Autores: Neil W. Schluger, MDScott K Heysell, MD, MPHGerald Friedland, MD**Section Editor:** John Bernardo, MD**Deputy Editor:** Elinor L Baron, MD, DTMH

Divulgaciones del contribuyente

Todos los temas se actualizan a medida que se dispone de nueva evidencia y se completa nuestro proceso de revisión por pares .

Revisión de literatura vigente hasta: Jun 2019. | **Este tema se actualizó por última vez** el 8 de mayo de 2019.

- **Qué hay de nuevo**

  Directrices actualizadas de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente (febrero de 2019, modificado en marzo de 2019)

  En marzo de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió directrices consoli…
  Lee mas

INTRODUCCIÓN La

tuberculosis (TB) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la TB se han vuelto más complejos debido a la resistencia a los fármacos antituberculosos de uso común. (Ver "Epidemiología y mecanismos moleculares de la tuberculosis farmacorresistente" .)

El manejo de la tuberculosis farmacorresistente puede ser difícil y puede requerir el uso de medicamentos de segunda línea y / o resección quirúrgica. El manejo de tales pacientes debe ser realizado por personas con experiencia en esta área o en una consulta muy cercana con dichas personas, en el contexto de una infraestructura de salud pública de apoyo [1-6]. Los buenos resultados de los pacientes dependen de un diagnóstico rápido y preciso junto con la administración de una terapia adecuada con una estrecha vigilancia para garantizar el cumplimiento del régimen de tratamiento y la seguridad del paciente.

Las cuestiones relacionadas con el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente se revisan aquí. Las cuestiones relacionadas con el tratamiento de la tuberculosis farmacodependiente se analizan por separado, al igual que las relacionadas con las interacciones entre los medicamentos antirretrovirales de segunda línea y la terapia antirretroviral en personas infectadas por el VIH. (Consulte "Tratamiento de la tuberculosis pulmonar farmacodependiente en adultos no infectados por el VIH" y "Tratamiento de la tuberculosis pulmonar en adultos infectados por el VIH: inicio de la terapia" .)

DEFINICIONES

Tipos de tuberculosis farmacorresistente : las definiciones para describir los diferentes tipos de tuberculosis farmacorresistente incluyen las siguientes:

- El término "TB resistente a los medicamentos" se refiere a la TB causada por un aislado de *Mycobacterium tuberculosis* que es resistente a uno o más medicamentos antituberculosos.
- El término "TB monorresistente" se refiere a la TB causada por un aislamiento de *M. tuberculosis* que es resistente a un solo agente antituberculoso.
- El término "TB poli resistente" se refiere a la TB causada por un aislamiento de *M. tuberculosis* que es resistente a más de un agente antituberculoso; el aislado puede ser resistente a la isoniacida (INH) o la rifampicina, pero no a ambas.
- El término "TB resistente a múltiples fármacos" (MDR-TB) se refiere a la TB causada por un aislamiento de *M. tuberculosis* que es resistente tanto a INH como a rifampicina y posiblemente a agentes adicionales [7].
- El término "TB pre-extensivamente resistente a los medicamentos" (pre-XDR-TB) se refiere a un aislado de *M. tuberculosis* que es resistente a INH y rifampicina y quinolonas o todos los agentes inyectables (estreptomicina , amikacina , kanamicina o capreomicina).).
- El término "TB extensivamente farmacorresistente" (XDR-TB) se refiere a la TB causada por un aislado de *M. tuberculosis* que es resistente al menos a INH, rifampicina y fluoroquinolonas, así como a aminoglucósidos (amikacina , kanamicina) o capreomicina. o ambos [8]. (Ver "Epidemiología de la tuberculosis extensamente resistente a los medicamentos", sección "Definiciones" .)
- El término "TB totalmente resistente a los medicamentos" (TDR-TB) se refiere a un aislamiento de *M. tuberculosis* resistente a todos los medicamentos probados localmente [9,10]. Sin embargo, los estudios publicados que describían inicialmente TDR-TB no incluían pruebas de susceptibilidad para agentes de uso menos frecuente con actividad contra la TB (incluida la cicloserina , terizidona, clofazimina , linezolid o carbapenems) o agentes más recientemente introducidos (incluida la bedaquilina y el delamanid) (Ver "Epidemiología de la tuberculosis extensamente resistente a los medicamentos", sección "Definiciones" .)
- La resistencia primaria a los medicamentos se refiere a la infección causada por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a los medicamentos que se contrae en ausencia de una terapia antituberculosa previa.
- La resistencia secundaria a los medicamentos se refiere al desarrollo de la resistencia a los medicamentos durante o después de la terapia antituberculosa en pacientes que previamente habían tenido TB sensible a los medicamentos y no se habían vuelto a infectar por un organismo diferente resistente a los medicamentos.

Categorías de medicamentos : las definiciones para describir las categorías de medicamentos antituberculosos incluyen las siguientes:

- Medicamentos de primera línea: los medicamentos de primera línea incluyen INH, rifampina, pirazinamida y etambutol ; estos medicamentos que constituyen el régimen de tratamiento empírico inicial para la presunta tuberculosis farmacodependiente (tabla 1).

- Medicamentos de segunda línea: los medicamentos de segunda línea son medicamentos que se agregan o sustituyen a los medicamentos de primera línea cuando se encuentra (o se sospecha que tienen) resistencia a los medicamentos, o en casos de intolerancia o toxicidad a los medicamentos (tabla 2).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas y las características radiográficas de la tuberculosis farmacorresistente son comparables a las de la tuberculosis farmacodependiente. (Ver "Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en adultos" .)

Los predictores más importantes de la tuberculosis farmacorresistente son [5,11]:

- Un episodio previo de tratamiento de la tuberculosis.
- Hallazgos clínicos y / o radiográficos persistentes o progresivos durante el tratamiento de la TB
- Residencia o viaje a una región con alta prevalencia de tuberculosis farmacorresistente
- Exposición a una persona con tuberculosis infecciosa resistente a los medicamentos conocida o sospechada

Los factores de riesgo adicionales asociados con el desarrollo de TB farmacorresistente se resumen en la tabla (tabla 3) y se analizan con mayor detalle por separado. (Ver "Epidemiología y mecanismos moleculares de la tuberculosis farmacorresistente", sección "Factores de riesgo para el desarrollo de la resistencia farmacológica" .)

TRATAMIENTO EMPÍRICO

La decisión de iniciar un régimen de tratamiento empírico ampliado para la TB resistente a los medicamentos (un régimen que incluye medicamentos de segunda línea) a la espera de los datos de susceptibilidad a los medicamentos convencionales basados en la cultura depende de la gravedad de la enfermedad clínica y del grado de sospecha de resistencia a los medicamentos TB (dados los factores epidemiológicos, los resultados del bacilo ácido-rápido [AFB], la amplificación de ácido nucleico y / o las pruebas moleculares para la resistencia al fármaco).

Los pacientes para los cuales se puede justificar un régimen de tratamiento empírico expandido incluyen:

- Pacientes con fracaso del tratamiento (cultivo de esputo de AFB positivo después de cuatro meses de terapia)
- Pacientes con recaída (TB recurrente después de completar el tratamiento con cura aparente)
- Pacientes con exposición a un individuo con tuberculosis farmacorresistente.
- Pacientes con residencia o viaje a una región con alta prevalencia de tuberculosis farmacorresistente

Puede ser razonable aplazar el tratamiento hasta que los resultados de susceptibilidad a los medicamentos estén disponibles para los pacientes que no están gravemente enfermos y se pueden aislar si son potencialmente infecciosos, especialmente en circunstancias en las que hay pocas opciones de tratamiento disponibles.

Un régimen empírico expandido generalmente consiste en medicamentos de primera línea (isoniazida , rifampina y pirazinamida) más dos o más medicamentos adicionales. La infección sistémica grave (como meningitis o enfermedad miliar) debe provocar la adición de al menos tres medicamentos adicionales. Estos medicamentos adicionales pueden incluir una fluoroquinolona, bedaquilina , un agente inyectable y / u otro agente de segunda línea central (tabla 4). Nunca se debe agregar un solo medicamento a un régimen que falla, ya que esto puede llevar a una resistencia adquirida al nuevo medicamento.

La elección de los medicamentos de segunda línea debe reflejar el historial de tratamiento anterior, el patrón de resistencia al fármaco del caso fuente (si está disponible), los patrones probables de resistencia en la región de origen del paciente y, si está disponible, los resultados de las pruebas moleculares del aislado para la resistencia a los medicamentos. El régimen debe elegirse en consulta con una persona que tenga experiencia en el tratamiento de la TB farmacorresistente y debe administrarse en un contexto de manejo de casos centrado en el paciente con terapia observada directamente. (Ver "Adherencia al tratamiento de la tuberculosis".)

El régimen debe ajustarse en consecuencia una vez que los resultados de susceptibilidad a los medicamentos estén disponibles, como se explica en las siguientes secciones.

La dosificación del fármaco se resume en las tablas (tabla 1 y tabla 2).

TRATAMIENTO DE LA TB MONORESISTENTE

El enfoque clínico para el tratamiento de la TB monorresistente varía según el agente al que el aislado sea resistente. En general, el enfoque para la selección de la terapia antituberculosa es similar para las personas con y sin VIH, aunque muchos prefieren extender la duración de la terapia para pacientes infectados con VIH en aproximadamente tres meses.

La dosificación del fármaco se resume en las tablas (tabla 1 y tabla 2).

Monorresistencia a isoniacida : el enfoque para el tratamiento de pacientes con TB con resistencia a isoniacida (INH) generalmente se basa en la opinión de expertos informados por estudios retrospectivos o de un solo brazo.

Las opciones para el tratamiento de pacientes con TB conocida como INH monorresistente incluyen [5,12]:

- **Opción 1** : Rifampina diaria , etambutol , pirazinamida y levofloxacina durante seis meses (o cuatro meses después de la conversión del cultivo) [1,12,13]. En pacientes infectados por el VIH, es razonable prolongar la terapia durante tres meses adicionales [14-16].

  Este enfoque se basa en los ensayos realizados por el Hong Kong Chest Service / BritishMedical Research Council que demostraron tasas de éxito del 95% al 98% entre 107 pacientes con enfermedad resistente a INH [17]. También está respaldado por un estudio retrospectivo de pacientes con TB monorresistente con INH tratados durante seis meses; las tasas de fracaso o recaída del tratamiento fueron comparables con los pacientes con TB farmacodependiente [16], aunque en muchos pacientes la duración del tratamiento se extendió porque la pirazinamida no se administró durante los seis meses completos inicialmente.

- **Opción 2** : si el paciente no tolera la pirazinamida , se puede usar un régimen consistente en rifampicina , etambutol y fluoroquinolona durante 9 a 12 meses; La susceptibilidad a las fluoroquinolonas debe ser confirmada [18].

Para el tratamiento de pacientes para los cuales no se dispone de pruebas de sensibilidad a los medicamentos, pero se sabe que residen en una región con un nivel de fondo de resistencia a INH> 7 por ciento, un enfoque aceptable consiste en una fase intensiva estándar (por ejemplo, INH, rifampina , pirazinamida , y etambutol), seguido de una fase de continuación que consiste en INH y rifampicina con la adición de etambutol (en lugar de INH y rifampicina solo) [19,20]. (Consulte "Tratamiento de la tuberculosis pulmonar farmacodependiente en adultos no infectados por el VIH" .)

La terapia eficaz para la TB monorresistente con INH se asocia con tasas muy altas de respuesta bacteriológica y clínica (> 95 por ciento) y tasas de recaída bajas (<5 por ciento) [16,21].

Monoresistencia a otros agentes.

- Rifampina : los pacientes con monorresistencia a rifampicina deben tratarse como la TB multirresistente (MDR-TB), de acuerdo con las directrices de la Organización Mundial de la Salud [1,2,4]. La resistencia a la rifampicina se considera un sustituto de la MDR-TB porque la monorresistencia a la rifampicina es rara [22]. (Consulte 'Tratamiento de la TB multirresistente' más adelante).

- Pirazinamida : los pacientes con monorresistencia a pirazinamida deben recibir tratamiento con INH y rifampicina durante nueve meses. Esta combinación tiene una tasa de éxito> 96 por ciento en ensayos grandes [23-25]. Muchos aislamientos con monorresistencia a pirazinamida reflejan la enfermedad de *M. bovis* . (Ver "Mycobacterium bovis" .)

- **Otros agentes** : la monorresistencia al etambutol , la estreptomicina o los agentes de segunda línea tiene poca importancia clínica; los pacientes con enfermedad causada por estos aislamientos pueden tratarse como para la TB farmacodependiente (fase intensiva: INH, rifampicina , pirazinamida y etambutol [si no es resistente] durante dos meses; seguida de la fase de continuación: INH y rifampicina durante cuatro meses). (Consulte "Tratamiento de la tuberculosis pulmonar farmacodependiente en adultos no infectados por el VIH" .)

TRATAMIENTO DE LA TB POLY RESISTENTE

El término "

TB

poli resistente" se refiere a la TB causada por un aislamiento de *M. tuberculosis* que es resistente a más de un agente antituberculoso; el aislado puede ser resistente a la isoniacida(INH) o la rifampicina, pero no a ambas. (Vea 'Definiciones' arriba).

Para fines de tratamiento, la distinción de TB poli resistente se refiere a la resistencia a INH más la resistencia a otro agente de primera línea además de la rifampicina . La TB resistente a la rifampicina (considerada un sustituto de la TB [MDR-TB] resistente a múltiples fármacos) se trata como la TB-MDR. (Consulte 'Tratamiento de la TB multirresistente' más adelante).

El tratamiento de la TB poli-resistente depende del patrón de resistencia al fármaco; en general, el régimen de tratamiento debe incluir tantos agentes de primera línea como sea posible, más una fluoroquinolona y / u otro fármaco de segunda línea principal [26]:

- Los pacientes con TB resistente a INH y etambutol deben ser tratados con rifampicina , pirazinamida y una fluoroquinolona (levofloxacina o moxifloxacina) durante 6 a 9 meses.

- Los pacientes con TB resistente a INH y pirazinamida deben tratarse con rifampicina , etambutol y fluoroquinolona durante 9 a 12 meses.

- Los pacientes con TB resistente a INH, etambutol y pirazinamida deben tratarse con rifampicina , una fluoroquinolona y dos agentes orales (bedaquilina y linezolid) durante 9 a 12 meses.

Para todos los TB poli-resistentes, la duración del tratamiento debe ser individualizada a la rapidez de conversión del cultivo a negativa y se debe considerar una duración más prolongada para los pacientes con enfermedad extensa.

La dosificación del fármaco se resume en las tablas (tabla 1 y tabla 2).

TRATAMIENTO DE LA TB RESISTENTE A MULTITRUGA

El término "TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB)" se refiere a un aislamiento de *M. tuberculosis* que es resistente tanto a la isoniazida (INH) como a la rifampicina y posiblemente a otros agentes. (Vea 'Definiciones' arriba).

El enfoque de tratamiento discutido a continuación está garantizado para pacientes con TB-MDR o TB monorresistente con rifampicina. Los regímenes se deben elegir en consulta con una persona que tenga experiencia en el tratamiento de la TB-MDR siempre que sea posible.

Además, la consideración de la cirugía está justificada bajo circunstancias específicas. (Consulte "Función de la cirugía para la tuberculosis pulmonar o MDR pulmonar a continuación ").

Enfoque clínico

Adultos no embarazados

Principios generales : el enfoque para el tratamiento de la MDR-TB depende de los resultados de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos (DST) y la disponibilidad de agentes antituberculosos. El número óptimo de medicamentos, la combinación de medicamentos y la duración de la terapia para el tratamiento de la TB-MDR son inciertos; los ensayos clínicos están contribuyendo a desarrollos nuevos y favorables en la terapéutica para la tuberculosis multirresistente y la evolución de las pautas. Estos incluyen el uso de regímenes sin los agentes inyectables, la inclusión de bedaquilina como agente central, la duración más corta de los regímenes y un mayor reconocimiento de la necesidad de servicios de apoyo centrados en el paciente para mejorar el éxito del tratamiento.

El diseño del régimen de tratamiento puede ser difícil y debe tener en cuenta varios factores [5]:

- Resultados de las pruebas de susceptibilidad a medicamentos.
- Resistencia cruzada (que se produce entre fluoroquinolonas, entre agentes inyectables, entre INH y etionamida , y entre bedaquilina y clofazimina).
- Uso previo de agentes antituberculosos; los pacientes que han tomado un medicamento durante más de un mes tienen menos efecto de ese medicamento, incluso si las pruebas in vitro demuestran susceptibilidad. No obstante, la mayoría favorece la inclusión de

medicamentos de primera línea con susceptibilidad documentada en el régimen, aunque algunos pueden optar por no contar los medicamentos utilizados anteriormente como uno de los medicamentos eficaces objetivo.

- Efectos adversos y toxicidad de los medicamentos.
- Disponibilidad y costo de medicamentos y monitoreo de medicamentos.
- Experiencia y resultados con regímenes farmacológicos actuales para la MDR.

En marzo de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió pautas consolidadas para el tratamiento de la TB-MDR [1], incluida la guía emitida en diciembre de 2018 que prioriza el uso de agentes orales en lugar de agentes inyectables para el tratamiento de adultos con resistencia a la MDR y rifampicina. TB [2]. Estas pautas representan un alejamiento de las pautas anteriores en varios aspectos, en particular con respecto a su recomendación de un régimen prolongado compuesto por agentes orales. Esta guía se ha presentado como "recomendaciones condicionales" con "certeza muy baja en las estimaciones del efecto", pero en general ha sido respaldada por la opinión de expertos.

Sobre la base de las directrices de la OMS de 2019, los medicamentos antituberculosos que se pueden usar para el tratamiento inicial de la TB-MDR se resumen en la tabla (tabla 4) [1,2]. La dosificación de los fármacos antituberculosos se resume en las tablas (tabla 1 y tabla 2). Las cuestiones relacionadas con los agentes antituberculosos individuales se discuten por separado. (Consulte "Fármacos antituberculosos: una visión general" .)

Los regímenes de tratamiento se deben adaptar una vez que los datos de susceptibilidad a los medicamentos estén disponibles. Si se documenta la susceptibilidad completa al fármaco, el paciente no tiene TB resistente al fármaco; los medicamentos adicionales pueden suspenderse y el tratamiento puede completarse con un régimen estándar. Si se documenta MDR-TB, se deben suspender los medicamentos a los que el aislado es resistente, y se deben agregar nuevos medicamentos de manera que al menos cuatro medicamentos activos contra el aislado se incluyan en el régimen. (Consulte "Tratamiento de la tuberculosis pulmonar farmacodependiente en adultos no infectados por el VIH" y "Tratamiento de la tuberculosis pulmonar en adultos infectados por el VIH: inicio de la terapia" .)

El manejo de los casos de TB-MDR debe ser supervisado por médicos con experiencia y experiencia en la administración de regímenes antituberculosos complejos que utilizan el manejo de casos centrado en el paciente, junto con instalaciones de laboratorio apropiadas para documentar la susceptibilidad a los medicamentos y para monitorear la seguridad del paciente y la respuesta al tratamiento [27]. Todos los pacientes con TB farmacorresistente deben ser asignados a un administrador de casos clínicos, generalmente una enfermera con capacitación especializada en el manejo de casos de TB, que supervisa los aspectos médicos y sociales de la atención del paciente y proporciona tratamiento supervisado (terapia observada directamente

[DOT]) [28,29]. La adherencia a la terapia de TB-MDR es particularmente difícil porque los regímenes son prolongados y emplean fármacos con efectos adversos considerables. (Ver"Adherencia al tratamiento de la tuberculosis" .)

Los pacientes que actualmente reciben un régimen tradicional para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) que se encuentran bien deben continuar ese régimen a menos que el paciente o el proveedor tengan objeciones sustanciales a su uso continuado o el paciente haya experimentado toxicidad relacionada con agentes inyectables. En algunos entornos, la viabilidad de la transición a un régimen más nuevo puede verse limitada por los efectos secundarios, los problemas de monitoreo, la disponibilidad de los medicamentos y el costo.

Selección de un régimen : las opciones para el tratamiento de la MDR-TB incluyen un régimen más largo e individualizado (un régimen completamente oral con una duración total de la terapia de al menos 18 meses) o, para pacientes seleccionados, un régimen más corto y estandarizado (una combinación de oral y agentes inyectables con duración total de la terapia de 9 a 12 meses).

En general, el uso del régimen más largo está justificado en las siguientes circunstancias [1,2,4]:

- Enfermedad diseminada, meníngea o del sistema nervioso central
- En pacientes con infección por VIH: presencia de cualquier enfermedad extrapulmonar (consulte 'Pacientes con infección por VIH' a continuación)
- Embarazo (ver 'Mujeres embarazadas' a continuación)
- Preferencia del paciente por un régimen totalmente oral.

El uso del régimen acortado puede ser razonable en ausencia de las circunstancias anteriores, así como en ausencia de los siguientes [1,2,4]:

- Exposición previa a uno o más medicamentos en el régimen acortado durante más de un mes (a menos que se confirme la susceptibilidad a estos medicamentos); los medicamentos componentes incluyen moxifloxacina , kanamicina, protionamida, clofazimina , INH en dosis altas, pirazinamida y etambutol
- Resistencia confirmada o sospecha de ineficacia a un medicamento en el régimen acortado (excepto la resistencia a INH)
- Intolerancia a un medicamento en el régimen acortado o riesgo de toxicidad debido a las interacciones entre medicamentos.
- Uno o más medicamentos en el régimen acortado no están disponibles

Entre los pacientes que cumplen con los criterios para cualquiera de los regímenes, la elección depende de varios factores que incluyen la disponibilidad de medicamentos, la logística administrativa y la preferencia del paciente con respecto a la ruta y la duración de la terapia.

Los pacientes con TB-MDR que son candidatos para el tratamiento con un régimen de tratamiento más corto pueden identificarse utilizando el ensayo MTBDR *sl* (no disponible en general en los Estados Unidos); la OMS ha recomendado el uso de este ensayo como prueba inicial para la detección de resistencia a las fluoroquinolonas y los medicamentos inyectables de segunda línea. El ensayo MTBDR *sl* no prueba la resistencia a clofazimina y pirazinamida , predice la mayoría pero no toda la resistencia a la kanamicina y las fluoroquinolonas (en comparación con las pruebas basadas en cultivos fenotípicos), y predice la resistencia al etambutol de forma menos confiable [30]. El MTBDR *sl*el ensayo no está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. y no está disponible de forma rutinaria en los Estados Unidos a menos que el laboratorio de pruebas lo valide [31]. (Consulte "Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en adultos", sección "Pruebas NAA" .)

En pacientes infectados con VIH, el régimen acortado debe usarse con precaución, en espera de un estudio adicional. (Vea 'Pacientes con infección por VIH' a continuación.)

En los Estados Unidos, algunos expertos favorecen el uso del régimen acortado en pacientes con TB-MDR y enfermedad radiográfica mínima o carga bacilar baja [5].

Regímenes : los regímenes para el tratamiento de la TB-MDR se describen en las siguientes secciones.

Más largo, régimen individualizado - Instrucciones para la utilización de un régimen más largo, individualizado se discuten anteriormente. (Vea 'Selección de un régimen' arriba.)

El régimen más largo e individualizado (duración total de 18 a 20 meses) para el tratamiento de la TB-MDR consiste en una fase intensiva (administración de al menos cuatro medicamentos efectivos) durante al menos 6 meses después de la conversión del cultivo de esputo, seguida de una fase de continuación (administración de al menos tres fármacos efectivos) durante 15 a 17 meses más allá de la conversión del cultivo de esputo dependiendo de la respuesta del paciente al tratamiento [1,2,4].

Se debe obtener esputo repetido para la microscopía de bacilos ácido-rápido (AFB) y cultivo dos meses después del inicio de la terapia [1,2,4,5]. Si el cultivo es positivo, la evaluación del esputo debe repetirse mensualmente hasta que sea negativa, y la duración de la fase intensiva debe continuar hasta al menos seis meses después de la conversión del cultivo de esputo. Un cultivo de esputo positivo ≥3 meses después del inicio del tratamiento debe impulsar la búsqueda de una explicación. (Vea 'Monitoreo' a continuación.)

Un régimen empírico más largo consiste en lo siguiente [1,2,4,5,32,33]:

- Una fase intensiva: administración de al menos cuatro medicamentos, administrados durante seis meses después de la conversión del cultivo de esputo (realizado después de dos meses de tratamiento). El régimen debe crearse como se describe en la tabla (tabla 4); Incluye el

uso de una fluoroquinolona (levofloxacina o moxifloxacina), bedaquilina y linezolid . Este enfoque es defendido por las guías de la OMS 2018-2019 que priorizan el uso de agentes orales en lugar de agentes inyectables para el tratamiento de adultos con MDR-TB [1,2,4].

Si no se dispone de bedaquilina, debe usarse un agente inyectable (amikacina o estreptomicina). En tales casos, se sugiere una fase intensiva de seis a siete meses para la mayoría de los pacientes; la duración puede modificarse de acuerdo con la respuesta del paciente a la terapia [1] (Consulte "Fármacos antituberculosos: descripción general", sección "Agentes de segunda línea").

Para los pacientes con MDR-TB resistente a las fluoroquinolonas, favorecemos un régimen de fase intensiva de al menos cinco medicamentos (como para el tratamiento de la TB ampliamente resistente a los medicamentos), dado un mayor riesgo de fracaso del tratamiento en comparación con la MDR-TB susceptible a las fluoroquinolonas [34, 35]. (Consulte "Tratamiento de la TB ampliamente resistente a los medicamentos" acontinuación).

- Una fase de continuación: Administración de los medicamentos utilizados durante la fase intensiva (excluyendo bedaquilina o agente inyectable), administrada durante 15 a 17 meses después de la conversión del cultivo de esputo. Los pacientes con enfermedad extensa o enfermedad cavitaria pueden justificar una duración más larga y / o el uso de un medicamento oral de segunda línea adicional. Los pacientes que han recibido tratamiento previo con pirazinamida o etambutol también pueden justificar un medicamento oral de segunda línea adicional.

Los regímenes deben adaptarse a los resultados de susceptibilidad del fármaco cuando estén disponibles y a los efectos secundarios y toxicidad del fármaco. Los principios generales relacionados con la terapia observada directamente, el apoyo social, el examen de seguimiento del esputo y los regímenes de tratamiento de adaptación se explican más arriba. (Ver 'Principios generales' arriba).

La priorización de los agentes orales en las guías de la OMS para 2018-2019 está respaldada por pruebas limitadas, en gran parte de los hallazgos de un metanálisis que incluye a más de 12,000 adultos con TB-MDR en 50 estudios incongruentes. Según este análisis, la finalización o cura del tratamiento se observó en el 61% de los casos y se asoció positivamente con el uso de linezolid , levofloxacina , carbapenems, moxifloxacina , bedaquilina y clofazimina [36]. Se observó una asociación significativa entre la reducción de la mortalidad y el uso de linezolid, levofloxacina, moxifloxacina o bedaquilina, así como el uso de regímenes que no contienen drogas inyectables; regímenes que incluyen kanamicina y capreomicina Se asociaron con peores resultados.

Las directrices previas de la OMS (2016) favorecieron el uso de cinco medicamentos en la fase intensiva [4,37]; esta práctica se modificó en las directrices de la OMS 2018-2019, dada la mayor disponibilidad de agentes más nuevos (bedaquilina y delamanid) y la reducción del costo de moxifloxacina y linezolid .

Las cuestiones relacionadas con los agentes antituberculosos se discuten más adelante por separado. (Consulte "Fármacos antituberculosos: una visión general" .)

Régimen más corto y estandarizado : los criterios para el uso de un régimen más corto y estandarizado según lo recomendado por la OMS se explican más arriba. (Vea 'Selección de un régimen' arriba.)

El régimen acortado consta de los siguientes componentes [4]:

- Fase intensiva: cuatro meses (diarios) de siete medicamentos: altas dosis de INH (15 a 20 mg / kg / día), etambutol , pirazinamida , moxifloxacina , kanamicina, protionamida y clofazimina . La duración de la fase intensiva se extiende a seis meses para los pacientes con microscopía positiva de esputo AFB y el cultivo se realiza dos meses después del inicio del tratamiento. (Ver 'Principios generales' arriba).

  No ha habido experiencia sustancial con la sustitución del agente inyectable por bedaquilinaen el régimen acortado.

- Fase de continuación: cinco meses (diarios) de cuatro medicamentos: etambutol , pirazinamida , moxifloxacina y clofazimina .

Los principios generales relacionados con la terapia observada directamente, el examen de seguimiento del esputo y los regímenes de tratamiento de adaptación se analizan anteriormente. (Ver 'Principios generales' arriba).

La implementación del régimen acortado es desafiante en ausencia de acceso a pruebas rigurosas de susceptibilidad a los fármacos para todos los fármacos en el régimen [38]. En consecuencia, las pruebas de sensibilidad a los medicamentos deben ampliarse para satisfacer las necesidades locales junto con la introducción de cualquier régimen antibiótico novedoso. Además, el régimen acortado puede no ser aplicable en ciertas regiones del mundo (como los países de la antigua Unión Soviética), donde hay muchos pacientes con tratamiento previo para la TB, y la MDR-TB es común [39,40].

Los pacientes que no responden al régimen acortado o desarrollan intolerancia a un medicamento componente deben ser tratados con el régimen más largo. (Consulte "Régimen individualizado más largo" más arriba).

El uso del régimen acortado para el tratamiento de la MDR-TB está respaldado por un ensayo aleatorizado que incluye más de 380 pacientes con tuberculosis pulmonar resistente a la

rifampicina (susceptible a las fluoroquinolonas y aminoglucósidos) tratados con un régimen corto (dosis altas de moxifloxacina , clofazimina , etambutol y pirazinamida administrada durante 40 semanas, junto con kanamicina, protionamida e INH en dosis altas durante las primeras 16 semanas) o un régimen prolongado (duración total del tratamiento de 20 meses, incluida una fase intensiva de 8 meses con el uso de medicamentos inyectables, de acuerdo con las directrices de la OMS de 2011 [41] [que eran atención estándar en el momento en que se inició el ensayo]) [42]. Aproximadamente un tercio de los pacientes tenía infección por VIH. El régimen corto no fue inferior al régimen largo; se observó un estado favorable (cultivos negativos a las 132 semanas y en una ocasión previa, sin cultivo positivo de intervención) en 78.8 versus 79.8 de los participantes, respectivamente, y los resultados de seguridad fueron comparables entre los grupos.

La base inicial para el régimen acortado fue un estudio de cohorte no controlado que incluyó a más de 500 pacientes tratados con un "régimen de Bangladesh de nueve meses" que consiste en nueve meses de tratamiento con gatifloxacina , etambutol , pirazinamida y clofazimina , complementada en los primeros cuatro meses con kanamicina, protionamida e INH en dosis altas; DOT fue utilizado en todo [43,44]. Si los frotis de esputo aún eran positivos a los cuatro meses, la fase intensiva se continuó hasta que los frotis fueron negativos y la fase de continuación se fijó en cinco meses adicionales. Se obtuvieron resultados bacteriológicamente favorables en el 84 por ciento de los casos. El predictor más fuerte del fracaso fue la presencia de resistencia a las fluoroquinolonas de alto nivel. Debido a la lenta respuesta al tratamiento, solo la mitad de los pacientes pudieron completar el tratamiento en 9 meses, pero el 95 por ciento lo hizo en 12 meses, un tiempo significativamente más corto que el requerido para la mayoría de los otros regímenes.

Monitoreo : la administración de casos clínicos de alta calidad y centrada en el paciente, que generalmente involucra a enfermeras de salud pública y / o trabajadores de salud comunitarios, es fundamental para el tratamiento exitoso de la TB.

La educación del paciente con respecto a los medicamentos, los detalles de la administración y los síntomas de la hepatitis y otras posibles toxicidades de los medicamentos deben revisarse con el paciente en cada visita al DOT y reforzarse en cada visita a la clínica. También se debe indicar a los pacientes que notifiquen de inmediato a su proveedor los signos o síntomas de toxicidad y que suspendan los medicamentos hasta que se les recomiende que reanuden el tratamiento. Las cuestiones relacionadas con la monitorización de laboratorio para pacientes que toman medicamentos antituberculosos se tratan por separado. (Consulte "Medicamentos antituberculosos: descripción general", sección "Monitorización clínica y de laboratorio para detectar efectos adversos").

Durante el tratamiento, se debe obtener esputo para frotis y cultivo de AFB y pruebas de sensibilidad a los medicamentos a intervalos mensuales hasta que dos cultivos consecutivos sean

negativos [14]. Después de dos meses sucesivos de cultivos de esputo negativos, el cultivo de repetición y las pruebas de sensibilidad a los medicamentos generalmente se reservan solo para los síntomas persistentes o que empeoran a pesar de la adherencia adecuada a la terapia.

Un cultivo de esputo positivo ≥3 meses después del inicio del tratamiento debe incitar a buscar una explicación (p. Ej., No adherencia al tratamiento, medicamentos inapropiados / incorrectos , malabsorción o farmacocinética subóptima, o aparición de resistencia farmacológica secundaria).

Para los pacientes en los que se puede indicar un cambio en la terapia, se debe considerar la disponibilidad de nuevos fármacos que incluyan bedaquilina y regímenes individualizados, incluidos los de menor duración. (Ver 'Regímenes' arriba.)

En pacientes con enfermedad pulmonar extensa, las radiografías de tórax mensuales o quincenales también se pueden monitorear para evaluar los signos radiográficos de fracaso del tratamiento adicional y / o para la pronta consideración de la cirugía adyuvante.

Los pacientes deben recibir apoyo a través del tratamiento, incluido el apoyo social, el transporte, los alimentos y la vivienda segura, prestando atención a las medidas de control de infecciones. (Consulte "Adherencia al tratamiento de la tuberculosis" y "Transmisión y control de la tuberculosis en entornos de atención médica" .)

Mujeres embarazadas : el enfoque óptimo para el tratamiento de mujeres embarazadas con MDR-TB es incierto. En general, el enfoque para la selección de agentes antituberculosos es similar al régimen más prolongado e individualizado del régimen de TB-MDR para adultos no embarazados. Los datos son insuficientes para el uso del régimen acortado de TB-MDR en mujeres embarazadas. (Ver 'Regímenes' arriba.)

La pirazinamida generalmente se excluye del tratamiento de la TB sensible a los medicamentos durante el embarazo en los Estados Unidos, aunque se usa en otros lugares. No hay datos controlados sobre el uso de pirazinamida en el embarazo, y su uso en mujeres embarazadas con enfermedad farmacorresistente es justificable por las circunstancias en las que la elección del fármaco es limitada y se presume que el beneficio supera el riesgo [4].

Los agentes antituberculosos que no se consideran seguros durante el embarazo incluyen agentes inyectables, etionamida y protionamida. En una serie de casos que describió el seguimiento a largo plazo de seis niños con exposición intrauterina a agentes de segunda línea durante el tratamiento de TB-MDR durante el embarazo, no hubo evidencia de toxicidad significativa entre los niños (edad promedio en el seguimiento 3.7). años); un niño fue diagnosticado con MDR-TB [45].

La experiencia con el tratamiento de la TB-MDR en el embarazo es limitada; los datos de Perú han demostrado que los resultados en el parto en mujeres embarazadas tratadas por TB-MDR son comparables con los resultados en individuos no embarazados [46].

Las cuestiones relacionadas con el tratamiento de la TB en el embarazo se discuten más adelante por separado. (Ver "Tuberculosis en el embarazo" .)

Niños : el tratamiento de los niños con TB-MDR se discute más adelante por separado. (Consulte "Enfermedad de la tuberculosis en los niños", sección sobre 'TB farmacorresistente' .)

Enfoque al fracaso del tratamiento - El fracaso del tratamiento se refiere a cultivos positivos después de cuatro meses de tratamiento antituberculoso. El fracaso del tratamiento debería aumentar la preocupación por la resistencia a los medicamentos en el régimen que se administra en el momento en que se diagnostica el fracaso. El fracaso del tratamiento en el contexto de la TB farmacorresistente probablemente refleja, al menos en parte, la potencia relativamente débil de los fármacos antituberculosos de segunda línea.

Se debe desarrollar un nuevo régimen de tratamiento basado en los resultados de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos, junto con una revisión cuidadosa de los medicamentos anteriores y la adherencia [14]. Cualquier agente tomado por más de un mes es probable que disminuya la eficacia. Los pacientes con fracaso del tratamiento deben recibir la máxima prioridad para el manejo intensivo de casos y la terapia observada directamente.

Un régimen de retratamiento empírico debe incluir al menos cuatro medicamentos que probablemente sean efectivos. Esto generalmente implica el uso de un régimen con mayor toxicidad que el régimen anterior.

La monitorización terapéutica a nivel farmacológico puede ser útil en pacientes que no responden a un régimen aparentemente apropiado administrado con terapia observada directamente y se ha utilizado de forma rutinaria al inicio de la terapia en algunos centros [47,48]. Se han informado niveles bajos en suero de fármacos antituberculosos en pacientes con malabsorción y en algunos individuos con infección por VIH (incluso en ausencia de malabsorción clínica) [49,50]. (Consulte "Medicamentos antituberculosos: descripción general", sección sobre 'Monitoreo de la concentración de fármaco en suero' .)

Resultados : las tasas de éxito del tratamiento para la MDR-TB varían de 30 a 80 por ciento; Los factores asociados con el éxito del tratamiento en estudios previos incluyen [7,51-58]:

- Duración de la terapia al menos 18 meses.
- Terapia de observación directa durante todo el tratamiento.
- resección quirúrgica
- Uso de fluoroquinolonas
- Sin tratamiento previo

Los factores asociados con resultados desfavorables incluyen:

- género masculino

- Abuso de alcohol
- pobre adherencia
- Falta de aumento de peso
- Frotis positivo en el momento del diagnóstico.
- Resistencia a las fluoroquinolonas
- Aparición tardía para el cuidado
- coinfección por VIH

El inicio temprano de la terapia antirretroviral en pacientes infectados por el VIH con TB farmacodependiente (especialmente aquellos con recuentos bajos de células T CD4 +) está fuertemente respaldado por ensayos aleatorizados [59-62]. La evidencia acumulada sugiere una mortalidad más baja entre los pacientes infectados por el VIH con TB-MDR que son tratados simultáneamente por ambas condiciones [59]. Además, un informe de una cohorte en una zona rural de Sudáfrica sugirió que los beneficios de la mortalidad pueden extenderse a los pacientes infectados por el VIH con TB-MDR en un entorno programático descentralizado integrado [63].

TRATAMIENTO DE LA TB EXTENSIVAMENTE RESISTENTE A LAS DROGAS

El término "

TB

extensivamente resistente a los medicamentos (TB-XDR)" se refiere a la TB causada por un aislado de *M. tuberculosis* que es resistente a al menos isoniazida (INH), rifampicina y fluoroquinolonas, así como aminoglucósidos (amikacina , kanamicina) o capreomicina o ambos. (Vea 'Definiciones' arriba).

Los regímenes se deben elegir en consulta con una persona que tenga experiencia en el tratamiento de la TB multirresistente (MDR-TB) siempre que sea posible y en colaboración con el programa jurisdiccional de salud pública. (Vea 'Recursos para orientación experta' acontinuación).

Además, la consideración de la cirugía está justificada bajo circunstancias específicas. (Consulte "Función de la cirugía para la tuberculosis pulmonar o MDR pulmonar a continuación ").

Enfoque clínico : el enfoque para el tratamiento de la XDR-TB depende de los resultados de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos (DST) y la disponibilidad de agentes antituberculosos. El manejo de los casos de TB-XDR debe ser supervisado por personal médico con experiencia y experiencia en la administración de regímenes antituberculosos complejos con manejo de casos centrado en el paciente, junto con instalaciones de laboratorio apropiadas para

documentar la susceptibilidad a los medicamentos y para monitorear la seguridad del paciente y la respuesta al tratamiento.

Los medicamentos antituberculosos que pueden usarse para el tratamiento de XDR-TB se resumen en la tabla (tabla 4). La dosificación de los fármacos antituberculosos se resume en las tablas (tabla 1 y tabla 2). Las cuestiones relacionadas con los agentes antituberculosos individuales se discuten por separado. (Consulte "Fármacos antituberculosos: una visión general" .)

El enfoque para seleccionar medicamentos antituberculosos para el tratamiento de la TB-XDR es el siguiente (tabla 4) [5,6,64-67]:

- Una fase intensiva: administración de al menos cinco medicamentos, compuestos de medicamentos de primera línea susceptibles, en caso de que existan (pirazinamida y / o etambutol), una fluoroquinolona (preferiblemente moxifloxacina o levofloxacina con dosis más altas , con monitoreo de medicamentos terapéuticos para asegurar los objetivos farmacocinéticos adecuados) , bedaquilina , linezolid y agentes orales adicionales (clofazimina , cicloserina o terizidona) según sea necesario. Si es necesario, otros agentes (etionamida , ácido para-aminosalicílico , INH en dosis altas, delamanida, un carbapenem [meropenem o imipenem] más clavulanato) puede ser agregado. Se puede considerar un agente inyectable (como la capreomicina , que puede retener la susceptibilidad contra algunas cepas resistentes a la amikacina y la kanamicina) si se confirma la susceptibilidad y no hay suficientes medicamentos orales disponibles o susceptibles para crear el régimen.

  El régimen de fase intensiva debe administrarse durante al menos seis meses después de la conversión del cultivo de esputo (realizado después de dos meses de tratamiento). En el pasado, algunos preferían extender la duración del agente inyectable más allá de seis meses (con una susceptibilidad confirmada); sin embargo, esto rara vez se tolera y tiene un beneficio incierto en el contexto de una fase intensiva que incluye bedaquilina.

- Una fase de continuación: administración de los medicamentos utilizados durante la fase intensiva (con la excepción de la bedaquilina o el agente inyectable), para completar un total de 24 meses después de la conversión del cultivo. Los pacientes con enfermedad extensa o enfermedad cavitaria pueden justificar una duración más prolongada de la terapia.

El enfoque anterior para la selección de medicamentos en la fase intensiva está respaldado por una revisión retrospectiva del tratamiento de MDR y XDR-TB en Sudáfrica; el uso de bedaquilina se asoció con una reducción en el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con resistencia a la rifampicina o MDR-TB (cociente de riesgo [HR] 0 · 35, IC 95% 0 · 28-0 · 46) y XDR- TB (HR 0 · 26, IC 95% 0 · 18-0 · 38) en comparación con los regímenes

estándar [68]. (Consulte "Medicamentos antituberculosos: descripción general", sección sobre "Agentes de segunda línea" .)

Resultados : el pronóstico general para adultos con XDR-TB es pobre con una alta mortalidad; los retrasos en el diagnóstico, la malnutrición y el nivel de inmunosupresión contribuyen a aumentar el riesgo de muerte [69,70].

Entre los pacientes no infectados por el VIH, las tasas de supervivencia para la TB-XDR varían de 48 a 60 por ciento en cohortes de Corea del Sur, Rusia y Perú [64,71,72].

La mayoría de los estudios sugieren que el estado del VIH se correlaciona con resultados más pobres:

- En los casos de TB-XDR informados en los Estados Unidos, hubo una mortalidad general del 35 por ciento, pero la mortalidad fue del 81 por ciento en el subconjunto de pacientes infectados por el VIH [73]. Sin embargo, muchos de estos ocurrieron antes de la disponibilidad de una potente terapia antirretroviral.

- En la serie de casos original de Tugela Ferry, Sudáfrica, la tasa de mortalidad entre las personas identificadas con el VIH y la infección por XDR-TB fue del 98% [74]. En un análisis posterior de 139 pacientes con XDR-TB, el 80 por ciento murió. Los factores significativamente asociados con la mortalidad incluyeron un recuento de CD4 ≤50 células / mm ^{3} y resistencia a los seis medicamentos anti-TB probados; el uso de la terapia antirretroviral (ART) fue protector [75]. En otro estudio, la enfermedad avanzada, la disfunción multiorgánica y la ausencia de terapia antirretroviral se asociaron con la mortalidad [69].

- En un estudio retrospectivo de 227 pacientes con XDR-TB en Sudáfrica (82 de los cuales estaban infectados por el VIH), el número de muertes no difirió significativamente entre los pacientes infectados por el VIH y los no infectados por el VIH (41 por ciento versus 30 por ciento); El uso de ART (en su mayoría zidovudina , lamivudina y efavirenz) fue protector [70].

- En una cohorte que incluyó 107 pacientes con XDR-TB en Sudáfrica (el 41 por ciento de los cuales estaba infectado por el VIH), a los 60 meses de seguimiento, el 73 por ciento había fallecido, el 4 por ciento había incumplido, el 10 por ciento había fallado el tratamiento y solo el 11 por ciento tuvo un resultado favorable; el uso de la terapia antirretroviral fue un predictor independiente de supervivencia [76].

PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

Los problemas generales relacionados con el tratamiento de la TB en pacientes infectados por el VIH se tratan por separado. Los regímenes de tratamiento para la tuberculosis y el VIH deben integrarse; El manejo en conjunto con un experto en VIH es esencial para garantizar la adherencia y el control antirretrovíricos adecuados. (Consulte "Tratamiento de la tuberculosis pulmonar en adultos infectados por el VIH: Inicio de la terapia" .)

El enfoque para la selección de fármacos antituberculosos para pacientes infectados por el VIH con TB monorresistente o poliresistente es como se describe anteriormente. (Consulte "Tratamiento de la tuberculosis monorresistente" más arriba y "Tratamiento de la tuberculosis poli resistente" más arriba).

El enfoque para la selección de fármacos antituberculosos para pacientes infectados por el VIH con TB multirresistente (MDR-TB) o TB extensivamente resistente (XDR-TB) es como se describe anteriormente para el tratamiento de la XDR-TB [6]. Si el paciente puede tolerar la medicación, el tratamiento debe administrarse durante al menos 18 meses. Después del cese de la terapia, los pacientes deben ser monitoreados cada cuatro meses durante 24 meses adicionales para evaluar la evidencia de recaída. (Consulte "Tratamiento de la tuberculosis ampliamente resistente a los medicamentos" más arriba).

El régimen acortado de TB-MDR debe usarse con precaución en pacientes con infección por VIH, en espera de un estudio adicional:

- En un ensayo aleatorizado que incluyó a más de 400 pacientes con MDR-TB en África y Asia tratados con el régimen acortado o un régimen convencional (el ensayo STREAM), el resultado combinado del éxito del tratamiento no fue diferente entre las personas con VIH que recibieron el tratamiento convencional. o el régimen acortado, pero la mortalidad fue mayor en el subgrupo tratado con el régimen acortado (17.5 versus 8 por ciento) [77,78].
- En otro estudio sobre el régimen acortado en nueve países africanos, la probabilidad de un resultado de tratamiento exitoso fue menor entre los pacientes infectados por el VIH que entre los pacientes no infectados por el VIH (72 versus 83 por ciento), debido a la alta proporción esperada de muertes entre los pacientes con VIH. pacientes infectados (19 versus 5 por ciento) [79].

Para los pacientes que aún no reciben tratamiento antirretroviral (TAR), el diagnóstico de TB justifica el inicio de la TAR; El enfoque del tiempo depende del estado inmunológico del paciente. El inicio temprano de la terapia antirretroviral y la integración de la atención del VIH y la tuberculosis son problemas de gestión importantes; el hecho de no iniciar y administrar la terapia antirretroviral en pacientes con tuberculosis farmacorresistente se ha asociado con mayores tasas de mortalidad [59,70]. Las cuestiones relacionadas con el momento de la TAR se discuten por separado. (Consulte "Tratamiento de la tuberculosis pulmonar en adultos infectados por el VIH: Inicio de la terapia" .)

Dados los beneficios de la terapia antirretroviral junto con las complejidades de la administración conjunta de medicamentos para la TB resistente a los medicamentos, los pacientes con VIH deben ser manejados en asociación con proveedores con experiencia en VIH.

Se necesitan estudios para aclarar las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los agentes antirretrovirales y los agentes de segunda línea para la tuberculosis farmacorresistente [80]. Las toxicidades notables y las posibles interacciones farmacológicas incluyen (tabla 5):

- Disminución de la exposición al suero de bedaquilina con efavirenz ; esta interacción llevó a la Organización Mundial de la Salud a recomendar la sustitución de efavirenz con nevirapina [81-83]. Además, la bedaquilina debe usarse con precaución si se administra conjuntamente con inhibidores de la proteasa potenciada, ya que las concentraciones de bedaquilina pueden aumentar (lo que conduce a toxicidades relacionadas con la exposición) [84]. Bedaquiline es probablemente compatible con la clase de inhibidores de la cadena de integrasa de los antirretrovirales.
- Efectos neuropsiquiátricos asociados con el uso de cicloserina y efavirenz .
- Neuropatía periférica asociada con linezolid y aminoglucósidos y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, raramente usados, estavudina y didanosina.
- Efectos secundarios gastrointestinales, que son comunes con muchos inhibidores de la proteasa y muchos de los agentes de segunda línea para la TB (por ejemplo, fluoroquinolonas, etionamida y ácido paraaminosalicílico) [85].
- Nefrotoxicidad asociada a tenofovir y aminoglucósidos.

En general, la clase de inhibidores de la cadena de integrasa de los antirretrovirales puede ser más compatible con los medicamentos de segunda línea contra la TB. (Consulte "Medicamentos antituberculosos: descripción general", sección sobre "Agentes de segunda línea" .)

La importancia de la institución temprana de la terapia antirretroviral en pacientes coinfectados se demostró en un subestudio de pacientes con MDR-TB en el ensayo SAPiT, en el que la demora de la terapia antirretroviral (asociada con una tasa de mortalidad de 56 por 100 personas-año) se redujo a 11 por 100 personas - años (una reducción del 86 por ciento) cuando se introdujo el TAR en forma temprana [59].

PAPEL DE LA CIRUGÍA PARA LA TB-MDR O XDR PULMONAR

En general, la cirugía para el tratamiento de la TB es más efectiva para los pacientes con mala respuesta clínica o intolerancia a la terapia médica supervisada que tiene una enfermedad

pulmonar susceptible de resección completa (lobectomía, resección en cuña, o neumonectomía) y reserva pulmonar adecuada [86].

La consideración de la cirugía para el tratamiento de la TB multirresistente (MDR-TB) y la TB extensivamente resistente a los medicamentos (XDR-TB) está justificada en las siguientes circunstancias [5,64,86-94]:

- Cultivos de esputo persistentemente positivos más allá de cuatro a seis meses de terapia antituberculosa.
- Presencia de resistencia extensa a los medicamentos que es poco probable que se cure con terapia antituberculosa sola
- Presencia de complicaciones como hemoptisis masiva o fístula broncopleural persistente

En general, la cirugía debe realizarse solo después de varios meses de tratamiento antituberculoso, después de la conversión de frotis (si es posible), e idealmente después de la conversión del cultivo. Idealmente, el equipo quirúrgico debe tener una amplia experiencia en el tratamiento quirúrgico de la tuberculosis. Se debe administrar un tratamiento completo antituberculoso después de la resección quirúrgica; la fecha de la cirugía puede considerarse la fecha de conversión del cultivo si no hay cultivos de esputo positivos posteriores.

RECURSOS PARA ORIENTACIÓN DE EXPERTOS

En los Estados Unidos, se puede obtener una guía de expertos a través de la red de Centros Regionales de Capacitación y Consulta Médica de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades . Estos centros ofrecen consultas oportunas de expertos sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente.

La European Respiratory Society y la Organización Mundial de la Salud apoyan un TB Consilium, un servicio de consulta confidencial y en línea para los médicos que atienden a pacientes con una coinfección compleja de TB o VIH resistente a múltiples fármacos o muy resistente a los medicamentos [95]. El TB Consilium proporciona acceso a expertos con respuestas entregadas en una semana en inglés o ruso [96].

ENLACES DE LA GUÍA DE LA SOCIEDAD Los

enlaces a la sociedad y las pautas patrocinadas por el gobierno de países y regiones seleccionadas de todo el mundo se proporcionan por separado. (Ver "Enlaces de la guía de la sociedad: Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis" .)

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

- El término "tuberculosis farmacorresistente (TB)" se refiere a la TB causada por un aislado de *Mycobacterium tuberculosis* que es resistente a uno o más medicamentos antituberculosos. Los factores de riesgo para la TB farmacorresistente se resumen en la tabla (tabla 3). (Vea 'Definiciones' arriba).

- La decisión de iniciar un régimen de tratamiento empírico (incluidos los medicamentos de segunda línea) para la TB farmacorresistente (datos pendientes de susceptibilidad a los medicamentos) depende de la gravedad de la enfermedad clínica y del grado de sospecha de TB farmacorresistente. Las categorías de pacientes para las que se puede justificar un régimen de tratamiento empírico ampliado se resumen a continuación. Un régimen empírico expandido generalmente consiste en medicamentos de primera línea (isoniazida [INH], rifampina y pirazinamida) más dos o más medicamentos adicionales. Los medicamentos adicionales incluyen una fluoroquinolona y / u otros agentes de segunda línea (tabla 4). La dosificación del fármaco se resume en las tablas (tabla 1 y tabla 2). (Ver'Tratamiento empírico' arriba.

- El término "TB monorresistente" se refiere a la TB causada por un aislamiento de *M. tuberculosis* que es resistente a un solo agente antituberculoso. El término "TB poli-resistente" se refiere a la TB causada por un aislamiento de *M. tuberculosis* que es resistente a más de un agente antituberculoso; el aislado puede ser resistente a INH o rifampicina, pero no a ambos. El enfoque clínico para el tratamiento de la TB monorresistente o la TB poli resistente varía según el patrón de resistencia a los medicamentos. Las opciones de tratamiento se discuten más arriba. (Consulte "Definiciones" más arriba y "Tratamiento de la tuberculosis monorresistente" más arriba y "Tratamiento de la tuberculosis resistente a los polirresistentes" .)

- El término "TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB)" se refiere a la TB causada por un aislamiento de *M. tuberculosis* que es resistente al menos tanto a la INH como a la rifampicina . Las opciones para el tratamiento de la TB-MDR incluyen un régimen más largo e individualizado o un régimen más breve y estandarizado. (Consulte las "Definiciones" másarriba y el "Tratamiento de la TB multirresistente" más arriba).

    - Para los pacientes no embarazados con MDR-TB pulmonar debido a un aislamiento que se sabe que es susceptible a las fluoroquinolonas y los agentes antituberculosos inyectables y sin exposición previa a agentes de segunda línea durante> 1 mes, las opciones incluyen un régimen acortado (duración total de 9 a 12 meses, incluyendo 4 meses de agentes orales e inyectables seguidos por 5 meses de agentes orales) o un régimen más largo (duración total de al menos 18 meses de un régimen totalmente oral, si está disponible). Para tales pacientes, los datos sugieren que los regímenes tienen una eficacia comparable; la selección depende de la disponibilidad de medicamentos, la logística administrativa y la preferencia del paciente con respecto a la ruta y la duración

de la terapia. En pacientes infectados por el VIH, el régimen acortado de TB-MDR debe usarse con precaución, en espera de un estudio adicional. (Vea 'Selección de un régimen' arriba y"Régimen más corto y estandarizado" arriba y "Pacientes con infección por VIH" arriba.)

- Los pacientes que no cumplen con los criterios para el régimen acortado de TB-MDR o prefieren un régimen que no sea inyectable deben tratarse con un régimen más largo e individualizado, creado como se describe en la tabla (tabla 4). El régimen más largo consiste en una fase intensiva (administración de al menos cuatro medicamentos efectivos) durante al menos 6 meses después de la conversión del cultivo de esputo, seguida de una fase de continuación (administración de al menos tres medicamentos efectivos) durante 15 a 17 meses después de la conversión del cultivo de esputo . (Consulte "Régimen individualizado más largo" más arriba).

- El término "TB extensivamente farmacorresistente (XDR-TB)" se refiere a la TB causada por un aislado de *M. tuberculosis* que es resistente a al menos INH, rifampicina y fluoroquinolonas, así como a aminoglucósidos (amikacina , kanamicina) o capreomicina. o ambos. El tratamiento de la XDR-TB consiste en una fase intensiva que incluye al menos cinco medicamentos administrados durante al menos seis meses después de la conversión del cultivo de esputo, seguida de una fase de continuación que incluye los medicamentos utilizados durante la fase intensiva, con la excepción del agente inyectable, administrado para 24 Meses más allá de la conversión cultural. (Consulte "Tratamiento de la tuberculosis ampliamente resistente a los medicamentos" más arriba).

- En general, la cirugía para el tratamiento de la TB es más efectiva para los pacientes con mala respuesta clínica o intolerancia al tratamiento médico supervisado que tiene una enfermedad pulmonar susceptible de resección completa. La consideración de la cirugía está justificada para el tratamiento de la MDR-TB en el marco de cultivos positivos persistentes más allá de cuatro a seis meses de terapia antituberculosa, presencia de patrones extensos de resistencia a los medicamentos que probablemente no se curarán con terapia antituberculosa sola, o presencia de complicaciones tales como Como hemoptisis masiva o fístula broncopleural persistente. (Consulte "Papel de la cirugía para la tuberculosis pulmonar o MDR pulmonar más arriba ").

El uso de UpToDate está sujeto al Acuerdo de Suscripción y Licencia .

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. OMS consolidó las directrices sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1 (Consultado el 28 de marzo de 2019).

2. Pautas de tratamiento de la OMS para la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y rifam picina, actualización 2018 https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx. Guidelines.prefinal.text.pdf (Consultado en 14 de enero de 2019).

3. Organización Mundial de la Salud. Comunicación rápida: cambios clave en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos y rifampicina (MDR / RR-TB). http://www.who.i nt/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf?ua=1 (Consultado el 28 de a gosto de 2018).

4. Guías de tratamiento de la OMS para la tuberculosis farmacorresistente, actualización 2016. Revisión de octubre de 2016. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2016 (https: // app s .who .int / iris / bitstream / 10665/250125/1/9789241549639 - eng .pdf).

5. Curry International Tuberculosis Center. Tuberculosis farmacorresistente: una guía de superv ivencia para clínicos, tercera edición. CITC, Washington, DC 2016. http://www.currytbcenter.u csf.edu/sites/default/files/tb_sg3_book.pdf (Consultado el 12 de julio de 2016).

6. Seaworth BJ, Griffith DE. Tratamiento de la tuberculosis multirresistente y ampliamente farmacorresistente. Microbiol Spectr 2017; 5.

7. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, y col. Tratamiento de 171 pacientes con tuberculosis pulmonar resistente a isoniacida y rifampicina. N Engl J Med 1993; 328: 527.

8. Organización Mundial de la Salud. Definiciones de laboratorio de XDR-TB. Reunión del Grup o de Trabajo Global TB TB. OMS, Ginebra 2006.

9. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, et al. Aparición de nuevas formas de bacilos de tuberculosis totalmente resistentes a los medicamentos: tuberculosis muy resistente a los medicamentos o cepas totalmente resistentes a los medicamentos en Irán. Cofre 2009; 136: 420.

10. Udwadia ZF, Amale RA, Ajbani KK, Rodrigues C. La tuberculosis totalmente resistente a los medicamentos en la India. Clin Infect Dis 2012; 54: 579.

11. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial de tuberculosis 2015. OMS, Ginebra 201 5. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Consultado el 26 de mayo de 2016).

12. Organización Mundial de la Salud. Pautas de tratamiento de la OMS para la tuberculosis resi stente a isoniacida: Suplemento de las pautas de tratamiento de la OMS para la tuberculosis resistente a los medicamentos. http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_guidelines_iso niazid_resistant_TB/en/ (Consultado el 2 de mayo de 2018).

13. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, et al. Tratamiento estandarizado de la tuberculosis activa en pacientes con tratamiento previo y / o con mono-resistencia a la isoniacida: una revisión sistemática y un metanálisis. PLoS Med 2009; 6: e1000150.

14. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Pautas de práctica clínica de la Sociedad Americana de Torácica Americana / Centros para el Control y Prevención de Enfermedades / Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América: Tratamiento de la Tuberculosis Susceptible a Fármacos. Clin Infect Dis 2016; 63: e147.