o descompensada:

- Q, Cs/Tz, E e inyectables son fármacos que pueden administrarse en hepatopatías, por lo que existe en estos casos la posibilidad de un tratamiento con por lo menos 3 fármacos orales y un inyectable. El PAS es potencialmente hepatotóxico, se lo puede utilizar, aunque con precaución. Eto y Z son fármacos que no se aconseja utilizar en estos pacientes, excepto que sea imprescindible por el perfil de resistencias o la disponibilidad de drogas, en cuyo caso se introducirán individualmente y con controles exhaustivos.

7.6-TBFR extrapulmonar

- El diagnóstico bacteriológico de TBFR es más difícil en las formas extrapulmonares de la enfermedad porque en estas localizaciones las lesiones suelen contener muy pocos bacilos y el cultivo es con frecuencia negativo. Una vez hecho el diagnóstico de TBFR por cultivo y antibiograma, las pautas terapéuticas son las mismas de la TBFR pulmonar.
- En la meningitis y la pericarditis por TBFR se debe agregar corticoides durante la etapa inicial del tratamiento.
- En pacientes con TBFR/sida se debe realizar el diagnóstico diferencial entre la TB ganglionar con escasa respuesta al tratamiento o aún progresión lesional y el SIRI. El cultivo muestra un franco desarrollo micobacteriano en el fracaso de tratamiento mientras que en el SIRI no se debería observar desarrollo alguno.

7.7-TBFR en pediatría

- El diagnóstico bacteriológico de TB en pediatría suele ser difícil. Si el paciente no expectora, puede recurrirse al cultivo de lavado o aspirado gástrico en ayunas, al esputo inducido o al material de lavaje obtenido durante una fibrobroncoscopia. Aún en ausencia de confirmación bacteriológica de fármacorresistencia, el antecedente epidemiológico (contacto estrecho con caso índice TBFR) en un niño con TB es de suficiente peso para indicar fármacos de segunda línea de acuerdo al antibiograma o al esquema empírico del caso índice. No suelen disponerse de presentaciones pediátricas de fármacos de segunda línea, por lo que éstos deberán fraccionarse según el peso del paciente.

8. MANEJO DE LOS CONTACTOS

- El control de foco se efectúa mediante PPD (2 UT de PPD RT23 o 5 UT de PPD S) y radiografía de tórax. A esto se agrega el examen directo y el cultivo de esputo con antibiograma en los contactos que son sintomáticos respiratorios (no basta la baciloscopia, dado que el contacto enfermo tiene alto riesgo de TBFR).
- Los objetivos principales del estudio de contactos son:
 - detectar tempranamente los casos de TBMR y tratarlos lo más pronto posible para interrumpir la cadena de transmisión
 - llevar registro de personas infectadas con TBMR y realizar su vigilancia periódica
 - reconstruir la cadena de transmisión de la enfermedad para detectar posibles casos ocultos en el seno de la familia o la comunidad
- Es importante mantener capacitado al personal de nivel de atención primaria de la salud en el manejo de contactos, ya que es su responsabilidad; asimismo, los niveles superiores deben supervisar el estudio de contactos y verificar que éste haya sido correcto, adecuado y minucioso.
- El control de foco debe hacerse obligatoriamente en el primer círculo de contactos (convivencia diaria ≥ 6 h) y en el segundo círculo (contacto frecuente pero < 6 h, no solamente familiares sino también laborales, escolares o comunitarios). Los pasos a seguir son:

1. censo de contactos
 2. visita domiciliaria
 3. consulta médica
- El solo hallazgo de PPD positiva (>10 mm en inmunocompetentes, >5 mm en inmunodeprimidos) sin lesiones pulmonares ni bacteriología positiva no permite deducir si la infección está provocada por el caso de TBFR o por otro enfermo, con *M. tuberculosis* potencialmente pansensible. Si el caso índice es monorresistente a R se indica quimioprofilaxis con 9 H, si es monorresistente a H la profilaxis se hará con 4 R²⁹. La indicación de quimioprofilaxis es más perentoria en menores de 15 años.
 - No existe evidencia científica de la utilidad de la quimioprofilaxis con otros fármacos a los que el caso índice pueda ser sensible (E, Z, FQs).
 - Es muy importante el control estrecho de los contactos de un caso de TBFR (semestral o cuando aparece sintomatología) durante los 2 primeros años del diagnóstico del caso índice, que es el período de mayor riesgo de evolución de la infección a TB enfermedad.

9. VIGILANCIA

9.1 Del nivel de resistencia a drogas antituberculosas

La evaluación de la prevalencia de resistencia a las drogas permite conocer la magnitud del problema y la eficacia en la administración de tratamientos, da sustento al diseño de esquemas terapéuticos empíricos, permite identificar señales de alarma que indican la necesidad de implementar medidas correctivas adecuadas para la situación. El seguimiento de la evolución de los indicadores a lo largo del tiempo permite evaluar la eficacia de las acciones de control y de las eventuales medidas correctivas implementadas.

En general, en países con alta o mediana prevalencia de tuberculosis, la prevalencia de la resistencia no puede ser evaluada con los datos de la rutina de trabajo, ya que la prueba de sensibilidad es realizada en casos seleccionados según el riesgo. Son necesarios sistemas de vigilancia que se alimentan con datos representativos de los casos de un país, de un área geográfica, de un grupo particular de casos (retratamientos, coinfectados con HIV, etc) o de la población atendida en una institución. Los estudios se repiten con una frecuencia adecuada y se basan en los resultados de las pruebas de sensibilidad con calidad garantizada. Existen guías técnicas que orientan el diseño de estos estudios³⁵.

9.2 De la transmisión

La genotipificación de *M. tuberculosis* es muy útil en escenarios proclives a la transmisión de TBFR, en particular, en sitios adonde convergen pacientes con TB de larga data y pacientes con VIH/sida u otra causa de inmunodepresión:

- áreas, países o regiones con alta prevalencia de TBFR
- grandes hospitales de referencia de enfermedades infecciosas

- cárceles
- centros de rehabilitación de drogadicciones
- hogares

Las pruebas de genotipificación de *M. tuberculosis* demandan ciertas condiciones de infraestructura, equipamiento y personal entrenado por lo que su aplicación en Latinoamérica está restringida a unos pocos laboratorios. Si se las aplica en particular a *M. tuberculosis* fármacorresistente se debe poner énfasis en otras dos condiciones:

- el laboratorio proveedor de los aislamientos debe operar bajo normas de control de calidad de las pruebas de sensibilidad
- el laboratorio que realiza la extracción de ácidos nucleicos debe observar estrictas condiciones de bioseguridad

La genotipificación de los aislamientos permite:

- confirmar episodios de transmisión
 - detectar cadenas epidemiológicas no sospechadas
 - diferenciar entre episodios de transmisión y eventos de contaminación cruzada de muestras, particularmente útil en laboratorios con alta carga de trabajo de hospitales de referencia³⁶.
 - vigilar la transmisión en el seno de un determinado escenario o país y aún a través de fronteras
 - Evaluar la eficacia y orientar las estrategias de los programas de control
- El RFLP (*restriction fragment length polymorphism*) con la secuencia de inserción IS6110³⁷ continúa siendo el método estándar internacional para estudios epidemiológicos. Sin embargo, este método es muy laborioso, lento y difícil de normalizar inter-experimento e inter-laboratorio.
 - Recientemente se ha propuesto su sustitución por el MIRU/VNTR (*mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat*)³⁸. Este método arroja resultados fácilmente comunicables y comparables en tiempo real: A pesar de sus innegables ventajas, esta tecnología sólo es práctica y expeditiva en su versión automatizada, la cual no está aún al alcance de la mayoría de los laboratorios latinoamericanos que han accedido al RFLP IS6110 y construido sus bases de datos de genotipificación a lo largo de la década pasada.
 - Métodos rápidos y accesibles basados en PCR como el spoligotyping³⁹ o el DRE-PCR⁴⁰ suelen ser útiles ya sea como complemento de los anteriores o como prueba tamiz.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Cole ST , Brosch R , Parkhill J , Garnier T , Churcher C , Harris D et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998; 393: 537-44.
- 2- WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2007.376).
- 3- UNAIDS (Joint United Nations programme on HIV/AIDS). Report on the global AIDS epidemic 2006. Disponible en Internet en: <http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2006>
- 4- WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world report no.3 WHO/HTM/TB/2004.343 Disponible en Internet en: http://www.who.int/tb/publications/who_htm_tb_2004_343/en/
- 5- Shah NS, Wright A, Bai GH, Barrera L, Boulahbal F, Martin-Casabona N, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2007. 13:380-7.
- 6- Brito RC, Gounder D, Bonfim de Lima D, Siqueira H, Cavalcanti HR, Pereira MM, Kritski AL. Resistência aos medicamentos anti-tuberculose de cepas de *M. tuberculosis* isoladas de pacientes atendidos em Hospital Geral de Referência para Tratamento de AIDS no Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol* 2004; 30: 255-62.
- 7- Waisman JL, Palmero DJ, Guemes-Gurtubay JL, Videla JJ, Moretti B, Cantero M et al. Evaluation of the control measures adopted against an epidemic of AIDS-related multidrug-resistant tuberculosis in a Latin-American hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 71-6.
- 8- Fleck F. WHO uses work on tuberculosis in Lima as model for tackling AIDS. *BMJ.* 2004 Jul 31; 329: 252.
- 9- Raviglione M, Smith IM. XDR tuberculosis-implications for global public health. *N Engl J Med* 2007; 356: 656-9.
- 10- Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 640-5.
- 11- Holtz T, Sternberg M, Kammerer S, Laserson KF, Riekstina V, Zarovska E. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med* 2006; 144: 650-9.
- 12- Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25: 928-36.
- 13- Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004: Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians. Capítulo 2, p: 16-19.
- 14- Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim SJ, Tlali RE, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 887-93.
- 15- Tuberculosis Division International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Tuberculosis bacteriology-priorities and indications in high prevalence countries: position of the technical staff of the Tuberculosis Division of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 355-61.

- 16- WHO. Laboratory services in tuberculosis control .WHO/TB/98.258.
- 17- Canetti G, Rist N, Grosset J. Measurement of sensitivity of the tuberculous bacillus to antibacillary drugs by the method of proportions. Methodology, resistance criteria, results and interpretation. Rev Tuberc Pneumol (Paris) 1963; 27: 217-72.
- 18- Miller MA, Thibert L, Desjardins F, Siddiqi SH, Dascal A. Testing of susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide: comparison of Bactec method with pyrazinamidase assay. J Clin Microbiol 1995; 33: 2468-70.
- 19- Lemus D, Montoro E, Echemendía M, Martín A, Portaels F, Palomino JC. Nitrate reductase assay for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: simple and inexpensive method for low-resource laboratories. J Med Microbiol 2006; 55: 861-63.
- 20- Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part II. Active tuberculosis and drug resistance. Expert Rev Mol Diagn 2006; 6: 423-32.
- 21- Martin A, Portaels F, Palomino JC. Colorimetric redox-indicator methods for the rapid detection of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. J. Antimicrob Chemother. 2007; 59: 175-83.
- 22- WHO. Policy guidance on TB drug susceptibility testing (DST) of second-line drugs (SLD) Disponible en Internet en: http://www.who.int/tb/features_archive/xdr_mdr_policy_guidance/en/index.html
- 23- Laszlo A, Rahman M, Espinal M, Raviglione M, and the WHO/IUATLD Network of Supranational Reference Laboratories. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD. Supranational Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994-1998. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6: 748-56.
- 24- Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. JAMA 2000; 283: 2537-45.
- 25- Kim SJ, Espinal MA, Abe C, Bai GH, Boulahbal F, Fattorin L, et al. Is second-line anti-tuberculosis drug susceptibility testing reliable? Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 1157-8.
- 26- Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 827-39.
- 27- WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361.
- 28- Dalcolmo M, Fortes A, Fiuza de Melo FA, et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. Jornal Brasileiro de Pneumologia 1999; 25: 70-7.
- 29- Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. París, Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), 2003, p:156-92.
- 30- Chan ED, Laurel V, Strand M, Chan J, Huynh, Goble M, Iseman M. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 1103-9.
- 31- Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR. Treatment of 171 Patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. N Eng J Med 1993; 328: 527-32.

- 32- Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. Treatment for adult HIV infection. 2006 recommendations of the international AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006; 296: 827-43.
- 33- Colebunders R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10: 946-53.
- 34- Bashar M, Alcibes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest* 2001; 120: 1514-9.
- 35- WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO/CDS/TB/2003/320; WHO/CDS/CSR/RMD/2003.3
- 36- Alonso V, Paul R, Barrera L, Ritacco V. [False diagnosis of tuberculosis by culture] *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 287-94.
- 37- van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 406-9.
- 38- Supply P, Allix C, Lesjean S, Cardoso-Oelemann M, Rusch-Gerdes S, Willery E, et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4498-510.
- 39- Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, van Agterveld M, van Soolingen D, Kuijper S, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 907-14.
- 40- Sola C, Horgen L, Maisetti J, Devallois A, Goh KS, Rastogi N. Spoligotyping followed by double-repetitive-element PCR as rapid alternative to IS6110 fingerprinting for epidemiological studies of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1122-4.

