


REPÚBLICA DE PANAMÁ
— GOBIERNO NACIONAL —

**MINISTERIO
DE SALUD**

RESOLUCIÓN No. 595
De 21 de JULIO de 2021



Que aprueba la Norma para el Manejo Clínico del Paciente con Diagnóstico de Tuberculosis Drogoresistente

EL MINISTRO DE SALUD
en uso de sus facultades legales,

CONSIDERANDO:

Que el artículo 109 de la Constitución Política de la República de Panamá, establece que es función del Estado velar por la salud de la población, entendida ésta como el completo bienestar físico, mental y social y, el individuo, como parte de la comunidad, tiene el derecho a la promoción, protección, conservación, restitución y rehabilitación de la salud y la obligación de conservarla;

Que la Ley 66 de 10 de noviembre de 1947, que aprueba el Código Sanitario de la República de Panamá, establece que la Dirección General de Salud Pública es la instancia técnico-administrativa a la que le corresponde las funciones nacionales de salud pública, de carácter normativo y regulador;

Que el Decreto de Gabinete No.1 de 15 de enero de 1969, creó el Ministerio de Salud para la ejecución de las acciones de promoción, protección, reparación y rehabilitación de la salud que, por mandato constitucional, son responsabilidad del Estado, y como órgano de la función ejecutiva, tiene a su cargo la determinación y conducción de la política de salud del Gobierno en el país;

Que el Decreto No.75 de 27 de febrero de 1969, establece el Estatuto Orgánico del Ministerio de Salud y señala, como parte de sus funciones generales, el mantener actualizada la legislación que regula las actividades del sector salud, los reglamentos y normas para el funcionamiento de los servicios técnico-administrativos y los manuales de operación que deben orientar la ejecución de los programas en el plano nacional, bajo patrones de funcionamiento de eficiencia comprobada;

Que la Sección de Control de la Tuberculosis es la unidad técnica de la Dirección General de Salud Pública, responsable de elaborar las pautas y normas tendientes a la mejora de la salud integral de todos los pacientes diagnosticados con Tuberculosis en el territorio nacional;

Que la unidad técnica ha elaborado la Norma para el Manejo Clínico del Paciente con Diagnóstico de Tuberculosis Drogoresistente, a fin de establecer los lineamientos para la atención de todos los pacientes con alguna resistencia a la Rifampicina y drogas de segunda línea, que requieran asistencia en los servicios de salud, pública y privada;

Que la presente norma ha sido elaborada con la última evidencia científica en el manejo de la Tuberculosis Drogoresistente, aportada por la Organización Mundial de la Salud-Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS) y los miembros de la Comisión de Tuberculosis Drogoresistente,

RESUELVE:

Artículo Primero: Aprobar la Norma para el Manejo Clínico del Paciente con Diagnóstico de Tuberculosis Drogoresistente, que se reproduce en el Anexo I y que forma parte integral de la presente Resolución.

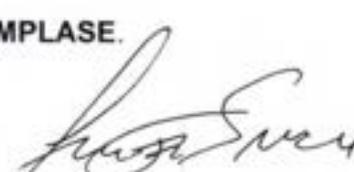
Resolución No. 595 de 21 de JULIO de 2021
Que aprueba la Norma para el Manejo Clínico del Paciente con Diagnóstico de Tuberculosis Drogoresistente

Artículo Segundo: Señalar que la norma aprobada en el artículo primero de la presente Resolución, será de estricto cumplimiento en todas las instituciones de salud, públicas y privadas, a nivel nacional.

Artículo Tercero: La presente Resolución empezará a regir al día siguiente a su promulgación.

FUNDAMENTO DE DERECHO: Constitución Política de la República de Panamá, Ley 66 de 10 de noviembre de 1947; Decreto de Gabinete No.1 de 15 de enero de 1969 y Decreto No.75 de 27 de febrero de 1969.

COMUNÍQUESE Y CÚMPLASE.


Dr. LUIS FRANCISCO SUCRE M.
Ministro de Salud



ES FIEL COPIA DE SU ORIGINAL

SECRETARÍA GENERAL
MINISTERIO DE SALUD

LF5M/NIPi/GSM/YM/IRF/EM/IGES

ANEXO 1



**REPÚBLICA DE PANAMÁ
MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA
SECCIÓN PARA EL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS**

**NORMA PARA EL MANEJO CLÍNICO
DEL PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE
TUBERCULOSIS DROGORESISTENTE**

Ira. EDICIÓN

MARZO, 2021



MINISTERIO
DE SALUD



IGORGAS
INSTITUTO COMMEMORATIVO GEORGI
DE ESTUDIOS DE LA SALUD



AUTORIDADES NACIONALES

Dr. Luis Francisco Sucre Mejía
Ministro de Salud

Dra. Ivette Berrio Aquí
Vice Ministra de Salud

Dr. José Belisario Baruco
Secretario General de Salud

Dra. Nadja I. Porcell Iglesias
Directora General de Salud Pública

Dra. Melva L. Cruz P.
Subdirectora General de Salud de la Población

Dra. Caroline E. Niles S.
Jefa del Departamento de Salud y Atención Integral a la Población



SECCIÓN DEL PROGRAMA NACIONAL PARA EL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS

Dr. Edwin A. Aizpurúa R.

Jefe de la Sección del Programa Nacional para el Control de la Tuberculosis - Ministerio de Salud.

Dra. Beatriz E. Castillo

Técnica Programa Nacional para el Control de la Tuberculosis- Ministerio de Salud.

Mgtra. Karolyn A. Chong C.

Enfermera Programa Nacional para el Control de la Tuberculosis- Ministerio de Salud.



COLABORADORES:**MINISTERIO DE SALUD**

Dr. Edmundo López Calzadilla
Dra. Gladys Hidalgo
Lic. Carmen Lange López
Lic. Odemaris Luque
Dra. Ana Michel de Chávez
Dra. Cecilia de Arango
Lic. Clarita Torres
Lic. Xiomara de Mendieta
Lic. Tomasa Duluth Cheng de Ortiz, q.e.p.d

CAJA DE SEGURO SOCIAL

Dr. Julio Jurado
Dra. Yaribeth Ramos
Dr. Orlando González

INSTITUTO CONMEMORATIVO GORGAS DE ESTUDIOS EN SALUD

Lic. Jaime Bravo
Lic. Samanta Rosas
Lic. Juan Domínguez
Lic. Pedro Del Cid

**INTEGRANTES DE LA COMISIÓN MULTIDRORESISTENTE
(DECRETO EJECUTIVO No. 254 DE 26 DE JUNIO DE 2019)****ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD/ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE
LA SALUD**

Dr. Jorge Victoria.

REVISIÓN Y EDICIÓN

Dra. Ruby E. Castillo V.

APOYO TÉCNICO DE SECRETARIA

Sra. Delmira Benavides



Índice

	Página
Índice.....	5
Anexos	7
Abreviaturas.....	8
Introducción.....	10
1. Definición y Localización de Tuberculosis Drogoresistente	11
2. Algoritmos para el diagnóstico de la Tuberculosis Drogoresistente (TB-MDR) ...	12
3. Esquemas de Tratamiento de la Tuberculosis Drogoresistente	17
3.1 Cuadro N° 1 Grupos de Medicamentos de Segunda Línea (21)	18
3.2 Esquema estandarizado para Tuberculosis Resistente a Isoniacida (TB-RH), Tuberculosis Resistente a Rifampicina/Multidrogoresistente (TB-RR/MDR), Tuberculosis Pre-Extensamente Resistente (TB-PreXDR) y Tuberculosis Extensamente Resistente (TB-XDR)	19
3.2.1. Esquema estandarizado acortado con inyectable (9-11 meses) con Tuberculosis Resistente a Rifampicina/Multidrogoresistente (TB-RR/MDR)	19
3.2.2. Esquema estandarizado alargado oral (18-20 meses) con Tuberculosis Resistente a Rifampicina/Multidrogoresistente (TB-RR/MDR)	19
3.2.3. Esquema para los Casos con Mono-resistencia a Isoniacida	20
3.2.4. Esquema en pacientes con Tuberculosis Pre-Extensamente Resistente (TB-PreXDR) y Tuberculosis Extensamente Resistente (TB-XDR)	20
3.2.5. Recomendaciones Generales del Tratamiento Drogoresistente.....	21
3.2.6. Cuadro N° 2 Tabla de Reacciones Cruzadas	22
4. Tratamiento de la Tuberculosis Drogoresistente en Situaciones Especiales	22
4.1 Embarazo.....	22
4.2 VIH.....	23





4.3	Meningitis.....	24
4.4	Diabetes Mellitus.....	24
4.5	Insuficiencia Renal.....	24
4.5.1	Cuadro N° 3 Ajuste de la Dosificación de Fármacos (14)	25
4.6	Trastornos Convulsivos.....	26
4.7	Trastornos Psiquiátricos.....	26
5.	Tratamiento Hospitalario.....	26
6.	Egreso Hospitalario.....	27
7.	Tratamiento Ambulatorio.....	28
8.	Cuadro N° 4 Características y Efectos Adversos de Medicamentos de Primera Línea.....	29
9.	Cuadro N° 5 Características y Efectos Adversos de Medicamentos de Segunda Línea.....	30
10.	Los Nuevos Medicamentos con Acción Antituberculosa Drogoresistente: Delamanid y Bedaquilina.....	36
11.	Seguimiento Clínico y de Laboratorio.....	37
12.	Requisitos de Ingreso al Programa de Tuberculosis en Farmacovigilancia Farmacovigilancia	38
13.	Comisión Técnica para la Promoción y Recomendación de los Esquemas Estandarizados como Especiales de la Tuberculosis Multidrogoresistente.....	39
14.	Requisitos para Cultivo y Prueba de Sensibilidad a Drogas de 1ª y 2da Línea y Transporte de Muestras de Pacientes Drogoresistentes	40
15.	Control de Infecciones en el Manejo de Casos de Drogoresistente.....	44
16.	Manejo de Contactos de Pacientes con Tuberculosis Drogoresistente	49
17.	Transporte de Muestras de Pacientes Drogoresistentes.....	50
18.	Educación.....	51
19.	Referencias Bibliográficas	53

Anexos

- Anexo I** Formulario de referencia y transferencia para el control de tratamiento de Tuberculosis farmacoresistente.
- Anexo II** Formulario de Consentimiento Informado para Paciente con Tuberculosis Resistente a Drogas.
- Anexo III** Solicitud para Diagnóstico de Tuberculosis.
- Anexo IV** Libro de Registro para el Control y Seguimiento de la Tuberculosis Farmacoresistente.
- Anexo V** Tarjeta de Registro para el Control del Tratamiento de la Tuberculosis Farmacoresistente.
- Anexo VI** Decreto Ejecutivo No. 254 de 26 de junio de 2019 "Que crea la Comisión Técnica para la promoción y recomendación de los esquemas estandarizados como especiales de la Tuberculosis Multidrogoresistente y dicta otras disposiciones".



Abreviaturas

Am	Amikacina
AZT	Zidovudina
Bili +	Bilirrubina
CD4	Linfocito CD4 ayudado
Cl	Clofazimina
Cm	Capreomicina
Cs	Cicloserina
CSS	Caja de Seguro Social
Bdq	Bedaquiline
DOTS	Tratamiento Directamente Observado
Dlm	Delamanid
E	Etambutol
Eto	Etionamida
Fq	Fluoroquinolona
g	Gramos
H	Isoniacida
K	Kanamicina
Kg	Kilogramo
Lfx	Levofloxacin
Lzd	Linezolid
LCRSP	Laboratorio Central de Referencia en Salud Pública
mg	Miligramo
Mfx	Moxifloxacin
MPL	Medicamento de Primera Línea
MDR	Multidrogoresistente
MINSA	Ministerio de Salud
MSL	Medicamento de Segunda Línea
MR	Monoresistente
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAS	Acido Para-amino salicilico
PCTB	Programa de Control de Tuberculosis
Pto	Proteonamida
PSD	Prueba de sensibilidad a medicamentos o drogas
PR	Poliresistente
R	Rifampicina
RR	Resistente a la Rifampicina
S	Estreptomycin
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
Tab	Tableta
TB	Tuberculosis
TB-DR	Tuberculosis Drogo Resistente



TB-MDR	Tuberculosis Multidrogoresistente
TB-VIH	Relativo a doble infección Tuberculosis y Virus de Inmunodeficiencia Humana
TB-XDR	Tuberculosis Extensamente Resistente
TGP	Transaminasa Glutámica Pirúvica
TGS	Transaminasa Glutámica Oxalacética
TSH	Hormona Estimulante de la Tiroides
Tx	Tratamiento
La Unión	Unión Internacional Contra La Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
Z	Pirazinamida



Introducción

La lucha contra la Tuberculosis Drogoresistente (TB-DR) exige diagnosticar e investigar en forma expedita a los pacientes sospechosos por TB-DR realizando oportunamente las pruebas pertinentes, entre ellas las pruebas moleculares rápidas, BAAR seriados y cultivo con sus pruebas de sensibilidad (PDS). También se requiere prevenir la aparición de casos secundarios, asegurar el diagnóstico temprano e iniciar el tratamiento con fármacos anti-TB de calidad garantizada y el seguimiento oportuno de la tuberculosis drogoresistente.

Es fundamental la participación del Laboratorio Central de Referencia en Salud Pública y la Red Nacional de Diagnóstico TB-DR, junto a los servicios de salud en todos sus niveles, utilizando adecuadamente los métodos de diagnósticos para mejorar la oportunidad en el diagnóstico y la eficiencia en el control de las tuberculosis.

La tuberculosis drogoresistente es una amenaza a la Salud Pública en todos los países. Panamá no escapa de esta realidad. Esta Norma práctica y sencilla ha sido elaborada para facilitar y optimizar el manejo clínico de este especial grupo de pacientes, ofreciendo directrices con recomendaciones actualizadas.

La capacidad de respuesta en todas las regiones de salud debe fortalecerse con personal de salud bien capacitados para asegurar la adherencia y curación de los pacientes diagnosticados siguiendo las recomendaciones actualizadas de los organismos internacionales.

Todos los profesionales de salud de Panamá tienen la obligación de utilizar y cumplir la Norma para asegurar la curación de las personas con estos diagnósticos y evitar la aparición de nuevos casos.



1. Definición y Localización de la Tuberculosis Drogoresistente (TB-MDR).

La tuberculosis drogo resistente se expresa como una manifestación clínica de la presencia in vitro de cepas infectantes de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a uno, dos o más medicamentos antituberculosos de primera línea (MPL).

- a. **Mono Resistencia (TB-MR):** Es la presencia de cepas infectantes de *Mycobacterium tuberculosis* resistente in vitro a un medicamento antituberculoso de primera línea (MPL).
- b. **Poli Resistencia (TB-PR):** Es la presencia de cepas infectantes de *Mycobacterium tuberculosis* resistente in vitro a más de un medicamento antituberculoso de primera línea y que no presentan resistencia a Isoniacida y a Rifampicina simultáneamente.
- c. **Multidrogoresistente (TB-MDR):** Es la presencia de cepas infectantes de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes in vitro al menos a Isoniacida y Rifampicina.
- d. **Pre-Extensamente Resistente (Pre-XDR):** Es la presencia de cepas infectantes de *Mycobacterium Tuberculosis* resistente in vitro a Isoniacida y Rifampicina (TB-MDR) con resistencia adicional a una Fluroquinolona.
- e. **Extensamente Resistente (TB-XDR):** Es la presencia de cepas infectantes de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes in vitro a Isoniacida y Rifampicina (MDR); a una Fluroquinolona (Fq) y adicional al menos a un medicamento del Grupo A como Bedaquilina y Linezolid.

1.1. Localización de la TB Drogoresistente.

Determinar la ubicación de la TB es importante para fines de registro y manejo clínico. En general, las pautas de tratamiento recomendadas para las formas de tuberculosis drogoresistente son similares, independientemente de su localización. Exceptuando las TB-SIDA, Tuberculosis del Sistema Nervioso Central (SNC), TB osteo-articular y tuberculosis extrapulmonar grave.

- a. **Tuberculosis pulmonar:** Afecta el parénquima pulmonar incluye la Tuberculosis Miliar.
- b. **Tuberculosis extrapulmonar:** Afecta órganos distintos a los Pulmones (pleura, ganglios linfáticos, abdomen, de vías genitourinarias, piel, articulaciones, huesos, meninges, laringea). La definición de un caso extrapulmonar con afectación de varios órganos se hará por la ubicación de la afectación más grave de la enfermedad tuberculosa.



2. Algoritmos para el Diagnóstico de la Tuberculosis Drogoresistente (TB-DR).

Ante un caso presuntivo de Tuberculosis Drogoresistente se debe seguir este algoritmo en las clasificaciones y grupos de riesgo siguientes:

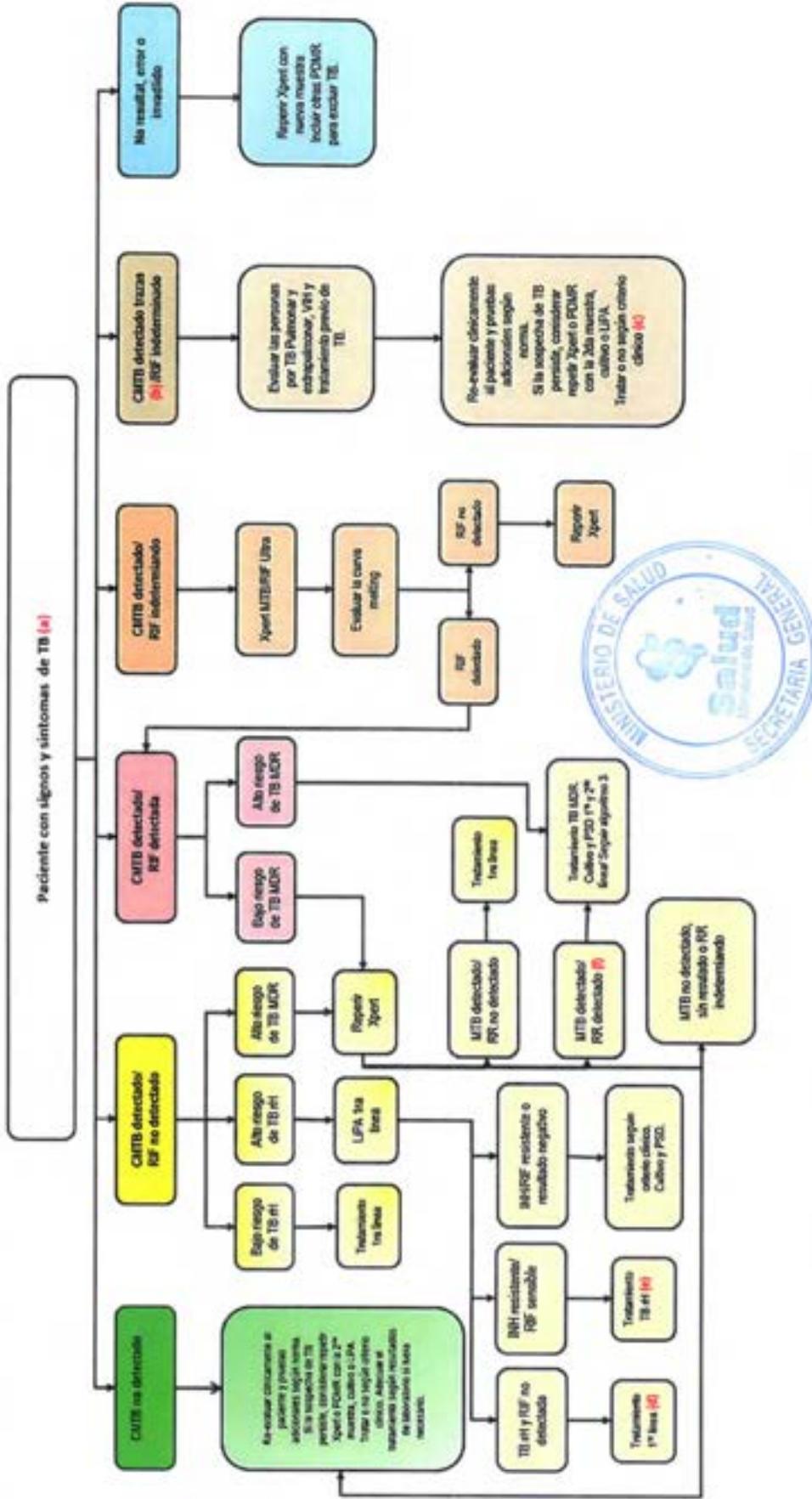
1. Recaídas
2. Pérdida en el seguimiento
3. Fracazos
4. Contactos de TB-MDR
5. Trabajador de la salud
6. Trabajador de las cárceles
7. Privados de libertad
8. Diabético
9. Pacientes con VIH

A todo paciente en que se sospeche Tuberculosis Drogoresistente se le debe realizar simultáneamente las dos pruebas diagnósticas: Baciloscopia, pruebas moleculares (Xpert Mtb/Rif y genotype) y, cultivo con sensibilidad a drogas de primera y segunda línea. Si el resultado es positivo en la prueba molecular con resistencia a Rifampicina, se refiere al médico especialista para que prescriba el esquema de segunda línea. Si la prueba molecular da como resultado resistencia a Isoniacida, se refiere al médico especialista para manejo con drogas de primera línea. Al obtener un resultado de la prueba molecular (Xpert) no detectado *Mycobacterium tuberculosis* y existe sospecha clínica de micobacterias, enviar muestra para baciloscopia, la cual, si da como resultado positivo, iniciar tratamiento para micobacterias, se debe considerar el diagnóstico de una micobacteriosis mientras llegan los resultados de cultivo.

Cuando se presenta una discrepancia entre el resultado de la prueba molecular y el cultivo a rifampicina o isoniacida, se debe tomar en cuenta el resultado que sea resistente para instaurar el esquema correspondiente.



Algoritmo # 1. Pacientes con signos y síntomas de TB: uso de diagnóstico rápido molecular como diagnóstico inicial para Tuberculosis.
 Todo paciente presuntivo de tuberculosis con los siguientes factores de riesgo se le debe solicitar prueba molecular y cultivo:



TB: Tuberculosis
RR: resistente a rifampicina
PSD: prueba de susceptibilidad a drogas
PVVIIH: personas que viven con VIH
MTB detectado: incluye los resultados "alto", "medio", "bajo", "muy bajo" y "trazas".
MTB sin resultado válido: incluye las categorías "sin resultado", "error" e "inválido"
Alto riesgo de resistencia a H: alta prevalencia de resistencia a H no asociada a RR (en la población o escenarios determinados), antecedentes de quimioprofilaxis con H., contacto de caso con TB rHI.
Alto riesgo de TB MDR: fallas de tratamiento, recuperados después de abandono, recaídas, contactos de casos con TB MDR y cualquier otro grupo de riesgo identificado en el país.

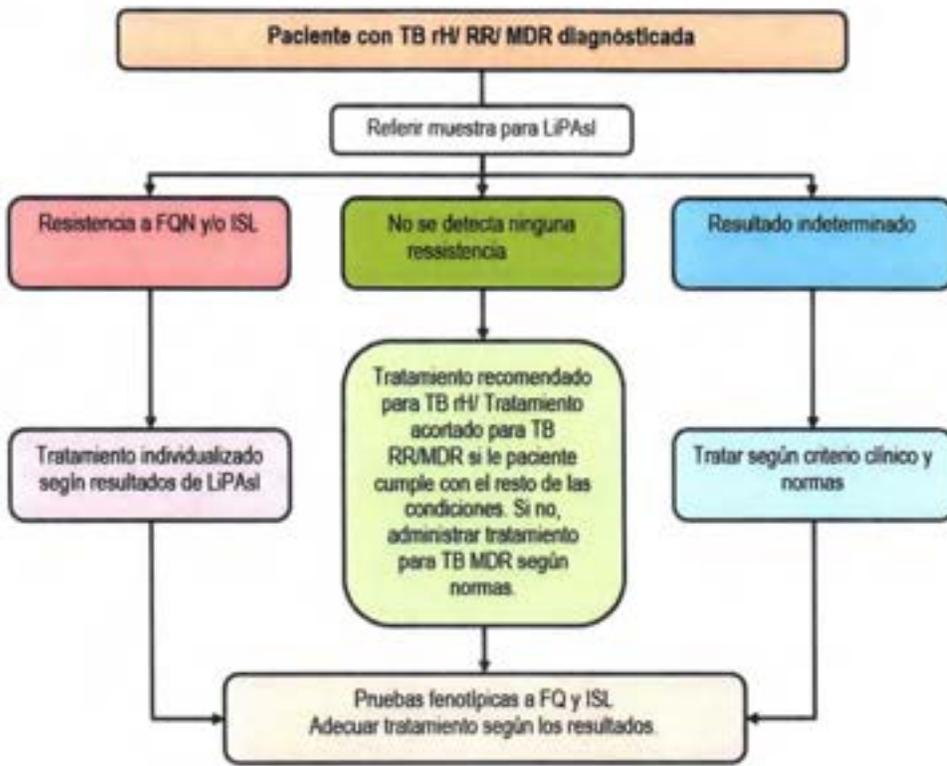
CMTB: complejo *Mycobacterium tuberculosis*
rH: resistente a isoniácida
INH: isoniácida
FQN: fluoroquinolona
PS: Prueba de sensibilidad
MTB detectado: incluye los resultados "alto", "medio", "bajo", "muy bajo" y "trazas".

MDR: multiresistente
PDMR: prueba de diagnóstico molecular rápido
VIH: virus de inmunodeficiencia humana

- (a) Las definiciones de TB presuntiva deben considerar a los adultos, niños, PVVVIH. También ingresan a este algoritmo los pacientes a investigar con muestras de esputo inducido, lavado broncoalveolar, aspirado gástrico, Líquido Ceforraquideo (LCR), nódulos y otros tejidos para las que el Xpert está recomendado (recomendación 2020: ganglio linfático y otros tejidos, huesos y articulaciones, heces, orina, muestras fijadas en parafinas).
- (b) Incluye el resultado de Xpert Ultra positivo "trazas".
- (c) Cuando se trate de un paciente con antecedentes de tratamiento anti-TB completado recientemente y se repita por Xpert Ultra un resultado positivo "trazas", considerar que puede ser un falso resultado positivo.
- (d) Es conveniente realizar PSD fenotípica a INH por si existiera rH por mutaciones que no investiga el LiPA
- (e) Si el paciente tiene antecedentes de tratamiento con Z y/o FQ, o es contacto de un caso con resistencia a esas drogas, realizar LiPA de segunda línea y prueba fenotípica a Z. *Seguir Algoritmo 3*
- (f) Solicitar una tercera muestra si fuera necesaria para proseguir con las pruebas geno y fenotípicas.



Algoritmo # 3: Paciente con TB rH/RR/MDR diagnosticada



TB: Tuberculosis
RR: resistente a rifampicina
FQN: fluoroquinolona

rH: resistente a isoniacida
LiPA: Line probe assay
ISL: inyectable de segunda línea

MDR: multiresistente
sl: drogas de segunda línea



3. Esquemas de Tratamiento de la Tuberculosis Drogoresistente.

Todos los diagnósticos de tuberculosis drogoresistentes tanto de instalaciones de la CSS como del Ministerio de Salud, deben ser informados al Programa Nacional de Tuberculosis. Luego si se amerita porque no cumple con lo estipulado en esta Norma el Programa Nacional de Tuberculosis lo analizara con la Comisión TB-MDR y luego de análisis comunicara al médico especialista tratante las recomendaciones del caso.

Panamá ha avanzado en los últimos años en adquisición de equipos de detección molecular. Entre las técnicas moleculares para incrementar la detección de la TB y de la TB-RR/MDR se destaca la del equipo Xpert-MTB/RIF que puede detectar resistencia a R en un plazo de 2 horas, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 98% (1,2). Además, es mucho más sensible que la baciloscopia (es positiva hasta en el 70-90% de los casos con baciloscopia negativa y cultivo positivo, pues es capaz de ser positivo con solo 131 bacilos por mililitro de muestra), por lo que también supone un aporte importante en la detección precoz de la Tuberculosis drogoresistente, que es necesario en nuestro país en donde se estima que solo se está detectando alrededor del 60-70% de los casos de Tb drogoresistentes estimados.

Esta sensibilidad se incrementa aún más con los cartuchos Ultra que utilizan los equipos de detección molecular (Xpert MTB/RIF), con capacidad de dar la prueba positiva con una carga bacilar de solo 16 bacilos por mililitro de muestra (3). Esta sensibilidad es muy cercana a la del cultivo, pero dándonos un resultado en un plazo de menos de 2 horas, y a la vez un resultado completamente creíble respecto a la resistencia a la Rifampicina, toda vez que más del 90% se localiza en el gen *rpoB*.

Con la prueba molecular (GenotypeMTBDRplus (Hain) o ensayo de prueba en línea (LPA, por sus siglas en inglés Line Probe Assay) se pueden detectar simultáneamente mutaciones en los genes que codifican resistencia a Isoniacida (KatG e *InhA*) y Rifampicina (*rpoB*) en un plazo de 6-24 horas (4,5).

Ambas técnicas moleculares pueden realizarse también en muestra directa. Además, si sólo existe mutación en el gen *inhA*, es muy probable que la resistencia a la H sea solo a concentraciones muy bajas del fármaco por lo que la H podría actuar incluso si se administra a dosis normales (5-10mg/Kg de peso).

Por el contrario, si existe mutación en el gen *katG*, el patrón de resistencia a H es muy amplio, pero una parte importante de estos aislados van a ser resistente solo a moderadas concentraciones del fármaco, por lo que en estos casos la H podría actuar si se administra a dosis elevadas (15-20mg de peso). Solo los aislados con elevado nivel de resistencias van a ser totalmente resistente a H y esta no va a actuar, pero parece que este porcentaje es bajo (6-8). Con base a esto si no se dispone de un test de sensibilidad fenotípico que detecte los posibles diferentes niveles de resistencia a H (baja, moderada, alta) (8), se deberá asociar siempre altas dosis de H a todos los esquemas de paciente con TB con resistencia a H (8-14).

Solo los pacientes con aislados de *M. tuberculosis* que presentan mutaciones en ambos genes *katG* e *inhA* no se justificaría estas altas dosis de H porque suelen conllevar una resistencia total a este fármaco. También se acumula cada día más evidencia de una buena correlación entre la mutación en el gen *inhA* y la resistencia a Eth/Pth (6,8,9). Ver cuadro de reacciones cruzadas.

Por otra parte, los resultados logrados con otra versión de LPA, el denominado GenotypeMTBDRsl (Hain), versión 2, son excelentes y permite detectar resistencia a la fluoroquinolona (FQ- presencia de mutaciones en genes *gyrA* y *gyrB*) y a los fármacos inyectables de segunda línea (FISL-identifica mutaciones en los genes *rrs* y el promotor *eis*).



La especificidad de este método es superior al 98% (15-19), tanto para las mutaciones que condicionan la resistencia a las FQs, como para las de los aminoglicosidos. Esto supone que si el método detecta estas mutaciones es prácticamente seguro que el aislado será resistente a estos fármacos. Esta información es muy válida, pues supone que es casi seguro que estos fármacos no van a ser efectivos en el esquema que se diseñe, por lo que debería cambiarse o, al menos reforzarse. Aunque la sensibilidad no es tan elevada, se acerca al 90% con la nueva versión de esta técnica, esto supondría que solo un 10 % de los resultados sensibles por esta técnica (ausencia de mutaciones) podría no serlo. En cualquier caso, la información aportada por el GenotypeDRsl (Hain) versión 2 es tan válida, que se recomienda que sea seguida en el diseño el esquema de tratamiento (18-19). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ya recomienda que a todos los casos de TB con resistencia a la Rifampicina se le realice este test (19).

Panamá desde el 2018 ha comenzado a utilizar los Esquemas Acortados para los diagnósticos de TB-RR, sustituyendo la kanamicina por la amikacina en la fase intensiva. Estos regímenes acortados han demostrado su eficacia en otros países de bajos recursos (22-38), incluyendo algunos con elevada prevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (28).

Las tasas de curación de los pacientes de TB-RR/MDR de Panamá escasamente llegan al 60% en gran parte por un elevado número de abandonos. Se ha demostrado que lo único que puede incrementar esta baja tasa de curación es la de utilizar regímenes más acortados y mejor tolerados.

3.1. Cuadro N° 1 - Grupos de Medicamentos de Segunda Línea (21)

GRUPOS	MEDICAMENTO ANTI-TB	ABREVIATURA	ADULTOS	
			Dosis Diaria	Dosis máxima
Grupo A	Levofloxacina o	Lfx	7.5-10 mg/kg	1500mg
	Moxifloxacina	Mfx	7.5-10 mg/kg	800mg (dosis altas utilizando el esquema acortado)
	Bedaquilina	Bdq	400mg / diario x 2 semanas. Luego 200mg 3 veces x semana x 22 semanas	400 mg
	Linezolid	Lzd	10mg/Kg	1,2 g
Grupo B.	Clofazimina	Cfz	100mg/dia	100mg
	Cicloserina	Cs	10-15 mg/kg	1000mg
Grupo C.	Etionamida / Protionamida	Eto / Pto	15-20 mg/kg	1000mg
	Pirazinamida	Z	20-30 mg/kg	1500mg
	Etambutol	E	15-25 mg/kg	1200mg
	Isoniacida a altas dosis	INH dosis alta	10-15 mg/Kg	600 mg
	Delamanid	Dlm	50mg	200mg
	Imipenem / cilastatina	Ipm/Cln	500mg i.v.bid	1000mg
	Meropenem	Mpm	500mg-1000mg i.v./8hrs	1000mg

Fuente: WHO. Guía Consolidada en el Tratamiento de Tuberculosis Drogoresistente 2019.



3.2. Esquema Estandarizado de Tratamiento para Tuberculosis Resistente

Resistente a Isoniacida, (TB-RH), Tuberculosis Resistente a Rifampicina/Multidrogoresistente (TB-RR/MDR), Tuberculosis Pre-Extremadamente Resistente (TB-PreXDR) y Tuberculosis Extensamente Resistente (TB-XDR):

El país pondrá a disposición dos esquemas estandarizados para el tratamiento de la TB-RR y TB-MDR: el Esquema Estandarizado Acortado con inyectable y el Esquema Estandarizado Alargado Oral. El médico especialista debe informar al paciente de ambos esquemas de tratamiento y administrarlo bajo consentimiento informado. Por favor ver los Anexos.

Aquel paciente que acepte la Administración del Esquema Acortado con Inyectable debe considerar la colocación de catéter venoso central con la intención de mejorar la adherencia al tratamiento.

3.2.1. Esquema Estandarizado Acortado con Inyectable (9-11 meses) con Tuberculosis Resistente a Rifampicina/Multidrogoresistente (TB-RR/MDR):

Está indicado en pacientes con TB RR/MDR que nunca recibieron medicamentos de segunda línea o si lo recibieron fue por menos de 1 mes. Este tratamiento también se puede utilizar para TB RR, en niños y pacientes con VIH: **4-6 meses Am-Mfx-Pto-Cfz-Z-E-H (dosis alta) / 5 meses Mfx-Cfz-E-Z**

La administración de este esquema no aplica en las siguientes condiciones:

- Resistencia confirmada o ineficiencia a los medicamentos utilizados en el esquema acortado, excepto a isoniacida.
- Exposición mayor de un mes a uno o más de los medicamentos de este régimen acortado.
- Intolerancia a uno o más medicamentos de este esquema acortado o riesgo de toxicidad (ejemplo: interacciones medicamentosas).
- Embarazo.
- Tuberculosis extrapulmonar.
- Cuando no se cuenta con el tratamiento completo al inicio del mismo.

Como este régimen de tratamiento lleva altas dosis de moxifloxacina y clofazimina y, ambos fármacos pueden producir una prolongación del segmento QTc en el electrocardiograma, se debe considerar la continuidad de estos medicamentos si el EKG supera los 450-500 mseg. Por eso el especialista que trata el paciente debe evaluar la clínica y la interpretación del EKG del paciente mensualmente.

3.2.2. Esquema Estandarizado Alargado Oral (18-20 meses) con Tuberculosis Resistente a Rifampicina/Multidrogoresistente (TB-RR/MDR):

Este esquema será considerado para aquellos pacientes que, previa consejería del médico, no acepten el Esquema Acortado con Inyectable. Se debe administrar cuando se cuenta con el esquema completo de tratamiento. El esquema consiste en los siguientes medicamentos:

6 meses Bdq-Lfx-Lzd-Cfz / 12 a 14 meses Lfx-Lzd-Cfz

La Bedaquilina solo se administra por seis meses y debe llevar un control y seguimiento con EKG para monitorear el segmento QT.



3.2.3. Esquema para los casos con Monoresistencia a Isoniacida:

Se debe sospechar resistencia a Isoniacida o, a cualquier fármaco de primera línea ante el resultado de una baciloscopia positiva al segundo mes y, es indicación para ordenar prueba molecular rápida y cultivo con prueba de sensibilidad. Antes de iniciar el tratamiento con HREZ es esencial que la resistencia a la Rifampicina quede descartada por los métodos fenotípicos.

Si el paciente inició tratamiento con esquema de primera línea (2RHZE/4RH) y el resultado de la prueba de sensibilidad (PSD) con resistencia a Isoniacida llega después de los dos meses de tratamiento se debe continuar con el tratamiento de primera fase (RHZE) por 6 meses. Si la resistencia es en el gen *inhA* se puede aumentar la dosis de Isoniacida hasta 15 mg/kg. Si la resistencia es en el gen *katG* es menos probable que sea eficaz. En consecuencia, se debe utilizar altas dosis de Isoniacida (máximo 20 mg/kg) según el nivel de resistencia reportado por laboratorio.

Si la resistencia es en ambos genes (*inhA* y *katG*) se debe aplicar el siguiente esquema: 6RZELfx; siempre y cuando se haya descartado resistencia a Levofloxacina y a Pirazinamida.

Se recomienda la adición de Levofloxacina a HRZE en los pacientes con Tb resistente a Isoniacida con la excepción de las siguientes situaciones:

- a. Cuando no se pueda excluir la resistencia a la Rifampicina
- b. Conocida o sospecha de resistencia a las Levofloxacina
- c. Intolerancia a las fluoroquinolonas
- d. Riesgo conocido o sospecha de aumento del intervalo QT del EKG
- e. Embarazo o durante la lactancia (no es contradicción absoluta).

Estos casos de resistencia a Isoniacida deben ser enviados al Programa Nacional de Tuberculosis para ser evaluados por la Comisión Drogoresistente y dar las recomendaciones del tratamiento.

3.2.4. Esquema en pacientes con Tuberculosis Pre-Extensamente Resistente (Pre-XDR) y Tuberculosis Extensamente Resistente (TB-XDR):

Para todos aquellos pacientes que hayan fracasado a los esquemas de MDR/RR se le debe iniciar un esquema que incluya cuatro fármacos nuevos y dos a tres fármacos de apoyo, por si aún se mantuviese sensibilidad a alguno de estos medicamentos (9). Los fármacos nuevos son: linezolid, bedaquilina, meropenem, Amoxicilina con ácido clavulánico y clofazimina. Los fármacos de apoyo deben ser levofloxacina e isoniacida en dosis altas.



La fase intensiva constaría de cuatro meses (o hasta 6 meses sino se ha conseguido la negativización) y la fase de continuación sería de 12 a 14 meses. En la fase de continuación no sería necesario altas dosis de Isoniacida, ya que debería estar negativo y estos fármacos no serían tan útiles. El meropenem y amoxicilina con ácido clavulánico se administraría hasta 6 meses después de negativizar las baciloscopia (9). Si no se cuenta con meropenem y amoxicilina con ácido clavulánico se puede reemplazar con delamanid.

Este régimen cumple con todas las bases que debe tener un tratamiento para la TB (29), pues tiene cuatro fármacos nuevos, dos con actividad bactericida (linezolid y bedaquilina) (9, 21, 29,30), dos con actividad esterilizante (9, 21, 29,30), y dos fármacos acompañantes. Además, la levofloxacina sería otro fármaco más con actividad bactericida y esterilizante en el caso que se tratase de un pre-XDR por resistencia a los inyectables. Es importante que este esquema tenga todos los fármacos propuestos incluida la Bedaquilina ya que sin este fármaco el esquema queda muy débil y con posibilidades de fracasar y ampliar patrón de resistencias. Todos estos casos deben ser notificados al Programa Nacional de Tuberculosis para presentar a la Comisión Drogoresistente Nacional para las recomendaciones del esquema de tratamiento.

3.2.5. Recomendaciones Generales del Tratamiento Drogoresistente:

- a. La respuesta al esquema de tratamiento debe ser monitoreada de forma estricta con los cultivos mensuales.
- b. Para que un paciente con Esquema Estandarizado Acortado con Inyectable se le suspenda la administración del inyectable debe contar con al menos dos cultivos sin crecimiento de *Mtb*.
- c. Para que un paciente pase de la fase intensiva a la segunda fase o de continuación, debe contar con al menos dos cultivos negativos al 4, 5 o 6 mes.
- d. Para todas las quinolonas la dosis diaria debe administrarse en una sola toma al día.
- e. Para etionamida y cicloserina la dosis es diaria. Para mejorar la tolerancia se podría administrar uno de los medicamentos a dosis completa en la mañana y el otro a dosis completa por la tarde. Esta forma de administración del medicamento se puede garantizar en pacientes hospitalizados.
- f. Todos los pacientes deben recibir piridoxina.

La dosis de Piridoxina recomendada es de 50 mg por cada 250 mg de Cicloserina de la siguiente forma:

- 50 mg diario si están recibiendo 250 mg de cicloserina por día.
- 100 mg diario si reciben 500 mg de cicloserina al día.
- 150 mg diario si reciben 750 mg de cicloserina por día, etc.



3.2.6. Tabla de Reacciones Cruzadas

Pueden existir reacciones cruzadas entre los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la Tuberculosis Drogoresistente. A continuación, se presenta un cuadro que resume las principales reacciones:

Cuadro N° 2

Medicamentos	Reacciones Cruzadas
Rifamicinas	Todas las rifamicinas (Rifampicina y rifabutina) tienen altos niveles de resistencia cruzada
Isoniacida	Alta resistencia cruzada entre Isoniacida y Ethionamida si está presente la mutación inhA
Aminoglucosidos y Polipeptidos	Am y Km muy alta resistencia cruzada Am/Km y Cm pueden tener resistencia cruzada asociada a mutación rrs (no es clara la implicancia clínica) Estreptomicina baja resistencia cruzada con Am /Km y Cm
Fluroquinolonas (FQ)	Se cree que las FQ tienen resistencia cruzada variable entre ellas, información in vitro sugiere que las FQ de última generación (Lfx, Gfx, Mfx) se mantienen efectivas cuando los de generaciones previas (Ofx) son resistentes. No se sabe si la información in vitro es de relevancia clínica. Cuando hay resistencia a Lfx (FQ de 3ra generación), no se sabe si FQ de 4ta generación (Mfx y Gfx) son efectivas, por lo que su uso no está estandarizado. No se sabe si la resistencia cruzada es completa entre Mfx y Gfx, pero se considera completa en estudios in vitro. Los laboratorios deben examinar la resistencia para cada FQ que usen en el programa. Si usan Lfx examinar Lfx deben examinar Lfx y no Ofx u otra quinolona.
Tiamidas	Protionamida y Ethionamida tienen resistencia 100%



4. Tratamiento de la Tuberculosis Drogoresistente en Situaciones Especiales.

4.1. Embarazo.

El embarazo no es una contraindicación para el tratamiento de la TB-DR, pero plantea grandes riesgos para la vida de la madre y el feto. Toda mujer en edad fértil que curse la enfermedad se le deberá realizar prueba de embarazo en la evaluación inicial y recomendar medidas de anticoncepción. Para el manejo de TB-DR en mujeres embarazadas debe considerarse como de alto riesgo obstétrico.

Los siguientes son principios generales a tener en cuenta en embarazadas: La mayoría de las pacientes embarazadas deben iniciar el tratamiento tan pronto como se haga el diagnóstico. Sin embargo, dado que la mayoría de los efectos teratogénicos se producen en el primer trimestre, el tratamiento puede retrasarse hasta el segundo trimestre.

Retrasar el tratamiento conlleva un riesgo de que la tuberculosis avance rápidamente en una paciente embarazada. La decisión de iniciar el tratamiento en el primer trimestre o posponer hasta después del primer trimestre debe ser acordada con la paciente, su pareja, la familia y el médico, tras el análisis de los riesgos y beneficios.

Se debe tratar a la paciente con tres o cuatro medicamentos orales de segunda línea más Pirazinamida. El régimen debe ser reforzado con una agente inyectable y otras drogas, según sea necesario inmediatamente después del parto.

Se deben evitar los inyectables, recordar que los aminoglucósidos son particularmente tóxicos para el feto. Aunque la capreomicina también tiene riesgo de ototoxicidad, es el de elección si hay riesgo de muerte y puede administrarse tres veces por semana desde el inicio.

Igualmente hay que evitar el uso de la etionamida, ya que aumenta el riesgo de náuseas y vómitos asociados con el embarazo, y se han observado efectos teratogénicos en animales.

Todos estos casos de TB-DR y Embarazo deben ser notificados al Programa Nacional para ser analizados por la Comisión Drogoresistente y que la misma dé las recomendaciones de tratamiento.

4.2. VIH.

El vínculo entre la TB-DR y el VIH ha sido importante desde los primeros informes de la propagación de la TB-MDR en pacientes inmunocomprometidos. El VIH es un poderoso factor de riesgo para todas las formas de TB y es evidente que los pacientes con VIH son vulnerables a la TB-DR. (13,14).

Los pacientes con VIH avanzado y TB-DR representan un problema especial por la alta mortalidad que presentan. Además, tienen más frecuencia de enfermedad por micobacterias ambientales. Por todo ello es imprescindible la integración de los servicios de TB y VIH para el diagnóstico y el inicio oportuno del tratamiento.

Aplique la prueba de VIH en toda persona que se sospeche de TB o TB-DR al momento que se solicita la baciloscopia, el cultivo y PSD. A toda persona VIH que sea presuntiva de TB, se le debe enviar la prueba molecular (Xpert MTB/RIF), baciloscopia y cultivo.

Se deben iniciar los ARV en pacientes con TB-DR/VIH, independientemente del recuento de CD4.

Se debe iniciar primero el tratamiento para TB y tan pronto como lo tolere, agregar los ARV, generalmente dentro de las primeras dos a ocho semanas de iniciado el tratamiento para TB-DR. Se debe administrar cotrimoxazol a todo paciente con TB/VIH de acuerdo a recomendaciones de la OMS.

Las evidencias de toxicidad y eventos adversos del co-tratamiento es muy limitada y difícil de determinar. Existen múltiples eventos adversos relacionados con ambos grupos de medicamentos que se sobreponen. El seguimiento de estos pacientes requiere la participación de los expertos en el manejo de VIH y TB-DR. (13). Por lo que casos con esquemas especiales o cambios de medicamentos deben ser notificados al Programa Nacional de Tuberculosis y luego ser analizados por los miembros de la comisión TB-MDR para las recomendaciones.

El síndrome de reconstitución inmune (SRI) consiste en el aparente agravamiento de las lesiones por TB al incrementarse el nivel de CD4 en los pacientes que efectúan tratamiento antituberculoso y ARV. No va

asociado a una reactivación bacteriológica sino más bien inmunológica, 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. Los pacientes TB-DR/VIH pueden presentar algunas complicaciones: Hepatitis C y B, mala absorción de los medicamentos, interacción medicamentosa, diarrea, desnutrición, deficiencia vitamínica además de altas tasas de mortalidad.

Algunas interacciones entre medicamentos y drogas se pueden evitar (por ejemplo, bedaquilina y efavirenz; véase también (19). El medicamento Tioacetazona, que ya no está en la lista medicamentos generalmente recomendados para su uso, no deben administrarse a pacientes que sean VIH positivos o cuyo estado de VIH se desconoce debido al riesgo del síndrome de Stevens-Johnson y necrosis en personas que viven con el VIH.

4.3. Meningitis.

El tratamiento de la meningitis por MDR/RR-TB se guía mejor por la cepa infectante y por el conocimiento de las propiedades de los medicamentos para la tuberculosis que cruzan la barrera hematoencefálica. Levofloxacin y moxifloxacin penetran bien en el sistema nervioso central (SNC) (16), al igual que etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona, linezolid e imipenem-cilastatina (17,18).

Las convulsiones pueden ser más frecuente en niños con meningitis tratada con imipenem-cilastatina (meropenem preferible para casos de meningitis y en niños). La isoniacida alta y la pirazinamida también pueden alcanzar niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo y puede ser útil si las cepas son susceptibles. ácido p-aminosalicílico y ethambutol no penetran bien en el SNC y no deben contarse como agentes eficaces para la meningitis por TB-MR. La amikacina y la estreptomycin penetran en el SNC sólo en la presencia de inflamación meníngea. Hay pocos datos sobre la penetración del SNC de la clofazimina, bedaquilina o delamanid.

4.4. Diabetes Mellitus.

Los pacientes diabéticos con TB-DR están en riesgo de pobres resultados del tratamiento, además que los medicamentos anti-TB pueden potenciar efectos adversos como disfunción renal, neuropatía periférica y acidosis metabólica. Los hipoglucemiantes orales no están contraindicados con el tratamiento de la TB-DR. En el caso de la etionamida dificulta el control de los niveles de insulina. La Pirazinamida puede estar asociada a hiperglucemia y las fluoroquinolonas han sido asociadas a episodios de hipoglucemia en pacientes ancianos. Los niveles de creatinina y potasio deben ser controlados con más frecuencia, al menos mensualmente tomando en consideración los efectos renales de los aminoglucósidos. (13).

4.5. Insuficiencia Renal.

En presencia de insuficiencia renal se recomienda suma prudencia con el uso de tratamiento anti-TB de segunda línea, deberá ajustarse la dosis según la depuración de creatinina menor de 30mg/min o en pacientes con hemodiálisis. La dosificación se basa en el aclaramiento de creatinina del paciente, que es una estimación de la tasa de filtración glomerular o la función renal. (13).



4.5.1 Cuadro N° 3 Ajuste de la Dosificación de Fármacos (14)

Medicamento	Dosis y frecuencia recomendada en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml / min o pacientes con hemodiálisis.
Isoniacida	No requiere ajuste de dosis.
Rifampicina	No requiere ajuste de dosis.
Pirazinamida	25-35 mg/kg por dosis tres veces por semana.
Etambutol	15-25 mg/kg por dosis tres veces por semana.
Amikacina	12-15 mg/kg por dosis de dos o tres veces por semana.
Levofloxacin	750-1000 mg por dosis tres veces por semana
Moxifloxacin	No requiere ajuste de dosis.
Cicloserina	250 mg una vez al día o 500 mg/dosis tres veces por semana. (**).
Etionamida/Protionamida	No requiere ajuste de dosis.
Linezolid	No requiere ajuste de dosis.
Clofazimina	No requiere ajuste de dosis.
Amoxicilina/Clavulanato	Para depuración de creatinina 10-0ml/min: 1000mg de Amx/Clv dos veces al día; Para depuración de creatinina<10ml/min, Amox 1000 mg una vez al día.
Imipinem/Cilastatina	Para depuración de creatinina 20-40 ml/min, 500 mg cada 8 horas. Para depuración de creatinina <20 ml/min, 500 mg cada 12 horas.

Se debe tener precaución con los inyectables de 2da línea en pacientes con deterioro de la función renal debido a mayor riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad. **En pacientes con diálisis, la dosis debe ser administrada después de la diálisis.**

(**) La conveniencia de las dosis diarias de 250 mg no se ha establecido. Requiere monitoreo cuidadoso de posibles signos de neurotoxicidad.



4.6. Trastornos Convulsivos.

Algunos pacientes que requieren tratamiento para la TB-DR pueden tener una historia de trastornos convulsivos. Se debe determinar si el trastorno convulsivo está bajo control; si no lo está, hay que comenzar o ajustar el tratamiento antes de iniciar el tratamiento de la TB-DR. (13).

Evitar cicloserina en pacientes con trastornos convulsivos activos no bien controlados con la medicación. Si la cicloserina es crucial para el tratamiento, administrar el medicamento anticonvulsivo y ajustar según sea necesario para controlar las convulsiones. También la isoniazida a altas dosis tiene riesgo de convulsiones y se debe evitar en pacientes con esta patología.

Se debe usar la piridoxina en forma profiláctica en pacientes con convulsiones, 10-25mg/día en los que reciben isoniazida y 25 mg por cada 250 mg de cicloserina por día. En los casos de mono y poli-resistencia, el uso de Isoniacida y Rifampicina puede interferir con muchos de los medicamentos anticonvulsivos, por lo que las interacciones con otros medicamentos deben ser revisados antes de su uso.

4.7. Trastornos Psiquiátricos.

Es aconsejable que los pacientes psiquiátricos sean evaluados por un profesional antes del inicio del tratamiento de la TB-DR para valorar la presencia de algún trastorno. (13). La evaluación inicial tiene por finalidad indagar sobre un trastorno preexistente y establecer un estado con fines comparativos en caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos durante el tratamiento.

Existe una elevada incidencia de depresión y la ansiedad en los pacientes con TB-DR, a menudo relacionados con la cronicidad y factores de estrés socioeconómicos relacionados con la enfermedad. El tratamiento con medicación psiquiátrica, terapia individual y/o terapia de grupo puede ser necesario para el paciente que sufre de una condición psiquiátrica o un efecto adverso causado por la medicación.

El uso de cicloserina no está absolutamente contraindicado para el paciente psiquiátrico. Los efectos adversos pueden ser más frecuentes en el paciente psiquiátrico, pero los beneficios de su uso pueden pesar más que el riesgo de efectos adversos. Se recomienda estrecha vigilancia si la cicloserina se utiliza en pacientes con trastornos psiquiátricos.

5. Tratamiento Hospitalario.

El tratamiento de los pacientes drogoresistentes debe iniciarse a nivel hospitalario y por un médico especialista. Si el paciente se captó a nivel periférico, debe ser referido para su evaluación por el neumólogo para definir si el manejo será ambulatorio u hospitalario. Si en la región de salud no cuenta con neumólogo, se deberá referir a medicina interna o infectología entrenado en el manejo de estos casos.

Todo paciente con tuberculosis drogoresistente debe ser notificado por el medico a epidemiología, dentro de las siguientes dos horas de conocido el caso, en el Formulario de Notificación Individual Genérico. En los hospitalizados, una vez que se estabilice el paciente y se maneje las comorbilidades, será referido a la red de atención ambulatoria para que pueda continuar el control y seguimiento.



Para el adecuado manejo de los pacientes drogoresistentes, se debe cumplir con lo siguiente:

- a. Cuando se diagnostique un caso MDR el médico tratante debe enviar una nota al Programa Nacional de Tuberculosis informando del caso y solicitando el esquema de tratamiento, en un plazo no mayor de setenta y dos horas a partir de que se tuvo los resultados de laboratorio (72 horas).
- b. La institución hospitalaria debe contar con sala de aislamiento o un área adecuada que garantice el tratamiento óptimo del paciente, cumpliendo con los requisitos de control de infecciones para establecimientos de salud según niveles de complejidad.
- c. El manejo hospitalario de la tuberculosis drogoresistente, al igual que la tuberculosis sensible, requiere que se garantice las medidas para asegurar el control de infección hospitalaria (aislamiento adecuado, renovación del aire idealmente de 12 recambios de aire por hora, filtros EPA, luz UV, protección respiratoria del personal de salud).
- d. El control y seguimiento del paciente MDR debe ser mensual por parte del nivel local y por el especialista.
- e. Se continuará con la atención hospitalaria hasta tanto el centro periférico cuente con el esquema de tratamiento y se realicen las coordinaciones para el debido recibimiento el paciente.
- f. Los criterios de hospitalización de un paciente con TB drogoresistente son los siguientes:
 - Monitoreo y control de reacciones adversas.
 - Complicaciones de la TB (hemoptisis, insuficiencia respiratoria, deterioro clínico manifiesto).
 - Las comorbilidades como la diabetes mellitus no controlada, SIDA avanzado, alcoholismo crónico, hepatopatías, insuficiencia renal crónica 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).

6. Egreso Hospitalario.

- a. Una vez que el paciente tenga las indicaciones de egreso; el médico tratante es responsable del llenado y envío del "Formulario de Referencia/transferencia para el Control del Tratamiento de Tuberculosis Drogoresistente" debidamente firmado por el médico especialista tratante.
- b. Toda vez que sea refrendada por la Comisión Técnica Nacional, el médico tratante comunicará a la unidad de atención primaria, la confirmación del alta del paciente.
- c. Los hospitales de referencia nacional, los equipos responsables del Programa de Tuberculosis del Nivel Regional y las unidades de atención primaria, cumplirán con las siguientes responsabilidades como parte del seguimiento para garantizar el tratamiento supervisado en todo el paciente:
 1. Coordinar con la unidad de atención primaria, para el traslado del paciente y la gestión de medicamentos.
 2. El nivel regional debe coordinar con la unidad de atención primaria, el seguimiento con el especialista de la unidad de referencia regional o nacional hospitalaria.



3. El Coordinador Regional del PCTB y Farmacia Regional deben coordinar con el Depósito Regional.
4. El Coordinador Regional del PCTB y Farmacia Regional deben coordinar con el Depósito Regional de Medicamentos, la entrega de medicamentos al servicio o a la instalación donde el paciente recibe el tratamiento.
5. Las unidades de referencia nacional, nivel regional y las unidades de atención primaria, deben coordinar con el Laboratorio Central de Referencia, el seguimiento al procesamiento de las muestras para Baciloscopia, PCR y cultivos.

7. Tratamiento Ambulatorio.

- a. Los pacientes deben acudir a su seguimiento a la instalación que corresponda (CSS o MINSA) según la cercanía a su residencia lo que facilita la adherencia del paciente y que se cumpla el Tratamiento Estrictamente Supervisado. Está prohibido dar los medicamentos para auto administrarse. Se deben seguir las medidas del control de infecciones en la atención de estos pacientes drogoresistentes. La evaluación mensual del paciente por parte del especialista es fundamental para analizar los exámenes de laboratorio y ajustes de dosis de medicamentos según el peso del paciente.
- b. El tratamiento ambulatorio de la TB-MDR exige un nivel de conocimiento y compromiso de los integrantes de la institución de salud que pueda garantizar su tratamiento y seguimiento clínico y laboratorio estricto bajo las condiciones que exigen las normativas del PNCTB para asegurar la atención adecuada.



Cuadro N° 4

8. Características y Efectos Adversos de Medicamentos Antituberculosos de Primera Línea

MEDICAMENTOS	ACTIVIDAD ANTITUBERCULOSA	PRESENTACIÓN DOSIS	EFECTOS ADVERSOS		MANEJO
			COMUNES	NO FRECUENTES	
Isoniacida (H)	Bactericida de potencia alta	Tabletas de 100 y 300 mg. Dosis diaria: 5mg/kg Dosis máxima: 300mg Vía de administración: oral	a. Neuropatía periférica b. Hepatitis (>40 años en gente joven que abusa de alcohol o padece hepatitis viral crónica (B o C) c. Somnolencia letargia	a. Convulsiones b. Dolor articular. c. Exantema. d. Reacciones Lupoides. e. Agranulocitosis. f. Psicosis aguda. g. Pelagra.	Dar Piridoxina 50-75mg. cada día.
Rifampicina (R)	Bactericida	Cápsulas de 300 mg Jarabe 100 mg/5 ml Dosis diaria: 10mg./kg Dosis máxima: 600mg Vía de administración: oral	a. Gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómito b. Dolor abdominal c. Colestasis d. Disminución de la efectividad de anticonceptivos e hipoglucemiantes orales e. Exantema	a. Insuficiencia renal b. Trombocitopenia c. Síndrome tipo influenza d. Colitis pseudomembranosa e. Osteomalacia f. Anemia Hemolítica g. Choque	a. Suspender Rifampicina y no volver a utilizar b. Antes del tratamiento debe informarse al paciente que este sintoma puede suceder. Tranquilizar al paciente
Pirazinamida (Z)	Bactericida de potencia baja	Tabletas de 500mg Dosis: 15-30mg./kg/día Dosis máxima: 1.5mg Vía de administración: oral	a. Artralgias b. Hepatitis	a. Síntomas gastrointestinales b. Exantema c. Anemia sideroblástica	a. Aspirina o anti-inflamatorio no esteroides o acetaminofén b. Suspender
Etambutol (E)	Bacteriostática de potencia baja	Tabletas 400mg Dosis diaria: 15-20mg/kg Dosis máxima: 1.2 gr Vía de administración: oral.	a. Neuritis óptica	• Exantema • Artralgias • Neuropatía periférica • Trastornos visuales (excluir otras causas)	Suspender



Cuadro N° 5

9. Características y Efectos Adversos de Medicamentos Antituberculosos de Segunda Línea.

Medicamento	Actividad Antituberculosa	Presentaciones / Dosis	Efectos Adversos	Contraindicaciones
<p>Amikacina (Am)</p> 	<p>Bactericida: los aminoglucósidos inhiben la síntesis proteica perturbando la función ribosómica; menos eficaces en medios ácidos intracelulares; los polipeptidos inhiben la translocación del peptidil ARNt y la iniciativa de la síntesis proteica; los aminoglucósidos no se metabolizan en el hígado, se excretan inalterados en la orina.</p>	<p>Sulfato de amikacina, solución incolora; 250 mg/ml (viales de 2 ó 4 ml) y 50 mg/ml (vial de 2 ml). La dosis óptima es 15-20 mg/kg de peso corporal, generalmente se dan 750 mg a 1 g diariamente ó 5-6 días por semana en inyección intramuscular profunda.</p>	<p>Frecuentes: dolor en el lugar de inyección, proteinuria, desequilibrios electrolítico-séricos, como hipopotasemia e hipomagnesemia.</p> <p>Ocasionales: ototoxicidad coclear (hipoacusia relacionada con dosis acumulativa y máximas, mayor riesgo de insuficiencia renal que puede ser irreversible), nefrotoxicidad (relacionada con dosis acumulativas y máximas, mayor riesgo de insuficiencia renal, a menudo irreversible), neuropatía periférica, erupción cutánea, la toxicidad vestibular (náuseas, vómitos, vértigo, ataxia, nistagmo), eosinofilia.</p>	<p>Embarazo (se ha observado sordera congénita por el uso de estreptomicina y kanamicina en el embarazo).</p> <p>Hipersensibilidad a los aminoglucósidos.</p> <p>Atención a la disfunción renal, hepática, vestibular o auditiva.</p>

Medicamento	Actividad Antituberculosa	Presentaciones / Dosis	Efectos Adversos	Contraindicaciones
Levofloxacino (Lfx)	Bactericida: actúa inhibiendo la subunidad A de la ADN-girasa (topoisomerasa), esencial en la reproducción de ADN bacteriano.	Comprimido de 250, 500 o 750 mg. Soluciones intravenosas, acuosas o de dextrosa al 5%. Viales (20 y 30 ml) de 500 o 750 mg, y envases flexibles (50, 100, 150ml.) de 250, 500 o 750 mg. Dosis usual: 750 mg/día	En general bien tolerado. Ocasionalmente: Intolerancia digestiva, cefalea por afectación del SNC, malestar general, insomnio, agitación, mareo, reacciones alérgicas, diarrea, fotosensibilidad. Infrecuentes: prolongación del intervalo QT, rotura de tendones, neuropatía periférica.	Embarazo; hipersensibilidad a las fluoroquinolonas, intervalo QT prolongado.
Moxifloxacino (Mfx) 	Bactericida: actúa inhibiendo la subunidad A de la ADN-girasa (topoisomerasa), esencial en la reproducción del ADN bacteriano.	Comprimido de 400 mg y solución intravenosa de 250 ml. (400 mg) en solución salina de 0.8%. Dosis usual: 400 mg/día	En general bien tolerado. Ocasionalmente: intolerancia digestiva, cefalea por afectación del SNC, malestar general, insomnio, agitación, mareo, reacciones alérgicas, diarrea, fotosensibilidad. En algunos casos se ha observado que la Levofloxacina prolonga el intervalo QT.	Embarazo; Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas, intervalo QT prolongado.

Medicamento	Actividad Antituberculosa	Presentaciones / Dosis	Efectos Adversos	Contraindicaciones
Cicloserina (Cs)	Bacteriostática: bloquea competitivamente la enzima que incorpora la alanina a un di-peptido de alanil-alanina, componente esencial de la pared celular micobacteriana.	Cápsulas (250 mg). 10-15 mg/kg diarios (máximo 1,000 mg), generalmente 500-750 mg por día, repartidos en dos tomas. (Algunos fabricantes de terizidona comercializan cápsulas de 300 mg, otros de 250 mg).	<p>Frecuentes: trastornos neurológicos y psiquiátricos, como cefaleas, irritabilidad, perturbaciones del sueño, agresión y también temblores, gingivitis, palidez, depresión, confusión, mareos, agitación, ansiedad, pesadillas, cefaleas intensas o somnolencia.</p> <p>Ocasionales: trastornos visuales; erupciones cutáneas; adormecimientos, cosquilleo o ardor en manos y pies; dolor de ojos.</p> <p>Infrecuentes.: trastornos convulsivos, ideación suicida.</p>	Hipersensibilidad a la cicloserina. Depresión, ansiedad o psicosis grave



Medicamento	Actividad	Presentaciones / Dosis	Efectos Adversos	Contraindicaciones
Etionamida (Eto) Protionamida (Pro.)	<p>Antituberculosa</p> <p>Bacteriostática: el mecanismo de acción de las tionamidas no está plenamente dilucidado, pero parecen inhibir la síntesis del ácido micólico.</p>	<p>La etionamida y la protionamida se administran normalmente en forma de comprimidos de 125 mg ó 250 mg de medicamento activo. La dosis diaria máxima óptima es de 15-20 mg/kg/día (máximo 1 g/día) generalmente 500mg-750mg.</p>	<p>Frecuentes: grave intolerancia digestiva (náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, hipersalivación, sabor metálico, estomatitis, anorexia y pérdida de peso).</p> <p>Ocasionales: reacciones alérgicas, trastornos psicóticos (incluida depresión), somnolencia, mareo, agitación, cefalea e hipotensión postural, neurotoxicidad (se ha recomendado administrar piridoxina para prevenir o aliviar los efectos neurotóxicos); aumentos transitorios de la bilirrubina en suero; hepatitis reversible (2%) con ictericia (1-3%); ginecomastia, menstruación irregular, artralgias, leucopenia e hipotiroidismo.</p>	<p>Las tionamidas están contraindicadas en el enfermo con insuficiencia hepática grave y en los que son hipersensibles a estos medicamentos.</p>



Medicamento	Actividad	Presentaciones / Dosis	Efectos Adversos	Contraindicaciones
Clofazimina (Cfz)	Antituberculosa Bacteriostática contra <i>M. leprae</i> , activa <i>in vitro</i> contra <i>M. Tuberculosis</i> . La eficacia clínica contra <i>M. tuberculosis</i> no está bien establecida	Cápsulas de 100 mg.	Frecuentes: icterosis, piel seca, descoloración entre rosado y pardo-negro de la piel, la córnea, la retina y fluidos corporales. Intolerancia gastrointestinal, foto sensibilidad. Otros efectos colaterales incluyen retinopatía, resequedad de la piel, prurito, eritema y síntomas abdominales graves, sangrado y obstrucción intestinal.	Embarazo, insuficiencia hepática grave. Alergia a la clofazimina.



Medicamento	Actividad Antituberculosa	Presentaciones / Dosis	Efectos Adversos	Contraindicaciones
<p>Linezolid</p>	<p>Posee actividad bactericida in vitro y muy poca experiencia clínica, inhibe la síntesis de proteína.</p>	<p>Niños: Dosis de 10 mg/kg cada 8 horas. Adultos: Dosis de 600 mg una vez al día Vitamina B6: Todos los pacientes deben recibir Vitamina B6 mientras están tomando este medicamento. Insuficiencia renal/diálisis: No se requiere ajuste en la dosificación.</p>	<p>Mielosupresión. diarrea y náusea. Neuropatía óptica y periférica.</p>	<p>Hipersensibilidad a las oxazolidinonas. Síntomas de neuropatía (dolor, adormecimiento, cosquilleo o debilidad en las extremidades).</p>
<p>Bedaquilina</p>	<p>Bedaquilina es una diarilquinolina inhibe específicamente a la ATP (adenosina 5'-trifosfato) sintasa micobacteriana, una enzima esencial para la generación de energía en Mycobacterium tuberculosis.</p>	<p>dosificación. 400mg / diario x 2 semanas. Luego 200mg 3 veces x semana x 22 semanas.</p>	<p>Prolongación del intervalo QTc, Náuseas, Vómitos, Diarrea. Arritmias ventricular y aumento del segmento QTcF en el EKG repetido de 450ms suspender el medicamento.</p>	<p>Insuficiencia Hepática Grave. Evitar con Efavirez, etravirina, rifamicinas, ritonavir, fenitoína, carbamazepina, fluconazol, ketoconazol.</p>



10. Los Nuevos Medicamentos con Acción Antituberculosa Drogoresistente: Delamanid y Bedaquilina.

Su solicitud debe estar justificada con el análisis de cada caso por parte de la Comisión Técnica Nacional para el manejo de pacientes drogoresistente y en coordinación con el PNCTB.

Cuando se fracasa en el tratamiento de la TB-MDR con drogas de segunda línea, es imperativo realizar solicitar un cultivo y sensibilidad a todos los medicamentos de primera y segunda línea, condición apropiada para armar un esquema individualizado que aumente la probabilidad de salvar la vida del paciente.

Cuando se conozcan los resultados de las pruebas de sensibilidad a drogas PSD, los regímenes se deben ajustar adecuadamente (esquemas MDR individualizados). En caso de que los resultados de las pruebas de sensibilidad no estén disponibles el régimen de esquema estandarizado de segunda línea, continuará durante todo el curso del tratamiento.

Delamanid:

Presentación: Tabletas de 100 mg.

Es un derivado de nitro-dihidroimidazoxazol que inhibe la síntesis del ácido micólico y una potente actividad in vitro in vivo contra cepas Tb-MDR.

Se utiliza 100mg 2 veces al día por 24 semanas. El esquema debe contemplar 3 drogas antifímicas más. No se aconseja utilizar Bedaquilina y Delamanid en esquemas juntos.

Bedaquilina:

La Bedaquilina tiene buena actividad bactericida desde el día 4 en adelante. La más elevada tasa de cultivos negativos al final del 2do y 6to mes es un índice indirecto de la posible actividad esterilizante de Bedaquilina. (20)

Se utiliza 400mg diarios por dos semanas y luego 200mg trisemanales por 22 semanas. Contraindicación de uso: Resistencia al Linezolid.

Ambos medicamentos deben tener control estricto con EKG por presentar prolongación del intervalo QT. No se debe utilizar junto con Delamanid. En pacientes TB/VIH que estén con TARV (lopinavir/ritonavir) puede incrementar significativamente la exposición a Bedaquilina.

No se recomienda iniciar un tratamiento con Bedaquilina en pacientes con lo siguiente, a menos que los beneficios de bedaquilina superen los riesgos potenciales: Insuficiencia cardíaca; Intervalo QT corregido utilizando el modelo de Fridericka (QTcF) > 450 ms (confirmado mediante un electrocardiograma repetido); Antecedentes personales o familiares de prolongación congénita del intervalo QT; Antecedentes o existencia de hipotiroidismo; Antecedentes o existencia de bradiarritmia; antecedentes de *Torsade de Pointes*; Administración concomitante de antibióticos derivados de la fluoroquinolona que tienen un potencial de prolongación significativa del intervalo QT (es decir, gatifloxacino, moxifloxacino y esparfloxacino) o Hipopotasemia.



11. Seguimiento Clínico y de Laboratorio.

Al empezar de tratamiento anti-TBMDR debemos tener: hemograma completo con plaquetas y VES, VDRL, VIH, pruebas hepáticas completas: transaminasa aspartato alanino transferasa, bilirubinas, pruebas renales completas: creatinina, potasio. Pruebas tiroideas completas: T3, T4 y TSH. Glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada.

Evaluación por nutrición y pruebas psicológicas y consulta inicial por Psiquiatra con seguimiento periódico.

Si el paciente es diabético debe indicarse controles de glicemia mensuales y evaluación por endocrinología o medicina interna.

Evaluación por otorrinolaringología y pruebas audio métricas al iniciar el tratamiento y de seguimiento bimensual mientras se esté recibiendo algún esquema con aminoglicosidos inyectables.

Efectuar pruebas de embarazo inicial y de seguimiento según el caso.

Toda embarazada con TBMDR debe ser evaluada por medico gineco-obstetra, evaluaciones iniciales y de seguimiento.

Mes	Consulta Clínica		Frotis por BAAR	Cultivo	PSD	TGP, TGS, Bili +	Creatinina, potasio Acido úrico	TSH T3 T4	BH plaqueta TP TPT
	Especialista	Médico General							
1	Cada 2 semanas		√	√	√	√	√		√
2	M E S U A L M E N T E	M E S U A L M E N T E	√	√		√	√	√	√
3			√	√		√	√		√
4			√	√					
5			√	√					
6			√	√	√	√	√	√	√
7			√	√					
8			√	√					
9			√	√					
10			√	√					
11			√	√					
12			√	√			√		
Hasta completar Tx					cada mes	cada mes	cada 6 meses		

Más pruebas de función hepática y renal, se podrán realizar según criterio del médico, en cualquier momento que el estado clínico del paciente lo amerite.



Para pacientes con VIH:

1. Revise los valores de CD4 y carga viral al inicio y luego cada 4 meses.
2. Coordinar con Infectólogo el inicio del TARV.
3. Pacientes en uso de Cicloserina, deben ser evaluados por el médico psiquiatra, antes iniciar el tratamiento y según manifestaciones clínicas en el transcurso del tratamiento.

12. Requisitos de Ingreso al Programa de Tuberculosis en Farmacovigilancia.

1. Elaboración de resumen de la historia clínica que detalle los siguientes aspectos:
 - a. Fecha lo más exacta posible del diagnóstico inicial de Tuberculosis y del inicio del tratamiento.
 - b. Historia detallada de la toma de fármacos de 1ª y 2da línea. Esquema de tratamientos administrados al paciente, especificando unidad de salud, fechas, tiempo de administración y resultados de los BAAR y cultivos en cada uno de los ciclos de tratamiento recibido. Muy importante resaltar si el paciente recibió el esquema de tratamiento inicial (2HREZ/4H3R3) y/o vuelto a tratar bajo estricta estrategia TAES/DOTS. Indagar si utilizó otros esquemas diferentes al normativo PNCTB 2RHZE/4RH especificar si recibidos fármacos de 2da línea.
 - c. Precisar resultados con fechas de la evolución bacteriológica por baciloscopias y cultivo. Responsable: instalación de salud donde se trata el paciente.
2. Realizar pruebas Confirmación mediante el cultivo y sensibilidad a los medicamentos.
 - a. Fecha y resultado del cultivo.
Responsable: Laboratorio Central de Referencia y Laboratorio Regional
3. Confirmación escrita del caso (Hoja de referencia), por parte del Servicio o de la Región de Salud.
 - a. Se enviará a la Comisión Técnica Nacional, toda la documentación Sustentadora, para revisión y tratamiento a seguir.
Responsable: Servicio donde se trata el paciente.
4. Selección del esquema ideal de tratamiento.
 - a. Dependerá de los antecedentes históricos de TB, según patrón de caso índice y modificado si hay PSD.



5. Llenado del formulario de consentimiento informado.
 - a. Tanto el tratamiento como la atención integral, debe explicársele al paciente bajo estricta confidencialidad y evidenciado en el formulario de consentimiento informado, correctamente firmado por el paciente y agregado al expediente. Ver anexos.
6. Trámites legales.
 - a. En el caso que el paciente no acepte el tratamiento, se elevará a la autoridad competente bajo su jurisdicción, para que establezca por mecanismo legal, el cumplimiento de éste.
7. Gestión de medicamentos:
 - a. La gestión de medicamentos antituberculosos es función del Departamento de Farmacia, al igual que la garantía del buen almacenamiento de éstos.
 - b. Previo envío de la comunicación por escrito del caso al PCTB y al confirmarse la viabilidad del tratamiento, el personal responsable hospitalario o regional, iniciará la tramitación de los medicamentos en coordinación con el Programa de Tuberculosis del nivel central.
 - c. No se iniciará tratamiento hasta no tener completo todos los medicamentos del esquema.
8. Seguimiento y control del tratamiento:
 - a. Durante el transcurso del tratamiento supervisado, el servicio o instalación de salud responsable, además de registrar diariamente su cumplimiento, debe ingresar al paciente en el nuevo módulo SISVIG-TB-MDR.
 - b. Una vez terminado el tratamiento el médico especialista debe elaborar un informe de la condición de egreso del paciente y enviarla al nivel local y al PCTB del nivel regional. El nivel regional a su vez debe enviar este informe al PCTB del nivel central.
 - c. Durante los controles con el especialista el paciente debe ser referido con copia de su tarjeta de control y seguimiento, como evidencia de cumplimiento estricto del tratamiento.

13. Comisión Técnica para la Promoción y Recomendación de los Esquemas Estandarizados Como Especiales de la Tuberculosis Multidrogoresistente: Integrantes, Funciones y Flujograma.

El Comité de Luz Verde de la Organización Panamericana de la Salud /Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) ha recomendado la conformación de una Comisión Multidrogoresistente (MDR) operativa en misiones que ha realizado al Programa de Tuberculosis desde el 2014. Ante el aumento de casos TB-MDR por el incremento en los métodos diagnósticos rápidos, con la introducción en el país de los equipos de detección molecular (Xpert MTB/RIF), la función esencial de la Comisión estaría en la discusión de todos los casos que estén fuera de la norma vigente, dando sus recomendaciones de tratamiento, si es el caso y realizar auditorías de casos de esquemas enviados por los especialistas que no estén normados para controlar esta situación que va en perjuicio de los pacientes afectados por Tuberculosis tanto en el Ministerio de Salud como en la Caja de Seguro Social.



Mediante el Decreto Ejecutivo No. 254 de 26 de junio de 2019 se crea la Comisión Técnica para la promoción y recomendación de los esquemas estandarizados como especiales de la Tuberculosis Multidrogoresistente y dicta otras disposiciones. Este Decreto Ejecutivo fue publicado en Gaceta Oficial Digital el 27 de junio de 2019 con el No. 28805-B.

El citado Decreto Ejecutivo dispone en su artículo 2 que la Comisión estará integrada por:

1. Un (1) representante de la Subdirección General de Salud de la Población de la Dirección General de Salud Pública, del Ministerio de Salud que la presidirá.
2. Un (1) representante del Programa Nacional para el Control de la Tuberculosis, de la Dirección General de Salud Pública, del Ministerio de Salud, que ejercerá la Secretaría Técnica.
3. Un (1) representante del Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid de la Caja de Seguro Social.
4. Un (1) representante del Servicio de Neumología del Hospital Santo Tomás.
5. Un (1) representante del Servicio de Neumología del Hospital Irma Tzanetatos de la 24 de Diciembre.
6. Un (1) representante del Servicio de Neumología del Hospital Amador Guerrero en Colón.
7. Un (1) representante de la Sociedad Panameña de Neumología.
8. Un (1) representante de la Sociedad Panameña de Infectología.
9. Un (1) representante de la Sociedad Panameña de Pediatría.

Las recomendaciones para los esquemas de tratamiento de los casos clínicos analizados serán en base a votación de los miembros de la Comisión por mayoría simple. Las reuniones de la Comisión serán una vez al mes y si es necesario alguna extraordinaria o urgente se convocará a través de la Secretaría Técnica de la Comisión.

14. Requisitos para Cultivo y Prueba de Sensibilidad a Drogas de 1ª y 2da Línea y Transporte de Muestras de Pacientes Drogoresistentes.

a. Requisitos para cultivo y prueba de sensibilidad a drogas de primera línea y segunda línea.

Todos los pacientes pertenecientes a grupos de riesgo por TBMDR/RR deben realizarse Cultivo y Sensibilidad para las drogas de 1ª línea con Métodos rápidos modernos: Pruebas Moleculares (Xpert/Genotype) y los tradicionales, PDs Loweinsten Jensen y Canetti.

Si las pruebas indican TBMDR/RR es imperativo realizar las pruebas especiales para los medicamentos de 2da línea. Desde el 2018 el laboratorio Gorgas nos da los resultados de pruebas de sensibilidad tanto a los aminoglucosidos como las fluoroquinolonas.

La OMS recomienda que a todos los casos se le debe realizar cultivo y sensibilidad a drogas de 1ra línea. La meta es el 100% en todos los pacientes nuevos y antes tratados.



b. Transporte de muestras de pacientes drogoresistentes.

Para el transporte de muestras de pacientes MDR, se deben seguir las mismas recomendaciones que para las muestras que no son MDR. La muestra debe venir en un envase apropiado de boca ancha, transparente, con tapa de rosca, no estéril correctamente cerrado y rotulado con nombre y cedula del paciente (contenedor primario), se debe colocar en una bolsa de bioseguridad y aparte colocar la documentación o la solicitud de examen. Las muestras se recomiendan venir en un cooler con pads fríos al laboratorio. De no poder procesarse inmediatamente pueden conservarse en refrigeración de 4-8°C.

En el caso de las cepas, éstas deben venir en triple embalaje. En el caso del paciente MDR, debe tenerse más cuidado en el manejo del paciente en sí y la muestra debe transportarse como cualquier otra muestra. Lo que sí es importante es detallar en la solicitud de examen, que se trata de un paciente MDR o con sospecha de MDR para que el Laboratorio de Referencia Nacional en Salud Pública (Instituto Conmemorativo Gorgas) pueda realizar las pruebas adecuadamente.



**MINISTERIO DE SALUD/CAJA DE SEGURO SOCIAL
PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS
FORMULARIO DE REFERENCIA/TRANSFERENCIA PARA EL CONTROL DEL
TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS FÁRMACORRESISTENTE**

Marque para referencia o transferencia: Referencia Transferencia Fecha: _____

Motivo de referencia/transferencia _____

Diagnóstico de egreso: _____

Establecimiento de origen: _____ Región de Salud _____

Hacia el establecimiento receptor: _____ Región de Salud _____

Datos de identificación del paciente

Nombre _____ Cédula _____ Edad _____

Sexo: M F

Domicilio _____

Domicilio para TAES _____

Teléfono: _____

Paciente _____ Celular _____ Familiar _____

Resistencia a medicamentos: TB MonoR TB PoliR TB-RR TB-MDR TB preXDR

TB-XDR

Exámenes realizados / Determinantes del diagnóstico		Fecha	Resultados	
Baciloscopia inicial 1				
Baciloscopia inicial 2				
Técnicas moleculares	PCR en tiempo Real por Xpert			
	LPA			
	Otros			
Cultivo	Manual (Medios sólidos Lowestein Jensen, Agar, otro)			
	Automatizado (Medios líquidos Bact Alert, MGIT)			
Prueba de Susceptibilidad	Pruebas Fenotípicas (Método de las Proporciones, MGIT)			
	Pruebas Genotípicas (Hibridación molecular)			
Biopsia				
Rayos X compatible TB				
Prueba de VIH				
Glicemia				
Grupo de riesgo TB-MDR	Sí	No	Sí	No
Contacto TB Resistente			Regímenes intermitentes (2 -3 veces por semana durante todo el tratamiento)	
Fracaso del retratamiento-Fracaso del tratamiento inicial TB			Diabética/co	
Paciente con VIH +			Trabajador de la Salud	
Privada/o de libertad			Dependencia a drogas lícitas y no lícitas	
			Indigente sin estructura social	

Condición de ingreso al Programa de TB

1. Ha recibido medicamentos antiTB de 1a Línea: Sí No

Cuáles _____

2. Ha recibido medicamentos antiTB de 2da Línea: Sí No

Cuáles _____

Datos del tratamiento

Fecha de inicio ____/____/____ 1ra. Fase 2da. Fase Peso en Kg. _____ No. de dosis recibidas en la Unidad

Fecha de última dosis ____/____/____ Esquema de tratamiento que recibió (especificar medicamentos y dosis).



Esquema Acortado TB-MDR/TB-RR 4-6 meses Am-Mfx-Pto-Cfz-Z-E-H (dosis altas) / 5 meses Mfx-Cfz-E-Z.

Medicamentos	Dosis mg/Kg/día	Formulación	Peso 30-35Kg	Peso 36-45kg	Peso 46-55kg	Peso 56-70kg	Peso >70kg
Amikacina	15-20 mg /Kg/día	500mg/2ml/ vial	2,5 ml	3 ml	3 a 4 ml	4ml	4ml
Moxifloxacina	Dosis altas	400mg tab	1 o 1,5 tab	1,5 tab	1,5 o 2 tab	2 tab	2tab
Etionamida / Protionamida	15-20 mg/Kg/día	250mg tab	2 tab	2 tab	3 tab	3 tab	4 tab
Etambutol	15-25 mg/Kg/día	400mg	2 tab	2 tab	3 tab	3 tab	3 tab
Isoniacida dosis altas	10 -15 mg / kg / día	300 mg	1,5 tab	1,5 tab	2 tab	2 tab	2 tab
Pirazinamida	20-30 mg/Kg/día	500mg	2 tab	3 tab	3 tab	3 tab	4 tab

2da Fase diaria hasta completar 9 a 11 meses (Tratamiento completo) Eliminar el inyectable solamente. CONSULTAR DUDAS.

I. Esquema Oral TB-MDR/TB-RR Alargado 6 meses Bdq-Lfx-Lzd-Cfz / 12-14 meses Lfx-Lzd-Cfz

Medicamento	Dosis Mg/kg/día	Formulación	Peso 30-35kg	Peso 36-45Kg	Peso 46-55kg	Peso 56-70kg	>70 kg
Bedaquilina		100mg	4 tabletas vía oral	X 2 semanas,	Luego 2 tabletas	L/M/V por 22 semanas.	
Levofloxacino	7,5 - 10 mg/Kg	500 mg	1,5 tab	1,5 tab	2 tab	2 tab	2 tab
Linezolid	10mg/kg	600mg	< 15 años ajustar con dosis pediátricas.	<15 años ajustar con dosis pediátricas.	1 tab	1 tab	1 tab
Clofazimina	100mg al día	100mg	1 tab	1 tab	1 tab	1 tab	1 tab

2da Fase diaria hasta completar 18 a 20 meses. Se elimina del esquema la Bedaquilina.

CONSULTAR DUDAS

Nombre de la persona responsable del reporte: _____
 Cargo: _____
 Firma: _____
 Nombre/firma del médico tratante: _____
 Firma: _____
 Especialidad: _____
 Servicio: _____



15. Control de Infecciones en el Manejo de Casos Drogoresistente.

15.1 Transmisión de la enfermedad:

La tuberculosis sensible a los medicamentos y la tuberculosis (TB) drogoresistente (DR) se transmiten de la misma manera. Al toser, estornudar, hablar o cantar, los pacientes expelen gotas minúsculas (de 1 a 5 μm) que pueden contener uno o varios bacilos y se diseminan fácilmente por las habitaciones y las conducciones de aire acondicionado. Al respirar estas gotas penetran con facilidad en las vías respiratorias con lo que los bacilos llegan hasta los alvéolos pulmonares, infectando las personas. Una habitación o estancia bien ventilada consigue eliminar la mayoría de estas partículas.

La tuberculosis no se propaga por: darle la mano a alguien, compartir alimentos o bebidas, tocar la ropa de cama o los inodoros, compartir cepillos de dientes, besar.

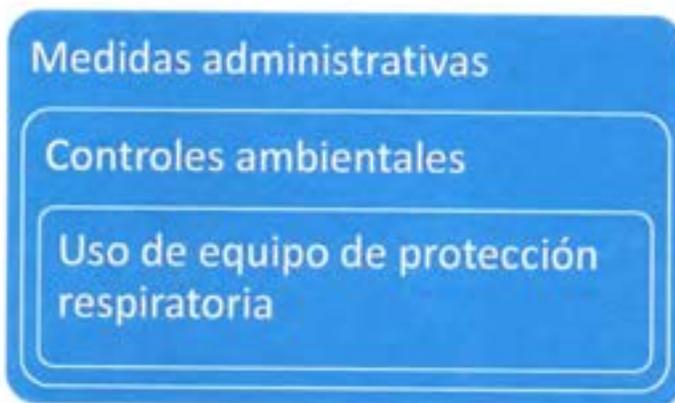
15.2 Medidas de control nosocomial:

Se ha documentado transmisión de TB en entornos de atención médica donde los trabajadores de la salud y los pacientes entran en contacto con personas que tienen enfermedad tuberculosa, por lo que es necesario tener un plan de control de infección por M. Tuberculosis. En todos los entornos de atención médica, particularmente en aquellos donde las personas están en alto riesgo de exposición a la tuberculosis ya sea sensible o resistente, se deben elaborar normas y procedimientos para el control de la tuberculosis, adecuándose a la disponibilidad de recurso con la que cuente cada institución de salud, además de revisar y evaluar periódicamente su eficacia para determinar las medidas necesarias para minimizar el riesgo de transmisión. El plan de acción debe garantizar lo siguiente:

- Rápida detección de pacientes contagiosos.
- Precauciones contra microorganismos que se transmiten por el aire.
- Tratamiento de las personas con casos presuntos o confirmados de enfermedad tuberculosa.

15.3 Programa de control de infección tuberculosa resistente:

El programa de control de infecciones por M. tuberculosis se debe basar en una jerarquía de tres niveles de medidas de control y debe incluir lo siguiente:



15.4 Medidas administrativas:

1. Los controles administrativos son el primer nivel de la jerarquía y el más importante. Están orientadas a disminuir el riesgo de exposición y la posibilidad de infectarse. Los controles administrativos diseñados para la detección rápida, el aislamiento, el diagnóstico y el tratamiento de los enfermos tuberculosos son muy importantes.
2. En todos los establecimientos de salud, particularmente los que atienden pacientes con TB, tanto las políticas como los procedimientos, deben ser desarrollados, revisados y evaluados de manera periódica, para minimizar el riesgo de transmisión del M. Tuberculosis.
3. Estas medidas de control consisten en las siguientes actividades:
 - a. Asignar a alguien la responsabilidad del control de las infecciones de tuberculosis en el entorno de atención médica.
 - b. Hacer una evaluación del riesgo de tuberculosis en el entorno.
 - c. Hacer un plan de control de infecciones de tuberculosis por escrito e implementarlo.
 - d. Garantizar la disponibilidad de los procesos y las pruebas de laboratorio recomendados, y la notificación de los resultados.
 - e. Implementar prácticas laborales eficaces para el manejo de pacientes que puedan tener enfermedad tuberculosa.
 - f. Garantizar la limpieza, esterilización o desinfección adecuada del equipo que podría estar contaminado (p. Ej., los endoscopios).
 - g. Educar, capacitar y aconsejar a los trabajadores de la salud, los pacientes y las visitas acerca de la infección y la enfermedad de tuberculosis.
 - h. Hacerles pruebas de detección y evaluar a los trabajadores en riesgo de exposición a la enfermedad de tuberculosis.
 - i. Aplicar principios de prevención basados en la epidemiología, lo que incluye usar datos sobre el control de infecciones de tuberculosis relacionadas con el entorno.
 - j. Usar afiches y letreros para recordarles a los pacientes y al personal los buenos modales al toser (cubrirse la boca) y las medidas de higiene respiratoria.
 - k. Coordinar los esfuerzos entre los departamentos de salud locales o estatales y los entornos de alto riesgo donde se proporciona atención médica y donde se congregan personas.
 - l. Determinación del riesgo de transmisión de tuberculosis según el área. Las áreas de mayor riesgo son: urgencias, unidad de cuidados intensivos, salas de broncoscopias, salas de inducción del esputo, salas de terapia inhaladora, quirófanos, laboratorios de microbiología, salas de autopsias, plantas de ingreso y consultas externas.
 - m. Identificación, aislamiento, diagnóstico e inicio del tratamiento con la finalidad de evitar las demoras innecesarias.
 - n. Aislamiento respiratorio correcto de los enfermos con tuberculosis pulmonar o laringea. Los pacientes deben usar una mascarilla quirúrgica mientras estén en zonas comunes para:
 1. Atención breve en consultas ambulatorias.
 2. Traslados (incluido el transporte sanitario) entre los centros para la realización de pruebas diagnósticas.
 3. Las zonas de esperas en enfermos con sospecha de tuberculosis.
 4. Deben restringirse al máximo las visitas y la entrada del personal sanitario en la habitación.



- o. Programación de los procedimientos asistenciales al final de la jornada en pacientes con sospecha de tuberculosis o tuberculosis confirmada.
- p. Evaluación de riesgo de transmisión de la TB en el establecimiento.

Controles ambientales:

El segundo nivel de la jerarquía es el uso de controles ambientales para prevenir la propagación y reducir la concentración de núcleos de gotitas infecciosas. Esto incluye dos tipos de controles ambientales.

- a. Los controles ambientales primarios consisten en controlar la fuente de la infección mediante el uso de ventilación por extracción localizada (p. ej., campanas, carpas o cabinas), y en disminuir la concentración del aire contaminado y en eliminarlo por medio del uso de ventilación general.
- b. Los controles ambientales secundarios consisten en controlar el flujo de aire para prevenir que se contamine el aire de las áreas adyacentes a las salas de aislamiento de fuentes de infección transmitida por el aire. También consisten en limpiar el aire al usar filtros de alta eficacia para partículas en el aire (HEPA, por sus siglas en inglés) o irradiación germicida ultravioleta.
- c. Sistemas de ventilación y circulación del aire adecuados en las áreas de riesgo de transmisión con un mínimo de seis recambios de aire por hora.
2 Habitaciones de aislamiento aéreo correctamente preparadas con presión negativa, presión diferencial de 2.5 Pa con el exterior.
- d. Gestión y eliminación correctas de los residuos generados por los enfermos con tuberculosis.
- e. Disponer de una habitación de aislamiento aéreo por cada 120 camas, aunque se puede aumentar su número en función del número de pacientes ingresados por tuberculosis anualmente. En caso de no disponer de este tipo de habitaciones, todos los pacientes en los que se sospeche o se confirme una tuberculosis deberán llevar una mascarilla quirúrgica. Además, se les debe instruir en cambiarla si se humedece. También deberán observar medidas higiénicas básicas como taparse la boca con un pañuelo de un solo uso al toser cuando no llevan máscara.
- f. Limpieza y desinfección del material crítico, semicrítico y no crítico sin adoptar medidas adicionales, excepto para los broncoscopios, que se han asociado a brotes de tuberculosis nosocomial. En estos aparatos debe emplearse un desinfectante de alto nivel, tras una buena limpieza para retirar la materia orgánica. Tanto en el domicilio como en el hospital, la limpieza y desinfección de los dormitorios y de los materiales utilizados por los pacientes se realizará siguiendo los procedimientos generales, no siendo necesario adoptar medidas adicionales. La ropa de cama o personal y los objetos de aseo y comida no transmiten la enfermedad.



Uso de equipo de protección respiratoria:

El tercer nivel de la jerarquía es el uso de un control de protección respiratoria. Esto consiste en el uso de equipo de protección personal en situaciones que presenten un alto riesgo de exposición a la enfermedad de tuberculosis.

El uso de equipo de protección respiratoria puede reducir más el riesgo de exposición de los trabajadores de la salud a núcleos de gotitas infecciosas que hayan sido expulsadas al aire por un paciente con enfermedad de tuberculosis contagiosa. Para reducir el riesgo de exposición se pueden tomar las siguientes medidas:

- a. Implementar un programa de protección respiratoria
- b. Capacitar a los trabajadores de la salud en protección respiratoria; y
- c. Educar a los pacientes acerca de la higiene respiratoria y la importancia de tener buenos modales al toser.

1. Medidas de protección individual.

Equipos de protección individual para prevenir la inhalación de partículas infecciosas. Son medidas complementarias a emplear cuando el riesgo de contagio no puede controlarse mediante medidas organizativas. Los trabajadores expuestos a enfermos con tuberculosis deben utilizar respiradores tipo **FFP3**, homologados según las normas panameñas, que deberán emplearse en las siguientes circunstancias:

- a. Realización de broncoscopias, técnicas de inducción de esputo, aspiración de secreciones o tratamientos aerosolizados, en pacientes sospechosos o diagnosticados de tuberculosis.
- b. Autopsias de pacientes con clínica sugestiva de tuberculosis o tuberculosis confirmada.
- c. Drenaje de abscesos tuberculosos.
- d. Traslados en ambulancia de estos pacientes.
- e. Entrada en las habitaciones de aislamiento, los primeros quince días de tratamiento correcto (preferiblemente con TDO).
- f. Laboratorios que procesan muestras para la identificación de micobacterias.

2. Las medidas preventivas en los trabajadores sanitarios son:

- a. Formación continua de los trabajadores sanitarios, centrada especialmente en la identificación de los signos y los síntomas de tuberculosis, sus mecanismos de transmisión y la prevención de la enfermedad.
- b. Los trabajadores sanitarios con algún tipo de inmunodepresión deben ser destinados a zonas de bajo riesgo de infección tuberculosa.
- c. Los trabajadores sanitarios con sospecha de tuberculosis deben ser evaluados diligentemente y no se reincorporarán al trabajo hasta que se haya descartado dicho diagnóstico o bien hasta que haya constancia escrita de que ha respondido al tratamiento y ya no son infecciosos.
- d. Debe realizarse siempre el antibiograma para investigar la aparición de resistencias.
- e. Los médicos responsables de estos pacientes se encargarán de pautar el tratamiento correcto y de efectuar el estudio de contactos del trabajador.

3. Manejo del paciente en el hospital:

Los pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar o laringea deberían estar el menor tiempo posible en contacto próximo con otros pacientes o personas en los centros de atención de la salud. Éstos deben minimizar el riesgo de transmisión y sólo proponer el ingreso hospitalario en casos estrictamente necesarios o si no es posible el aislamiento domiciliario.



Un paciente con sospecha de tuberculosis o tuberculosis confirmada se considera que es contagioso en cualquiera de estas dos situaciones:

- a. Tose espontáneamente o durante la inducción de esputo o presenta una baciloscopia
- b. positiva.
- c. No está recibiendo tratamiento, acaba de empezarlo o a pesar de la medicación no presenta
- d. una mejoría clínica o bacteriológica.

Sin embargo, hay otros parámetros que pueden hacer sospechar que un paciente puede ser contagioso como la extensión de la enfermedad, la presencia de lesiones cavitadas en la radiografía de tórax, el grado de positividad de la baciloscopia, la frecuencia e intensidad de la tos, la probabilidad de una tuberculosis resistente al tratamiento, así como la naturaleza y circunstancias del caso índice.

Por el contrario, se considera que deja de ser contagioso si:

- a. Hay una mejoría clínica del paciente.
- b. Cumple tres semanas de tratamiento estándar correcto y/o
- c. Se consiguen tres baciloscopias de esputo negativas en intervalos de hasta 24 horas de forma consecutiva y al menos uno recogido por la mañana.

La sola negatividad de la baciloscopia de esputo no significa que el paciente no sea contagioso. Se han descrito hasta un 17% de casos secundarios asociados a pacientes con tuberculosis pulmonar y baciloscopia negativa mediante técnicas de biología molecular.

Los criterios de aislamiento aéreo son producto del consenso, así como también el momento adecuado en que se puede levantar este aislamiento.

Criterios para iniciar el aislamiento aéreo:

1. Presencia de síntomas y signos clínicos e infiltrados apicales o lesiones cavitadas en la radiografía de tórax.
2. Paciente diagnosticado de tuberculosis pulmonar que abandona la medicación en la fase inicial o con cumplimiento incorrecto, hasta que se disponga de una baciloscopia.
3. Niños con lesiones pulmonares cavitadas.
4. Paciente diagnosticado de tuberculosis extrapulmonar, pero con signos o síntomas respiratorios.

Criterios para finalizar el aislamiento aéreo:

1. No se confirma el diagnóstico de tuberculosis según:
 - a. Dos baciloscopias de esputo espontáneo de dos días distintos, con resultado negativo.
 - b. Una sola baciloscopia de esputo (obtenida por inducción, fibrobroncoscopia o de tubo endotraqueal) negativa.
 - c. Dos cultivos negativos en un intervalo de un mes en paciente con tuberculosis multirresistente.



D. Medidas de aislamiento domiciliario.

El paciente en aislamiento domiciliario debe ser instruido en el mecanismo de transmisión de la enfermedad para lograr la máxima colaboración en las medidas higiénicas a adoptar. Al igual que en el hospital, el método más sencillo de prevención de la diseminación bacilar consiste en taparse la boca con un pañuelo de un solo uso al toser o estornudar. Además, se procurará que el paciente permanezca en una habitación soleada y bien ventilada. Los pacientes emplearán una mascarilla quirúrgica en el momento de salir al exterior, generalmente hasta la negativización del esputo.

16. Manejo de Contactos de Pacientes con Tuberculosis Drogoresistente.

El estudio de contactos son las acciones dirigidas para diagnosticar personas infectadas o enfermas, que han estado en contacto con pacientes con tuberculosis.

Debe cumplirse con las Normas de captación de sintomáticos en las Visitas domiciliarias tanto en la tuberculosis sensible como resistente a fármacos, debe realizarse:

1. Evaluación inicial por el médico de los contactos TB.MDR (investigación de contactos) con historia clínica completa y exploración física
2. Identificación y referencia de casos presuntivos
3. Registro de todos los contactos y seguimiento clínico mensual de los contactos con todas pruebas diagnósticas necesarias para cortar la transmisión incontrolada de cepas resistentes
4. Educación a todo el núcleo familiar sobre el TAES, medidas de prevención y control de TB

Por contactos estrechos de los enfermos de tuberculosis drogoresistente se entiende a las personas que viven con la persona con TB-MDR comparten muchas horas bajo el mismo techo.

Los estudios de cohorte de casos TB-MDR indican que los contactos estrechos de los enfermos TB-MDR que contraen tuberculosis activa presentan en la mayoría de los casos una forma de tuberculosis resistente también.

Por lo tanto, la investigación de contactos de un caso TB-MDR debe ser una prioridad y el estudio de los contactos TB extensamente resistente es una emergencia para el equipo de salud, deben tener un riguroso seguimiento.

En la identificación de los casos contactos estrechos hay que evaluarlos para saber si tienen tuberculosis activa, si existe una alta sospecha se debe realizar cultivo, mientras se esperan los resultados puede comenzarse un tratamiento empírico basado en el perfil de resistencia del caso inicial.

Debemos como programa detener la propagación de las micobacterias resistentes en las comunidades y de tratar la tuberculosis resistente en sus estadios tempranos. El tratamiento apropiado de estos casos reduce la morbilidad y mortalidad, así como la amplificación incontrolada.

El estudio de los contactos es probablemente una de las tareas más útiles y eficientes a nivel de la atención primaria, esos son los servicios más cercanos al hogar de los enfermos.

Se les debe practicar por lo menos un PPD por lo menos a los contactos menores de 15 años y una radiografía de tórax en todas las edades. Además, a los que tengan síntomas respiratorios se les debe solicitar por lo menos dos baciloscopías con cultivo de la expectoración.



El diagnóstico de la tuberculosis es más difícil en los niños que en los adultos.

Hay que sospechar Tuberculosis resistente a fármacos en los niños con tuberculosis activa:

- a. Un niño que es contacto estrecho de un enfermo TB-MDR
- b. Niños con tuberculosis bacteriológicamente comprobada que no responden a los medicamentos de primera línea administrados bajo supervisión estricta.

La sintomatología en niños con tuberculosis es inespecífica, por ejemplo, tos crónica o sibilante, bajo peso, detención del crecimiento y fiebre recurrente.

La dificultad para la recolección de la expectoración en los niños y la presentación de poblaciones paucibacilares hace más difícil la confirmación bacteriológica en estos casos.

Contacto de un enfermo de TB-MDR hay que hacerles:

1. Evaluación médica completa
2. Prueba cutánea de la tuberculina con PPD
3. Radiografía de tórax (en niños la tomografía computarizada es muy útil para documentar adenopatías hiliares).
4. Baciloscopia, cultivo, PCR y pruebas de sensibilidad a fármacos (si el contacto es menor de 5 años y no expectora debe realizarse inducción de esputo, aspiración gástrica o aspirado de ganglio linfático).
5. Consejería y prueba de VIH de acuerdo a los antecedentes.
6. Las evaluaciones de los contactos deben ser mínimo cada 3 meses. Si en la evaluación presenta síntomas de tuberculosis el caso debe ser evaluado por la Comisión Técnica Drogoresistente para las recomendaciones.

Los contactos estrechos de los enfermos de TB-MDR deben someterse a seguimiento clínico cuidadoso durante al menos dos años. Si se presenta la enfermedad activa, se recomienda iniciar inmediatamente el tratamiento contra TB-MDR.

Sobre la base de las pruebas actualmente disponibles no se recomienda el uso universal de medicamentos de segunda línea para la quimioprofilaxis de los contactos de TB-MDR.

No existe una quimioprofilaxis para los casos contactos TB-MDR por lo que se le debe dar seguimiento al contacto cada 3 meses por si aparecen síntomas de enfermedad e iniciar el mismo tratamiento del caso índice. Si el caso índice en el seguimiento sale positivo tiene que evaluarse por la Comisión Técnica Drogoresistente para análisis y recomendaciones.

17. Transporte de Muestras de Pacientes Drogoresistentes.

Para el transporte de muestras de pacientes multidrogoresistentes, se deben seguir las mismas recomendaciones que para las muestras que no son multidrogoresistente. La muestra debe venir en un envase apropiado de boca ancha, transparente, con tapa de rosca, no estéril correctamente cerrado y rotulado con nombre y cedula del paciente (contenedor primario), se debe colocar en una bolsa de bioseguridad y aparte colocar la documentación o la solicitud de examen. Las muestras se recomiendan venir en un cooler con pads fríos al laboratorio. De no poder procesarse inmediatamente pueden conservarse en refrigeración de 4-8°C.



En el caso de las cepas, éstas deben venir en triple embalaje. En el caso del paciente multidrogoresistente, debe tenerse más cuidado en el manejo del paciente en sí y la muestra debe transportarse como cualquier otra muestra. Lo que sí es importante es detallar en la solicitud de examen, que se trata de un paciente multidrogoresistente o con sospecha de multidrogoresistencia, para que el Laboratorio de Referencia Nacional en Salud Pública (Instituto Conmemorativo Gorgas) pueda realizar las pruebas adecuadamente.

18. Educación.

La aplicación universal de los conocimientos adquiridos por la medicina en sus esfuerzos por erradicar la TB es el camino a seguir para intentar eliminarla a nivel mundial.

El gran desafío es educar en tres vías:

- a. A la población general con énfasis en las poblaciones de alto riesgo, para que conozca la enfermedad como problema de salud pública, prevenga el contagio (vacunación, quimioprofilaxis, medidas de precaución universal, y cuidado ambiental) modificando las conductas.
- b. A la población enferma sobre hábitos higiénicos, protección ambiental, el tratamiento estricto y consecuencias de su incumplimiento.
- c. A los trabajadores de la salud desde su formación académica sobre conocimientos actualizados en las Normas para la prevención, diagnóstico y tratamiento tanto de la infección como de la enfermedad por Tuberculosis. A los médicos especialistas sobre la Norma Técnica Drogoresistente y su estricto cumplimiento tanto en instalaciones de la CSS, MINSA, y Hospitales Públicos y Privados. La Tuberculosis Drogoresistente merece una reeducación en todo sentido a la población en general, a los afectados y al equipo de salud que debe incluir los siguientes aspectos:
 1. La reemergencia de la Tuberculosis a fines del siglo pasado en parte por la pandemia del SIDA, en parte por el aumento de las poblaciones vulnerables y las migraciones.
 2. El preocupante aumento de la Tuberculosis Drogoresistente se debe a la utilización de malos esquemas terapéuticos que no se contemplan en la Norma y por otro lado, la pérdida en el seguimiento del paciente. En consecuencia, el período de transmisión de la enfermedad en la comunidad se prolonga, lo que favorece el aumento de la endemia.
 3. Causas de fracaso terapéutico con posible desarrollo de resistencia:
 - a. Monoterapia directa o encubierta (droga activa que se agrega a otras ineficaces).
 - b. Tratamientos irregulares (aunque sean bajo supervisión directa).
 - c. Dosis subóptimas de drogas.
 - d. Omisión de uno o más medicamentos. (Especialmente en los regímenes auto administrados, pero también en los supervisados. Si no se presta atención suficiente, el enfermo puede "elegir" no tomar determinada droga).
 - e. Pérdida del seguimiento reiterado del tratamiento.
 - f. Insuficiente número de fármacos activos.
 - g. Toxicidad a las drogas.
 - h. Resistencia primaria o inicial.
 - i. Mala absorción de la medicación.
 - j. Utilización de un esquema inicial que no está normado.



4. Medidas para su prevención:

- a. Buena asociación de medicamentos y su administración regular en el tiempo.
- b. Extremar la supervisión del tratamiento cuando se utiliza esta forma de administración. La administración de medicamentos antituberculosos debe establecer intervalos estrictos de las dosis.
- c. Indicar *siempre* los tratamientos establecidos en las normas nacionales. Cada vez que sea posible, en comprimidos con dosis fijas combinadas de medicamentos. Ajustar a las dosis de pacientes con peso sobre 70kg. Tomar en cuenta que algunos fármacos como los antiepilépticos, los hipoglicemiantes orales y los antiretrovirales pueden modificar sus niveles plasmáticos.
- d. Debe referirse la administración de comprimidos con dosis fijas combinadas de medicamentos.
- e. Hay que tener especial cuidado en la selección del nuevo esquema de tratamiento que le corresponde.
- f. Tratamiento gratuito a nivel del Programa Nacional para el Control de la Tuberculosis.
- g. Inicio del tratamiento cuando se dispone de todos los medicamentos.
- h. Elaborar cajas con todos los medicamentos que debe recibir cada paciente.
- i. Disposición de estas cajas en la unidad de salud donde se va a supervisar la medicación del enfermo.



Referencias Bibliográficas

1. Tuberculosis, 3ra edición 2011 - Santiago de Chile. Victorino Farga, José Caminero Luna Auspiciado por La Unión.
2. Treatment of tuberculosis: Guidelines-4th edition. World Health Organization, 2010.
3. Guía para la Atención de Personas con Tuberculosis Resistente a Fármacos 1era. Edición Septiembre de 2010, Secretaría General, México.
4. Management of MDR-TB: A field guide. World Health Organization, 2009.
5. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. World Health Organization.
6. Guía de Enfermería SES en TB-MDR y DOTS-Plus. Edición 2006 publicada por Socios en Salud (SES) sucursal Perú.
7. Normas para La Prevención de la Transmisión de la Tuberculosis en los Establecimientos de Asistencia Sanitaria en Condiciones de Recursos Limitados, edición 2002. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades Atlanta, EU; Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias, Paris- Francia; Programa de Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud.
8. Tratamiento de la tuberculosis. Directrices para los Programas Nacionales, segunda edición, 1997. Organización Mundial de la Salud.
9. Control de Infecciones de Tuberculosis en Establecimientos de Salud. Módulo de capacitación. Primera Edición-. Editores: Jacob Creswell, MPH - Dr. Martín Yaqui Moscoso.
10. Coinfección TB/VIH: Guía Clínica. Version actualizada-2010. Washington, D. C.; World Health Organization, 2010.
11. Manejo de la Tuberculosis, Una Guía Esencial de Buenas Prácticas, sexta edición 2010. Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias, Paris- Francia.
12. Tuberculosis fármaco-resistente Una guía práctica para la atención médica del paciente Southeastern National Tuberculosis Center, 2009: Edición en español
13. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf?ua=1&ua=1
14. World Health Organization. Consolidated guidelines on THE USE OF ANTIRETROVIRAL DRUGS FOR TREATING AND PREVENTING HIV INFECTION. Second edition 2016.
15. Farga Victorino, Caminero José Antonio. 2011. Tuberculosis. 3era. Edición. Editorial Mediterráneo Ltda.



16. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel JP, Torok ME, Van Wart SA et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3244-53.
17. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis.* 2010;90(6):375-92.
18. Sun F, Ruan Q, Wang J, Chen S, Jin J, Shao L et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(10):6297-301.
19. HIV drug interactions. In: University of Liverpool [website] (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>, accessed 1 March 2019).
20. Caminero JA, Scardigli A. *Eur. Resp J* 2015; 46 . 1-8.
21. WHO. Guía Consolidada en el Tratamiento de Tuberculosis Drogoresistente 2019.



Anexos



Anexo I

MINISTERIO DE SALUD/CAJA DE SEGURO SOCIAL
PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS
FORMULARIO DE REFERENCIA/TRANSFERENCIA PARA EL CONTROL DEL
TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS FÁRMACORRESISTENTE

Marque para referencia o transferencia: Referencia Transferencia Fecha: _____

Motivo de referencia/transferencia _____

Diagnóstico de egreso: _____

Establecimiento de origen: _____ Región de Salud _____

Hacia el establecimiento receptor: _____ Región de Salud _____

Datos de identificación del paciente

Nombre _____ Cédula _____ Edad _____

Sexo: M F

Domicilio _____

Domicilio para TAES _____

Teléfono: _____

Paciente _____ Celular _____ Familiar _____



Resistencia a medicamentos: TB MonoR TB PoliR TB-RR TB-MDR TB preXDR

TB-XDR

Exámenes realizados / Determinantes del diagnóstico		Fecha	Resultados		
Baciloscopia inicial 1					
Baciloscopia inicial 2					
Técnicas moleculares	PCR en tiempo Real por Xpert				
	LPA				
	Otros				
Cultivo	Manual (Medios sólidos Lowestein Jensen, Agar, otro)				
	Automatizado (Medios líquidos Bact Alert, MGIT)				
Prueba de Susceptibilidad	Pruebas Fenotípicas (Método de las Proporciones, MGIT)				
	Pruebas Genotípicas (Hibridación molecular)				
Biopsia					
Rayos X compatible TB					
Prueba de VIH					
Glicemia					
Grupo de riesgo TB-MDR		Sí	No	Sí	No
Contacto TB Resistente				Regímenes intermitentes (2 -3 veces por semana durante todo el tratamiento)	
Fracaso del retratamiento- Fracaso del tratamiento inicial TB				Diabética/co	
Paciente con VIH +				Trabajador de la Salud	
Privada/o de libertad				Dependencia a drogas lícitas y no lícitas	
				Indigente sin estructura social	

Condición de ingreso al Programa de TB

1. Ha recibido medicamentos antiTB de 1a Línea: Sí No

Cuáles _____

2. Ha recibido medicamentos antiTB de 2da Línea: Sí No

Cuáles _____

Datos del tratamiento

Fecha de inicio ____/____/____ 1ra. Fase 2da. Fase Peso en Kg. ____ No. de dosis recibidas en la Unidad

____ Fecha de última dosis ____/____/____ Esquema de tratamiento que recibió (especificar medicamentos y dosis).

Esquema Acortado TB-MDR/TB-RR 4-6 meses Am-Mfx-Pto-Cfz-Z-E-H (dosis altas) / 5 meses Mfx-Cfz-E-Z.

Medicamentos	Dosis mg/Kg/día	Formulación	Peso 30-35Kg	Peso 36-45kg	Peso 46-55kg	Peso 56-70kg	Peso >70kg
Amikacina	15-20 mg /Kg/día	500mg/2ml/ vial	2,5 ml	3 ml	3 a 4 ml	4ml	4ml
Moxifloxacina	Dosis altas	400mg tab	1 o 1,5 tab	1,5 tab	1,5 o 2 tab	2 tab	2tab
Etionamida / Protionamida	15-20 mg/Kg/día	250mg tab	2 tab	2 tab	3 tab	3 tab	4 tab
Etambutol	15-25 mg/Kg/día	400mg	2 tab	2 tab	3 tab	3 tab	3 tab
Isoniacida dosis altas	10 -15 mg/ kg/día	300 mg	1,5 tab	1,5 tab	2 tab	2 tab	2 tab
Pirazinamida	20-30 mg/Kg/día	500mg	2 tab	3 tab	3 tab	3 tab	4 tab

2da Fase diaria hasta completar 9 a 11 meses (Tratamiento completo) Eliminar el inyectable solamente. CONSULTAR DUDAS.

2. Esquema Oral TB-MDR/TB-RR Alargado 6 meses Bdq-Lfx-Lzd-Cfz / 12-14 meses Lfx-Lzd-Cfz

Medicamento	Dosis mg/kg/día	Formulación	Peso 30-35kg	Peso 36-45Kg	Peso 46-55kg	Peso 56-70kg	>70 kg
Bedaquilina		100mg	4 tabletas vía oral	X 2 semanas,	Luego 2 tabletas	L/M/V por 22 semanas.	
Levofloxacino	7,5 – 10 mg/Kg	500 mg	1,5 tab	1,5 tab	2 tab	2 tab	2 tab
Linezolid	10mg/kg	600mg	< 15 años ajustar con dosis pediátricas.	<15 años ajustar con dosis pediátricas.	1 tab	1 tab	1 tab
Clofazimina	100mg al día	100mg	1 tab	1 tab	1 tab	1 tab	1 tab

2da Fase diaria hasta completar 18 a 20 meses. Se elimina del esquema la Bedaquilina.

CONSULTAR DUDAS

Nombre de la persona responsable del reporte: _____

Cargo: _____

Firma: _____

Nombre/firma del médico tratante: _____

Firma: _____

Especialidad: _____

Servicio: _____



Anexo II

**MINISTERIO DE SALUD/CAJA DE SEGURO SOCIAL
PROGRAMA NACIONAL PARA EL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS**

Formulario de Consentimiento Informado para Paciente con Tuberculosis Resistente a Drogas (TB-DR)

Compromiso del Paciente.

YO..... (Nombre del paciente) de (residencial dirección física)
.....

Mi fecha de nacimiento es...../...../..... (Día / Mes / Año).

Comprender la naturaleza de mi enfermedad y el tratamiento según lo explicado por el médico / por la presente, comprometo.

1. Me han informado que la duración de mi tratamiento puede ser más corta (9 a 11 meses) o más tiempo (18 a 20 meses) dependiendo del tipo de TB resistente a los medicamentos que tenga. Habrá una cantidad de medicamentos diferentes que tendré que tomar todos los días.
2. Tomaré los medicamentos que me recetaron y seguiré las instrucciones dadas a mejorar mi salud y proteger la de los demás.
3. Le informaré al médico o enfermería clínica de cualquier dificultad o problemas para seguir el tratamiento, o si no entiendo cómo tomar mi tratamiento.
4. Acepto ser hospitalizado (según sea necesario) por el tiempo que determine mi médico si la hospitalización es necesaria y cumplir con la toma de medicamentos.
5. Proporcionaré las muestras de esputo necesarias para verificar si estoy mejorando o no al menos cada mes.
6. Proporcionaré las muestras de sangre necesarias para verificar los posibles efectos secundarios causados por las medicinas.
7. Me someteré a un electrocardiograma (ECG) para revisar mi corazón y pruebas audiométricas (para verificar mi audición) para controlar cualquier posible efecto secundario.
8. Cubriré mi boca y nariz cuando tosa en todo momento para prevenir la propagación de la infección a otros.
9. Mostraré consideración y respeto por los derechos de otros pacientes y el cuidado de la salud.

Nombre..... Firma Paciente:

Fecha:

YO,..... (Nombre del médico) en..... (Hospital o Centro de Salud o Policlínica)



Comprometerse a:

1. Explicarle completamente la naturaleza de su enfermedad y explicarle el plan de tratamiento. (Incluidos los efectos secundarios que puedan experimentar).
2. Proporcionarle informes periódicos de progreso clínico durante el tratamiento.
3. Asegure la confidencialidad de su condición médica en todo momento.
4. Aborde sus quejas o inquietudes lo mejor que pueda.
5. Aborde cualquier problema socioeconómico que pueda encontrar mientras esté en el hospital hasta razonablemente posible.

Nombre: Firma:

Designación.....

Fecha:

Testigo: Fecha:



Anexo III

MINISTERIO DE SALUD - CAJA DE SEGURO SOCIAL - CLÍNICAS PRIVADAS
 INSTITUTO CONMEMORATIVO GORGAS DE ESTUDIOS EN SALUD
 SOLICITUD PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS

Código

DATOS DE LA INSTALACIÓN			
Nombre de la instalación:	Consulta externa <input type="checkbox"/>	Teléfono:	Región:
	Sala <input type="checkbox"/>		

DATOS DEL PACIENTE			
Primer nombre:	Segundo nombre:	Primer apellido:	Segundo apellido:
Cédula / Pasaporte:	Fecha de nacimiento:	Edad:	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Región:	Distrito:	Corregimiento:	Teléfono:
			Localidad:

FACTORES DE RIESGO			
HIV	Positivo <input type="checkbox"/>	Uso de droga	Si <input type="checkbox"/>
	Negativo <input type="checkbox"/>		No <input type="checkbox"/>
Especifique:			
Diabetes <input type="checkbox"/>	Cáncer <input type="checkbox"/>	Enf. Renal o Insuf. renal	Enfermedades reumáticas <input type="checkbox"/>
Otras enfermedades inmunosupresoras			
Otros factores de Riesgo	Privado de libertad <input type="checkbox"/>	Contacto MDR <input type="checkbox"/>	Trabajador de Salud <input type="checkbox"/>

INFORMACION DE TRATAMIENTO						
Antecedentes de tratamiento	Nuevo <input type="checkbox"/>	Previamente tratado <input type="checkbox"/>	Recaída <input type="checkbox"/>	Perdida en el seguimiento <input type="checkbox"/>	Otro previamente tratado <input type="checkbox"/>	
Para pacientes previamente tratados:			Fecha:	Duración (meses):		
Lugar de tratamiento:						
Antecedentes de tratamiento	Isoniácida <input type="checkbox"/>	Rifampicina <input type="checkbox"/>	Pirazinamida <input type="checkbox"/>	Kanamicina <input type="checkbox"/>	Bedaquilina <input type="checkbox"/>	Delamanid <input type="checkbox"/>
	Amikacina <input type="checkbox"/>	Capreomicina <input type="checkbox"/>	Ofloxacina <input type="checkbox"/>	Ethionamida <input type="checkbox"/>	Cicloserina <input type="checkbox"/>	
Resultado del último tratamiento según el paciente: Curado <input type="checkbox"/> No curado <input type="checkbox"/> Desconoce <input type="checkbox"/>						

DATOS DE LA MUESTRA Y EXÁMEN SOLICITADO											
MUESTRAS RECOLECTADAS											
Tipo de muestra	Espuito <input type="checkbox"/>			Otro tipo de muestra (especificar):							
	Fecha de Toma:			Fecha de Toma:							
Examen solicitado	Baciloscopia <input type="checkbox"/>		Cultivo <input type="checkbox"/>		Sensibilidad <input type="checkbox"/>		PCR <input type="checkbox"/>				
Baciloscopia Diagnóstica	1° <input type="checkbox"/>	2° <input type="checkbox"/>	3° <input type="checkbox"/>	Baciloscopia Control	1° <input type="checkbox"/>	2° <input type="checkbox"/>	3° <input type="checkbox"/>	4° <input type="checkbox"/>	5° <input type="checkbox"/>	6° <input type="checkbox"/>	Otras:

*A todo paciente BK+ comunicar de manera expedita el resultado del 2° control para toma de decisiones

DATOS DEL SOLICITANTE		
Nombre del profesional (letra imprenta):	Firma:	Fecha:
Fecha de recibo de muestras en laboratorio:	Nombre de quien recibe la muestra:	

RESULTADO			
Baciloscopia	Cultivo	Sensibilidad	PCR (Xpert MTB/RIF- otros)
			TB no detectada <input type="checkbox"/>
			TB detectada, resistencia a R no detectada <input type="checkbox"/>
			TB detectada, resistencia a R detectada <input type="checkbox"/>
			TB detectada, resistencia a R indeterminada <input type="checkbox"/>
			Invalidado/Error/Sin resultado <input type="checkbox"/>
Nombre y firma del tecnólogo médico:			Fecha:



Significado de los resultados posibles del Xpert MTB RIF:

- *TB no detectada:* negativo para Complejo M. tuberculosis.
- *TB detectada, resistencia a Rifampicina no detectada:* positivo para Complejo M. tuberculosis, sin resistencia a Rifampicina.
- *TB detectada, resistencia a Rifampicina detectada:* positivo para Complejo M. tuberculosis, con resistencia a Rifampicina.
- *TB detectada, resistencia a Rifampicina indeterminada:* positivo para Complejo M. tuberculosis, resistencia Indeterminada. Examinar nueva muestra.
- *Invalidado/ Error / Sin resultado:* invalidado. Examinar nueva muestra.
 - *Invalidado:* no se puede determinar la presencia o ausencia de MTB. Motivos: el control de procesamiento de muestra (Specimen Probe Control, SPC por sus siglas en inglés) no cumple los criterios de aceptación, la muestra no se ha procesado correctamente o se ha inhibido el PCR.
 - *Error:* uno o todos los resultados de comprobación de la sonda han fallado. Si la comprobación de la sonda es correcta, el error se debe al fallo en algún componente del sistema.
 - *Indeterminado:* no se puede determinar la resistencia a RIF debido a una detección insuficiente de la señal.



Parte trasera

N° ORDEN DE REGISTRO:

MINISTERIO DE SALUD / CAJA DE SEGURO SOCIAL
 PROGRAMA NACIONAL PARA EL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS
 TARJETA DE REGISTRO PARA EL CONTROL DEL TRATAMIENTO DE
 LA TUBERCULOSIS FÁRMACORESISTENTE

INSTALACIÓN DE SALUD:

REGIÓN DE SALUD:

DATOS DEL PACIENTE

Asegurado: Sí No

Cédula o Pasaporte: _____

Nombre: _____

Apellido: _____

Provincia: _____

Región: _____

Distrito: _____

Corregimiento: _____

Dirección del domicilio: _____

Teléfono: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Embarazada: Sí No Desconoce

Semanas de gestación: _____

País de origen: _____

Si es extranjero tiempo de residencia en Panamá: _____

Grupo poblacional: Indígena
 Afrodescendiente
 Asiático
 Indostán
 Otros: _____

Empleado: Sí No

Ocupación: _____

Privado de Libertad: Sí No

Escolaridad: _____

Estado Civil: _____

Familiar de referencia

Nombre: _____

Parentesco: _____

Teléfono: _____

Grupo de riesgo drogoresistente:

- Fracaso del tratamiento inicial de TB
- Fracaso del retratamiento de TB
- Reingreso por recaída
- Reingreso por pérdida del seguimiento
- Contacto de drogoresistente
- Trabajador de la Salud
- Trabajador de la cárcel
- Paciente con VIH
- Privado de libertad
- Diabética/co
- Dependencia a drogas lícitas y no lícitas

HISTORIA DE TRATAMIENTO PREVILO

Medicamento	Fecha de inicio	Fecha de fin	Duración
Isoniacida			
Rifampicina			
Etambutol			
Pirazinamida			

Referencia del paciente

Instalación que lo Refirió: _____

Instalación de Diagnóstico: _____



Anexo VI

Decreto Ejecutivo No. 254 de 26 de junio de 2019

Que crea la Comisión Técnica para la promoción y recomendación de los esquemas estandarizados como especiales de la Tuberculosis Multidrogoresistente y dicta otras disposiciones.



