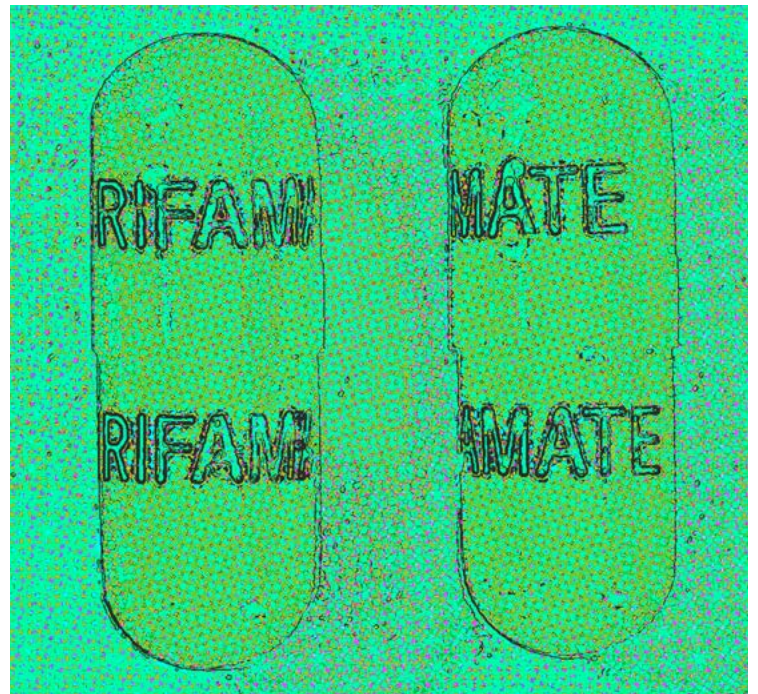


UNA GUÍA PARA ACTIVISTAS SOBRE Fármacos de la Tuberculosis



ACTUALIZACIÓN 2016
TRADUCCIÓN, MARZO 2018

Esta guía fue actualizada por Lindsay McKenna. Una edición anterior, publicada en 2014, fue escrita por Lindsay McKenna, Audrey Zhang y Erica Lessem.

Gracias a Andrea Benzacar, la Dra. Barbara Seaworth (Centro Nacional de TB Heartland), Dra. Grania Brigden (La Unión), Khairunisa Suleiman (Junta Asesora Comunitaria Global de la TB) y Tim Horn (Grupo de Acción en Tratamiento), que fueron fundamentales en la edición y revisión de la primera edición de esta guía; su generosidad y ayuda son muy apreciados.

Diseño de Hollander Snow Studio, Inc.

Traducción al castellano: Laia Ruiz Mingote. Maquetación: Gabriel Boichat.

SOBRE TAG

El Grupo de Acción en Tratamiento (TAG, por sus siglas en inglés) es un think-tank independiente sobre investigación en SIDA y política, luchando por mejorar los tratamientos, una vacuna y una cura para el SIDA. TAG trabaja para asegurar que todas las personas con VIH reciben tratamiento fundamental para su salud, cuidados e información. Somos activistas en tratamientos basados en la evidencia científica que trabajan para expandir y acelerar investigación clave y el trabajo comunitario efectivo con instituciones de investigación y políticas. TAG cataliza la acción colectiva abierta por parte de todas las comunidades afectadas, comunidad científica y tomadores de decisiones para acabar con el SIDA.

SOBRE EL PROYECTO TB/VIH

El proyecto de TB/VIH de TAG trabaja para mejorar la investigación, los programas y las políticas para las personas viviendo con TB y VIH.

TAG

Treatment Action Group

Treatment Action Group
90 Broad Street, Suite 2503
New York, NY 10004
212.253.7922 – tel
212.253.7923 – fax

tag@treatmentactiongroup.org

www.treatmentactiongroup.org

UNA GUÍA PARA ACTIVISTAS SOBRE FÁRMACOS DE LA TB

© Treatment Action Group 2016

ISBN: 978-0-99054242-9-8

Esta guía se puede usar con reconocimiento a la autoría para fines no comerciales

Tabla de contenidos

Introducción	1
Definiciones clave y acrónimos	2
Clasificación de la OMS	3
Cómo utilizar esta guía	3
Construir un régimen	4
Figura 1. Régimen estándar de “tratamiento corto” para TB sensible a fármacos	4
Figura 2. Tratamiento corto para algunas formas de TB resistente a fármacos	4
Figura 3. Régimen(es) estándar para TB resistente a fármacos	5
Fármacos por nombre	6
Ácido paraaminosalicílico	6
Amikacina	7
Amoxicilina/ Clavulanato	8
Bedaquilina	9
Capreomicina	11
Claritromicina	11
Cicloserina	12
Clofazimina	13
Delamanida	14
Estreptomina	15
Etambutol	16
Etionamida	17
Gatifloxacina	18
Imipenem/ Cilastatina	19
Isoniazida	20
Kanamicina	21
Levofloxacina	22
Linezolid	23
Meropenem	24
Moxifloxacina	25
Ofloxacina	26
Pirazinamida	26
Protionamida	27
Rifabutina	28
Rifampicina	29
Rifapentina	30
Terizidona	31
Tioacetazona	32
Fármacos según clase	33
Glosario	34
Fuentes	36

Introducción

La tuberculosis (TB) ha sido curable desde hace décadas, pero un aumento de las personas viviendo con TB resistente a fármacos (TB-DR) y la coinfección TB/VIH desafía los objetivos globales de cero muertes por TB, nuevas infecciones, sufrimiento y estigma. Aunque la TB y las personas a las que afecta han cambiado a través de los años, para la mayoría los fármacos utilizados para tratarla no lo han hecho. En 2012, la bedaquilina, usada para tratar la TB-DR, se convirtió en el primer nuevo medicamento para la TB de una nueva clase aprobado por la Administración de Alimentación y Medicamentos de EE.UU (FDA, por sus siglas en inglés) en 40 años; su aprobación acelerada fue seguida en 2014 por la aprobación condicional la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) de la bedaquilina y de otro nuevo fármaco, delamanida, para el tratamiento de algunas formas de TB-DR.

Todas las opciones de tratamiento de la enfermedad tuberculosa deben utilizarse en combinación. Aunque el conocimiento sobre cómo usar mejor los nuevos medicamentos está incompleto, y solo el dos por ciento de aquellos que podrían beneficiarse acceden a ellos, numerosos estudios en marcha pueden identificar las combinaciones óptimas que podrían mejorar los resultados y permitir acortar el tratamiento. Hay otros aspectos más allá de las brechas de conocimiento que impiden un tratamiento efectivo: la falta de registros en los países y guía programática, las restricciones de patentes, los problemas de precio, la preocupación por la calidad de la medicación, las fórmulas inadecuadas o inapropiadas, y la mala administración del suministro limitan el acceso a fármacos que salvan vidas.

Desde que *Una guía para activistas sobre fármacos de la TB* se publicó por primera vez en 2014, guías actualizadas, nuevos descubrimientos y otros factores han hecho cambiar las prioridades de investigación y de acceso de numerosos medicamentos de la TB. Sin embargo, se necesita mucha investigación para asegurar que el tratamiento de la TB se acorta, simplifica, se vuelve menos tóxico y más tolerable y asequible. Los activistas pueden contribuir al desarrollo y a la adopción de tratamientos de la TB mejorados al llamar la atención sobre las prioridades de investigación y acceso. Esta guía proporciona un breve resumen de los datos de seguridad y eficacia de los medicamentos actualmente en uso para la TB (algunos de los cuáles han sido aprobados para otras enfermedades, pero se usan para la TB fuera de lo indicado), y sugiere puntos de abogacía para los activistas. Para una revisión comprehensiva de las patentes de medicamentos e información sobre precios, visitad el informe de Médicos Sin Fronteras *DR-TB Drugs Under the Microscope (Los medicamentos de la TB-DR bajo el microscopio)*. La cita completa está listada en la sección “Fuentes”, disponible en inglés). Para una revisión comprehensiva de la investigación y desarrollo actualmente en proceso en TB, visitad el informe anual del Grupo de Acción en Tratamiento *Pipeline Report (Informe de investigación en progreso)*. La cita completa está listada en la sección “Fuentes”, disponible en inglés).

DEFINICIONES CLAVE Y ACRÓNIMOS

Aprobado:	aprobado por una autoridad regulatoria rigurosa para su uso contra la TB
Aprobación acelerada o condicional:	permite que un fármaco llegue al mercado basándose en datos de un Fase II (resultados finales sustitutorios), pero requiere que el sponsor lleve a cabo un ensayo de Fase III y presente los datos (con resultados finales clínicos) en un periodo de tiempo determinado para mantener la aprobación del medicamento
EML/EMLc:	la lista preparada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de medicamentos esenciales (listas separadas para adultos y niños) ¹ influye en las listas de medicamentos esenciales de cada país, que determinan los medicamentos que compran los programas en los países
Fuera de lo indicado:	uso de un medicamento para una indicación diferente por la que fue aprobado
GDF:	siglas en inglés del Servicio Mundial de Medicamentos ² , mecanismo de suministro centralizado global que ofrece medicamentos de la TB de calidad asegurada a precios bajos
LTBI:	infección tuberculosa latente
Sistema de calidad farmacéutico (QA):	todas las actividades y responsabilidades necesarias para asegurar que un medicamento que llega al paciente es seguro, efectivo y aceptable. Un medicamento es considerado que tiene la garantía de calidad cuando el fabricante ha sido aprobado por una autoridad regulatoria rigurosa (i.e. la FDA o la EMA) o por el programa de Precalificación de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud. Algunos fabricantes consiguen una aprobación temporal por parte del GDF/ Panel de Revisión Técnica del Fondo Mundial. Todos los medicamentos adquiridos a través del GDF tienen garantía de calidad.
TB:	tuberculosis
TB-DR:	TB resistente a fármacos, o TB resistente a al menos un medicamento de la TB
TB-DS:	TB sensible a fármacos
TB-MDR:	TB multirresistente a fármacos, o TB resistente a isoniazida y rifampicina, los dos medicamentos más potentes contra la TB
TB-RR:	TB resistente a rifampicina
TB-XDR:	TB extensamente resistente a fármacos, o TB-MDR también resistente a al menos un inyectable de segunda línea y una fluoroquinolona

1. Las EMLs actuales para adultos y niños están disponibles en inglés en <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en>.

2. El catálogo de productos online del GDF está disponible en <http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc2.asp>.

CLASIFICACIÓN DE LA OMS

La clasificación de la OMS se refiere a la manera que tiene la Organización Mundial de la Salud para organizar los medicamentos de la TB existentes. La OMS clasifica los medicamentos de la TB en grupos según la eficacia del fármaco, la potencia, la clase y la frecuencia de uso contra la TB. Los regímenes se construyen a partir de estos grupos según si la cepa de la bacteria es TB-DS, TB-RR/MDR o TB-XDR (mirar Construir un Régimen, figuras 1, 2 y 3).

Agentes de primera línea:	Estos fármacos se utilizan en el tratamiento inicial de la TB-DS.
Grupo A, fluoroquinolonas:	Estos fármacos son antibióticos de amplio espectro, considerados el componente más importante de los estándar y regímenes cortos recomendados por la OMS para la TB-DR, y están bajo evaluación como componente de otros regímenes para simplificar y acortar el tratamiento de la TB.
Grupo B, agentes inyectables de segunda línea:	Estos fármacos se suministran con una inyección y contribuyen a los estándar y regímenes cortos recomendados por la OMS para la TB-DR, pero podrían ser evitados si se desarrollaran e hicieran accesibles regímenes completamente orales.
Grupo C, otros agentes centrales de segunda línea:	Se necesitan al menos dos medicamentos de este grupo para construir el régimen estándar de cinco fármacos recomendado por la OMS para la TB-DR y este grupo contiene medicamentos incluidos en el régimen corto recomendado por la OMS.
Grupo D, agentes complementarios:	Estos medicamentos pueden usarse para fortalecer el régimen estándar de cinco fármacos centrales recomendado por la OMS para la TB-DR, sustitución en situaciones de toxicidad o intolerancia o cuando, debido a la resistencia o a problemas de acceso, no se puede construir un régimen de cinco fármacos utilizando medicamentos de los grupos A, B y/o C.

Cómo utilizar esta guía

Para facilitar la referencia, los fármacos se listan en orden alfabético. Mirar “Fármacos según Clase” en la página 33. Se proporciona un glosario al final del texto con más explicaciones sobre la terminología científica utilizada en las categorías de efectos adversos e interacción farmacológica en TB/HIV. Cuando se evalúan las opciones de tratamiento para mujeres embarazadas, por favor consideren la ratio riesgo-beneficio de utilizar cada fármaco y las opciones disponibles: mientras muchos medicamentos tienen evidencia limitada para su uso en esta población, dejar a una madre con TB sin tratar puede causar un daño considerable tanto en la mujer como en el feto.

Cada medicamento se lista de la siguiente manera:

Nombre del medicamento (abreviación[es] del medicamento)

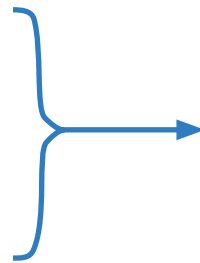
Clasificación de la OMS | Clase del fármaco | Indicación | Estatus regulatorio

Construir un régimen

Figura 1. Régimen estándar de “tratamiento corto” para TB sensible a fármacos

Agentes de primera línea

- etambutol
- isoniazida
- pirazinamida
- rifampicina/rifabutina/rifapentina
- estreptomicina



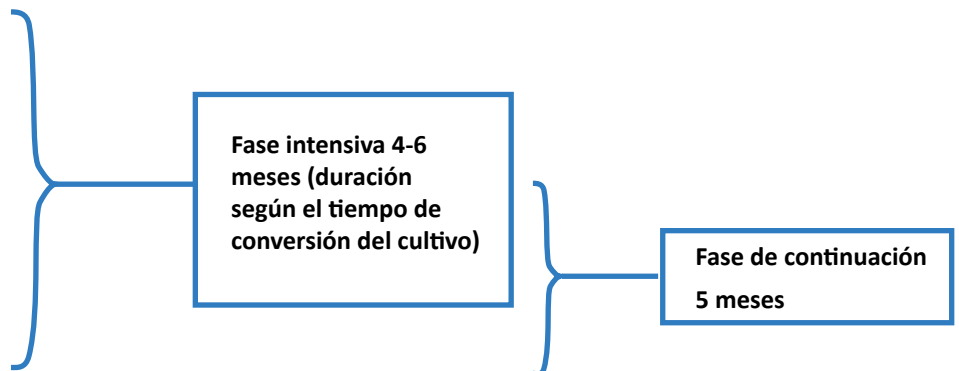
TB sensible a fármacos

Generalmente se trata con un régimen de 6 meses compuesto por isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) (2 meses de HRZE, 4 meses de HR).

Figura 2. Tratamiento corto para algunas formas de TB resistente a fármacos

En pacientes con TB resistente a rifampicina o TB multirresistente a fármacos que no hayan sido previamente tratados con medicamentos de segunda línea y que se pueda descartar la resistencia a fluoroquinolona y agentes inyectables de segunda línea o se considera muy poco probable, se puede utilizar un régimen corto de 9-12 meses en lugar del régimen estándar para la DR-TB de 18-24 meses, según la recomendación condicional de la OMS de 2016.³

- kanamicina
- protionamida o etionamida
- dosis alta de isoniazida
- moxifloxacina o gatifloxacina
- clofazimina
- pirazinamida
- etambutol



3. La actualización de 2016 de las directrices de tratamiento de la OMS para la tuberculosis resistente a los medicamentos está disponible en inglés en <http://www.who.int/tb/MDRTBguidelines2016.pdf>.

Figura 3. Régimen(es) estándar para TB resistente a fármacos

Grupo A: Fluoroquinolonas⁴

- levofloxacina
- moxifloxacina
- gatifloxacina

Grupo B: Agentes inyectables segunda línea

- amikacina
- capreomicina
- kanamicina
- estreptomina⁵

Grupo C: Otros agentes centrales segunda línea

- etionamida o protionamida
- cicloserina o terizidona
- linezolid
- clofazimina

Grupo D: Agentes complementarios

- D1**
- pirazinamida
 - etambutol
 - dosis alta de isoniazida

- D2**
- bedaquilina
 - delamanida

- D3**
- ácido p-aminosalicílico
 - imipenem-cilastatina
 - meropenem
 - amoxicilina-clavulanato
 - tioacetazona

TB resistente a rifampicina o multirresistente

Típicamente tratada con un régimen de 18-24 meses compuesto por mínimo cinco fármacos efectivos, incluida la pirazinamida, uno del grupo A, uno del grupo B y dos del grupo C.

Se debería añadir una dosis alta de isoniazida junto al resto a no ser que haya resistencia confirmada o evidencia de que el fármaco será inefectivo. El etambutol también puede añadirse.

Para TB-RR/MDR, la pirazinamida no debería incluirse si hay confirmación de resistencia o evidencia que la cepa lo es, o si hay riesgo significativo de toxicidad.

En niños sin enfermedad grave, los medicamentos del grupo B pueden ser excluidos.

Intolerancia al fármaco y/o TB extensamente resistente a fármacos

Cuando no se puede componer un régimen efectivo de cinco fármacos como arriba, añadir un agente del grupo D2 y otros del D3 para llegar a cinco medicamentos en total

4. Los medicamentos se muestran por orden de preferencia.

5. La estreptomina generalmente no se considera un fármaco del grupo B, pero puede usarse para tratar la tuberculosis resistente a múltiples fármacos si no se dispone de agente inyectable en este grupo; la resistencia a la estreptomina no califica para un diagnóstico de TB resistente a fármacos.

Ácido paraaminosalicílico (PAS)

Grupo D3 | Antifolato de ácido salicílico | TB-DR | Aprobado para la TB

El ácido paraaminosalicílico (PAS) se utiliza como un último recurso para la TB-DR y en gran parte para prevenir el desarrollo de resistencias a otros fármacos en el régimen. Aunque está recomendado para tratar la TB-DR, su eficacia es limitada, y se tolera poco. El PAS suele requerir dividir las dosis, y en algunos pacientes causa una diarrea tan severa que provoca incontinencia. Como solo hay un fabricante de PAS con garantía de calidad y dos fabricantes de PAS-sodio con garantía de calidad -formulaciones que no son fácil de intercambiar- el medicamento es a la vez costoso y vulnerable a interrupciones en su suministro. Además, el PAS debe almacenarse en un ambiente de cadena de frío, lo que requiere inversión e infraestructura. Mientras que el PAS-sodio no requiere de condiciones especiales de almacenaje, se presenta en una formulación y dosis distintas, lo que puede ser complicado y confuso para los programas y proveedores.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Malestar gastrointestinal; pérdida de apetito; reacciones alérgicas, fiebre; erupción; hipotiroidismo; mala absorción; enzimas hepáticas elevadas; anormalidades electrolíticas; trombocitopenia; anemia; retención de líquidos	<p>TB: rifampicina: reduce la absorción de rifampicina</p> <p>VIH: inhibidores de la proteasa, efavirenz, nevirapina: aumenta el riesgo de aumento de enzimas hepáticas</p>	<p>Existen distintas medidas de cuchara para dosificación pediátrica de formulaciones granulares de adultos</p> <p>Datos limitados sobre el riesgo durante el embarazo (el daño al feto se observó en estudios con animales); secretada en la leche humana (amamantar con precaución)</p>	<p>EML: Sí, para adultos y niños</p> <p>GDF: Sí, para adultos y niños</p>

Amikacina (AMK, Am)

Grupo B | Aminoglucósido | TB-DR | Utilizada fuera de lo indicado

Los inyectables como la amikacina, administrados con una fluoroquinolona y pirazinamida, forman la columna vertebral del régimen estándar de cinco fármacos recomendado por la OMS para la TB-DR. Como los aminoglucósidos no pueden ser absorbidos por el cuerpo si se toman oralmente, deben ser administrados por inyección, lo que es incómodo para los pacientes y una molestia para los trabajadores de atención sanitaria, y podrían evitarse si se hicieran realidad los regímenes completamente orales. Dado el potencial daño -incluida la pérdida de audición- asociado con los agentes inyectables que superan los beneficios, pueden ser excluidos de los regímenes administrados a niños sin enfermedad grave. Existen fuentes genéricas de amikacina de calidad garantizada, por lo que es un medicamento relativamente económico dentro de su clase.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Molestias y pérdidas auditivas; mareo, daño renal reversible; anormalidades electrolíticas	<p>TB: otros aminoglucósidos y capreomicina: aumenta el riesgo de toxicidad renal</p> <p>HIV: tenofovir: aumenta el riesgo de toxicidad renal</p>	<p>Formulación pediátrica disponible; usar con precaución en recién nacidos y bebés prematuros (riesgo de daño renal)</p> <p>Puede causar pérdida de audición fetal y daño renal durante el embarazo (otros aminoglucósidos causan pérdida auditiva); secretada en la leche materna residualmente pero no se absorbe oralmente (amamantar con precaución)</p>	<p>EML: Sí, para adultos y niños</p> <p>GDF: Sí, para adultos y niños</p>

Amoxicilina/ Clavulanato (AMC, Amx/Clv)

Grupo D3 | Penicilina | TB-DR | Utilizado fuera de lo indicado

La amoxicilina/clavulanato es un antibiótico que se utiliza como último recurso para la TB-DR, ya que no ha sido validada por su eficacia ni seguridad tratando la TB. Aunque no tiene actividad anti-TB por sí mismo, el ácido clavulánico (actualmente sólo disponible en combinación con la amoxicilina), es importante cuando se utilizan carbapenémicos como Imipenem o meropenem porque ayuda a su actividad anti-TB. No está claro como la amoxicilina/ clavulanato interactúa con las medicaciones de TB o VIH. Hay disponibles fuentes genéricas, por lo que es un fármaco relativamente barato.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Malestar gastrointestinal; alergias cutáneas	<p>TB: desconocidas</p> <p>VIH: desconocidas</p>	<p>Formulaciones pediátricas disponibles, pero no a través del GDF; puede no ser seguro para uso a largo plazo en niños</p> <p>Sin riesgo conocido durante el embarazo; secretada en la leche humana (amamantar con precaución)</p>	<p>EML: Sí, para adultos y niños; listado como antibacteriano</p> <p>GDF: Sí, solo con formulación para adultos</p>

Bedaquilina (BDQ, B, J)

Grupo D2 | Diarylquinolona | TB-DR | Aprobación acelerada para DR-TB

La bedaquilina consiguió la aprobación acelerada para el tratamiento de la TB-DR por la FDA a finales de 2012, haciendo que fuera el primer nuevo fármaco de la TB de una nueva clase de medicamentos aprobado para la TB en más de 40 años. Desde entonces, la bedaquilina ha conseguido la aprobación condicional de la EMA y ha sido registrada en nueve de los 27 países con alta prevalencia de TB-MDR incluyendo Rusia, India, Sudáfrica, Filipinas, Perú, Corea del Sur, Turkmenistán, Armenia y Uzbekistán, y se ha iniciado el proceso de registro en muchos otros. Tras retrasos significativos, los estudios de Janssen de pediatría, el Fase III y un estudio de evaluación de la seguridad al coadministrar bedaquilina y delamanida, iniciaron la inscripción de participantes en 2016. Sin embargo, quedan muchas brechas en la investigación y en el acceso. Para cubrir estas brechas, los activistas deberían:

- alentar a los ministerios de salud y los programas nacionales a incorporar la bedaquilina en los programas de tratamiento;
- instar a Janssen a continuar con el registro para su aprobación en otros países;
- pedir a Janssen que aumente los criterios de elegibilidad para acceder a bedaquilina a través del GDF para incluir a todos los países;
- instar a Janssen a bajar el precio de bedaquilina para todos los países de ingresos medios y bajos cuando finalice el programa de donación en 2019;
- si se mantienen las barreras en los precios, presionar a Janssen para que licencie voluntariamente el medicamento para fabricantes de fármacos genéricos, o instar a los gobiernos a ejercer licencias obligatorias para permitir la fabricación de versiones genéricas más asequibles; y
- reclamar más investigación para entender mejor cómo la bedaquilina interactúa con los medicamentos del VIH, y para determinar los efectos de bedaquilina en persona que son usuarias de drogas o alcohol, y en personas que están siendo tratadas de Hepatitis B o C.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
<p>Prolongación de QT; hiperuricemia; fosfolipidosis; encimas hepáticas elevadas; náuseas; dolor en las articulaciones; jaquecas; dolor en el pecho; toser sangre</p>	<p>TB: rifampicina, rifabutina y rifapentina: aumento de la concentración de bedaquilina; clofazimina, delamanida,* y fluoroquinolonas: aumento de la prolongación de QT</p> <p>VIH: t ketoconazol e inhibidores de la proteasa, e.g. lopinavir/ritonavir: aumento de la concentración de bedaquilina; Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido, e.g. efavirenz: disminuye la concentración de bedaquilina</p>	<p>Comprimido soluble desarrollado; ensayo clínico pediátrico en curso</p> <p>Datos limitados sobre el riesgo durante el embarazo y la lactancia</p>	<p>EML: Sí, para adultos</p> <p>GDF: Sí, solo la formulación de adultos</p>

* Aún desconocida; el estudio del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA (ACTG, por sus siglas en inglés) para evaluar la seguridad de la coadministración de delamanida y bedaquilina está en marcha.

Capreomicina (CAP, Cm)

Grupo B | Polipéptido | T-TBB | Aprobado para la TB

La capreomicina es un fármaco de segunda línea que, administrado con una fluoroquinolona y pirazinamida, forma la columna vertebral del régimen estándar de cinco medicamentos recomendado por la OMS para la TB-DR. Como otros medicamentos del grupo B, la capreomicina no puede ser absorbida por el cuerpo si se toma oralmente, por lo que requiere inyecciones diarias pesadas y dolorosas, que podrían evitarse con regímenes totalmente orales. También como la amikacina, este agente puede ser excluido de regímenes dados a niños sin enfermedad severa. Incluso con cinco proveedores de capreomicina con calidad garantizada, el precio continúa siendo una barrera significativa.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Molestias y pérdida de audición; mareo; daño renal reversible (que puede provocar náuseas y vómitos); eosinofilia; anormalidades electrolíticas	TB: aminoglucósidos: aumenta el riesgo de toxicidad renal VIH: tenofovir: aumenta el riesgo de toxicidad renal	Formulaciones pediátricas disponibles Puede causar pérdida de oído fetal; no hay información sobre riesgo en la lactancia	EML: Sí, para adultos y niños GDF: Sí, para adultos y niños

Claritromicina (CLR)

Ya no se recomienda | Macrólido | TB-DR | Utilizado fuera de lo indicado

Debido a la falta de pruebas de efectividad contra la TB, la claritromicina y otros macrólidos ya no se incluyen entre los medicamentos recomendados por la OMS para el tratamiento de la TB-DR.

Cicloserina (Cs)

Grupo C | Análogo de D-alanina | TB-DR | Aprobado para TB

La cicloserina es un medicamento de segunda línea utilizado para la TB-DR. Sin embargo, sus bien documentados y significativos efectos adversos, incluyendo la psicosis, la hacen impopular entre pacientes y personal sanitario. Faltan datos sobre cómo el cuerpo procesa la cicloserina, cómo interactúa con la medicación del VIH y sus efectos en niños; sin embargo, dados los problemas de tolerabilidad conocidos, no es un fármaco ideal para seguir investigando. No obstante, la cicloserina se sigue usando en el tratamiento de la TB por la escasez de otras opciones terapéuticas y la aceptabilidad gastrointestinal de la cicloserina. El aumento reciente de proveedores con garantía de calidad del ingrediente activo farmacéutico y del producto final ha mejorado la estabilidad en el suministro y bajado el coste de los regímenes con cicloserina.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
<p>Trastornos neurológicos y psiquiátricos; convulsiones (riesgo exacerbado por el consumo de alcohol); irritabilidad; dolores de cabeza; alergias en la piel (que varían en gravedad desde la erupción hasta el síndrome de Stevens-Johnson, una reacción cutánea alérgica grave); trastornos de la visión (raro); neuropatía periférica</p>	<p>TB: protionamida, etionamida, isoniazida: aumenta el riesgo de trastornos neurológicos</p> <p>VIH: efavirenz: aumenta el riesgo del síndrome de Stevens-Johnson y de problemas psiquiátricos; nevirapina: aumenta el riesgo del síndrome de Stevens-Johnson; didanosina (ddl), estavudina (d4T): aumenta el riesgo de neuropatía periférica</p>	<p>Cápsulas mini para uso pediátrico disponibles</p> <p>No se conoce el riesgo durante el embarazo, pero se recomienda únicamente cuando no hay alternativas; secretada en la leche humana (no se recomienda la lactancia)</p>	<p>EML: Sí, para adultos y niños</p> <p>GDF: Sí</p>

Clofazimina (CFZ, CLF)

Grupo C | Riminofenazina | TB-DR | Utilizado fuera de lo indicado

La clofazimina es un fármaco anti-lepra que tiene resistencia cruzada con bedaquilina. Aunque la clofazimina ha sido recomendada para su uso en pacientes con TB-DR y es un componente del régimen corto recomendado por la OMS para la TB-DR, no ha sido aprobada para el tratamiento de la TB. Sin embargo, los ensayos en marcha o planificados evaluarán formalmente la eficacia, seguridad, dosis óptima y rol de la clofazimina en la reducción del tratamiento. Dado el potencial de clofazimina para provocar la prolongación de QT y descoloración de la piel, sería ideal otra riminofenazina con mejor actividad y menos efectos secundarios. Novartis, la única fuente de clofazimina con garantía de calidad ha obstaculizado el acceso a la clofazimina para los investigadores y los programas en el pasado, pero ahora está planeando estudiar formalmente el medicamento para la tuberculosis. Se necesitan con urgencia fabricantes genéricos de clofazimina de calidad garantizada, así como el registro del medicamento para una indicación de TB tan pronto como haya suficientes datos disponibles. Los activistas deberían:

- instar a Novartis a asegurar el suministro estable y asequible de clofazimina para su uso en el tratamiento de la TB-DR y/o la entrada de fabricantes alternativos en el mercado con versiones genéricas de calidad garantizada;
- instar a Novartis a completar la investigación necesaria para establecer la eficacia y seguridad de clofazimina para la TB y a registrar el fármaco para la TB, o poner la clofazimina a disposición de otros interesados en hacer este trabajo; y
- abogar por la investigación para determinar cómo la clofazimina interactúa con la medicación del VIH, y para entender el efecto de clofazimina en la población pediátrica.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Malestar gastrointestinal; descoloración de la piel, ojos y fluidos corporales; dolor abdominal; prolongación de la QT; enzimas hepáticas elevadas; azúcar en sangre elevado; fiebre; jaqueca; fotosensibilidad; depresión	<p>TB: bedaquilina, delamanida, fluoroquinolonas: aumenta el riesgo de prolongación de QT; rifampicina: en pacientes con lepra, la clofazimina ha mostrado que aumenta la velocidad en que el cuerpo absorbe la rifampicina</p> <p>VIH: inhibidores de la proteasa: aumenta la concentración de los inhibidores de la proteasa y el riesgo de prolongación de QT; efavirenz, ketoconazol: aumenta el riesgo de prolongación de QT; etravirina: aumenta la concentración de etravirina</p>	<p>No hay formulaciones pediátricas disponibles</p> <p>Contraindicada durante el embarazo; secretada en la leche humana; riesgo de descoloración cutánea en bebés lactantes</p>	<p>EML: Sí, para adultos y niños; listado como fármaco anti-lepra</p> <p>GDF: Sí</p>

Delamanida (DLM, D)

Grupo D2 | Nitroimidazol | TB-DR | Aprobación condicional para la TB-DR

La delamanida es un medicamento nuevo que fue aprobado por la EMA a principios de 2014 para el tratamiento de la TB-DR. El sponsor de delamanida, Otsuka, ha completado las investigaciones en adolescentes y niños hasta los seis años y se está a la espera de la publicación de las guías de la OMS. Otsuka está actualmente investigando su uso en niños más pequeños. Se esperan los resultados del Fase III de Otsuka para 2018, y otros estudios para optimizar la combinación de delamanida con otros medicamentos nuevos y existentes de la TB y para investigar su potencial para prevenir la TB-DR están en marcha o planeados. Sin embargo, delamanida sigue siendo bastante inaccesible para los pacientes en los programas; su utilización es mucho más baja que la de bedaquilina pese a tener más aplicaciones de uso según las guías de la OMS. Mientras delamanida está disponible para los países elegibles por el Fondo Mundial a través del GDF, la delamanida solo está registrada en los países de la Unión Europea, Hong Kong, Japón y Corea del Sur, limitando el acceso. Los activistas deberían:

- exigir que Otsuka registre rápidamente delamanida en todos los países con alta prevalencia de TB-DR y dónde está llevando a cabo los ensayos clínicos;
- instar a Otsuka a expandir los criterios de elegibilidad para acceder a delamanida a través del GDF para incluir todos los países;
- instar a los programas nacionales a adquirir delamanida a través del GDF usando exenciones de importación cuando sea necesario;
- exigir a Otsuka a rebajar el precio de delamanida para todos los países de ingresos bajos y medios; y
- abogar para que Otsuka entregue los datos ya disponibles de delamanida en adolescentes y niños a la EMA, entregar los futuros datos de las cohortes de los más pequeños a la EMA y la OMS cuando estén disponibles, y solicitar la inclusión de delamanida a la EMLc de la OMS.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Prolongación de QT; malestar gastrointestinal; trastornos neurológicos; hiperuricemia; anemia hemolítica	<p>TB: no existen datos sobre si delamanida es segura si se administra con otros fármacos que causen prolongación de la QT (bedaquilina,* clofazimina, moxifloxacin)</p> <p>VIH: lopinavir/ritonavir: aumenta concentración de delamanida</p>	<p>Solución soluble desarrolladas; ensayo clínico en niños en marcha</p> <p>Datos limitados sobre uso durante embarazo y lactancia; las mujeres embarazadas pueden ser elegibles para el acceso bajo el programa de uso compasivo</p>	<p>EML: Sí para adultos y niños, listado como antibacteriano</p> <p>GDF: Sí, solo formulación para adultos</p>

* Aún desconocida; el estudio del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA (ACTG, por sus siglas en inglés) para evaluar la seguridad de la coadministración de delamanida y bedaquilina está en marcha.

Estreptomicina (STR, S)

Grupo B | Aminoglucósido | TB-DR | Aprobado para la TB

La estreptomicina fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento de la TB (en 1947), y aún se utiliza a veces para el tratamiento de la TB-DR cuando no hay otro fármaco del grupo B disponible. Sin embargo, a diferencia de con la resistencia a otros agentes inyectables (amikacina, capreomicina y kanamicina), la resistencia a la estreptomicina no califica de forma aislada como TB-XDR. Algunos programas nacionales recomiendan añadir estreptomicina a los regímenes de pacientes cuyo tratamiento de TB-DS está fallando; esta práctica, conocida como “tratamiento de categoría II”, es a menudo inefectiva y atrasa aún más el acceso al tratamiento apropiado, lo que puede fomentar resistencias a medicamentos adicionales -nunca debería añadirse un único fármaco a un régimen que esté fallando. Además, la resistencia a estreptomicina está muy extendida; solo debería utilizarse después de llevar a cabo un test de sensibilidad a medicamentos.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Hipoacusia y pérdida total de audición; anormalidades electrolíticas; daño renal; disminución de la producción de orina; mareo; alergia cutánea; entumecimiento perioral; muguet oral	TB: desconocidos VIH: desconocidos	Formulaciones pediátricas disponibles Puede causar pérdida de audición fetal; secretada en la leche humana; no recomendado durante lactancia	EML: Sí, para adultos y niños GDF: Sí

Etambutol (ETH, EMB, E)

Grupo D1 | Etilendiamina | TB-DS | Aprobado para la TB

El etambutol es parte del régimen estándar de seis meses con cuatro medicamentos para el tratamiento inicial de la TB-DS y un componente del régimen corto de la OMS para la TB-DR. Aunque hay numerosas fuentes con garantía de calidad y el etambutol genérico existe globalmente, en el pasado problemas con la cadena de suministro han interrumpido el acceso regular al medicamento, llevando a roturas de stock programáticamente peligrosas. Debido a que su función principal en los regímenes farmacológicos es prevenir la aparición de TB resistente a la rifampicina, en lugar de eliminar directamente la TB en sí misma, con frecuencia sustituye a otros medicamentos cuando los precios o el acceso se vuelven un problema.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Deterioro de la visión (disminución de la agudeza visual y / o ceguera al color rojo-verde); malestar gastrointestinal; erupción; neuropatía; enzimas hepáticas elevadas (muy raro); bajo recuento de glóbulos blancos y bajas plaquetas; supresión de la médula ósea y anemia aplásica; hiperuricemia (muy raro)	TB: desconocido VIH: desconocido	Hay disponibles formulaciones pediátricas Puede causar deterioro de la visión; puede causar daño al feto durante el embarazo; secretada en la leche humana (lactancia con precaución)	EML: Sí, para adultos y niños GDF: Sí, para adultos y niños

Etionamida (Eto)

Grupo C | Tioamida | TB-DR | Aprobado para la TB

La etionamida es un fármaco de segunda línea intercambiable con la protionamida para la TB-DR. Existen cuatro fuentes de calidad garantizada, lo que ha mejorado el suministro y el precio. Se necesita investigación adicional para determinar cómo la etionamida interactúa con la medicación del VIH y para entender los efectos de la etionamida en la población pediátrica. Aproximadamente un tercio de los pacientes cuya TB es resistente a isoniazida tienen también resistencia cruzada a etionamida;⁶ esto plantea la preocupación de someter a los pacientes a numerosos efectos adversos cuando la etionamida puede ser ineficaz contra ciertas cepas de la DR-TB.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
<p>Malestar gastrointestinal; pérdida de apetito; deterioro neurológico; enzimas hepáticas elevadas; ictericia; trastornos de la visión; fotosensibilidad; presión arterial baja; depresión; efectos endocrinos (incluyendo hipotiroidismo, ginecomastia, pérdida de cabello e irregularidad menstrual)</p>	<p>TB: cicloserina: aumenta riesgo de deterioro neurológico; isoniazida: aumenta la concentración de la isoniazida</p> <p>VIH: inhibidores de la proteasa: aumenta el riesgo de enzimas hepáticas elevadas y síntomas psiquiátricos; nevirapina: aumenta el riesgo de enzimas hepáticas elevadas; didanosina, estavudina: aumenta riesgo de neuropatía periférica</p>	<p>Comprimido soluble aprobado por el GDF / Panel de Revisión de Expertos del Fondo Mundial en julio de 2015</p> <p>Contraindicado durante el embarazo (daño fetal observado en estudios con animales); datos de riesgo limitados durante lactancia</p>	<p>EML: Sí, para adultos y niños</p> <p>GDF: Sí</p>

6. La etionamida y la isoniazida tienen estructuras químicas similares y tienen como blanco la misma enzima, lo que lleva a una elevada proporción de resistencias cruzadas.

Gatifloxacina (GAT)

Grupo A | Fluoroquinolona | TB-DR | Utilizado fuera de lo indicado

La gatifloxacina es un antibiótico de amplio espectro de la clase de las fluoroquinolonas. Preocupación por sus efectos adversos llevó a su retirada de la mayoría de los mercados en 2006, pero su inclusión en el “régimen de Bangladesh”, en el que se basa el régimen corto para la DR-TB de la OMS, y la falta de asociación con efectos adversos durante un ensayo de cuatro meses de TB-DS, renovó el interés en este fármaco y conllevó su reincorporación como medicamento recomendado por la OMS para la DR-TB. Si bien la gatifloxacina tiene una mejor actividad antituberculosa que la ofloxacina o PAS, y tiene una menor asociación con la prolongación de QT que la moxifloxacina, la levofloxacina y la moxifloxacina todavía tienen una mejor actividad antituberculosa y perfiles de seguridad más convincentes. Actualmente no existen productos de gatifloxacina con garantía de calidad.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
<p>Trastornos neurológicos y psiquiátricos; malestar gastrointestinal; enzimas hepáticas elevadas; baja azúcar en la sangre; Prolongación QT</p>	<p>TB: bedaquilina, clofazimina, delamanida; y otras fluoroquinolonas: aumenta el riesgo de prolongación de QT</p> <p>VIH: inhibidores de la proteasa: aumenta el riesgo de prolongación de QT y de enzimas hepáticas elevadas; efavirenz: aumenta riesgo de prolongación de QT, síntomas psiquiátricos y enzimas hepáticas elevadas; nevirapina: aumenta riesgo de enzimas hepáticas elevadas; ketoconazol: aumenta riesgo de prolongación de QT; didanosina: reduce la absorción de la gatifloxacina</p>	<p>No hay disponibles formulaciones pediátricas</p> <p>Contraindicado durante el embarazo (daño fetal observado durante estudios con animales); datos limitados sobre riesgo durante lactancia</p>	<p>EML: No</p> <p>GDF: No</p>

Imipenem/ Cilastatina (Imi, Imi/CIs)

Grupo D3 | Carbapenem | TB- DR | Utilizado fuera de lo indicado

El Imipenem/cilastatina es un medicamento utilizado como última alternativa para la TB-DR, ya que su rutina de dos inyecciones diarias es complicada tanto para los pacientes como para los proveedores, y los datos disponibles sobre su uso para la TB son limitados.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Malestar gastrointestinal; alteraciones neurológicas y psiquiátricas; latido del corazón irregular; riesgo de convulsiones	TB: desconocido VIH: desconocido	Hay disponibles formulaciones pediátricas Se desconoce riesgo durante el embarazo; puede requerir ajustes en la dosis; secretada en la leche humana (lactancia con precaución)	EML: Sí, para adultos y niños; listado como antibacteriano GDF: Sí, para adultos y niños

Isoniazida (INH,H)

Agente de primera línea/ Grupo D1 | Piridina | TB- DS/DR | Aprobado para la TB

La isoniazida es uno de los principales impulsores de la actividad bactericida en el régimen estándar de seis meses y cuatro fármacos para el tratamiento de la TB-DS y se utiliza como terapia preventiva de la TB (para tratar la infección latente de tuberculosis). Si bien existen numerosos fabricantes de isoniazida de calidad garantizada a nivel mundial, y los genéricos son muy baratos, solo existe una fuente de ingrediente farmacéutico activo de calidad garantizada. Como tal, los problemas en la cadena de suministro continúan alterando el acceso regular a la isoniazida, lo que genera roturas de stock programáticos peligrosos. Si bien la isoniazida es relativamente segura y tolerable, se ha demostrado que las dosis más altas aumentan la toxicidad. Aunque la TB-MDR es por definición resistente a la isoniazida, algunas investigaciones indican que dosis altas de isoniazida pueden funcionar contra algunas cepas de TB-MDR: esta es la razón detrás de su inclusión en el régimen de TB-DR acordado recomendado por la OMS y como grupo D1 fármaco para el régimen de TB-DR estándar recomendado por la OMS.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	EML/GDF Inclusion
<p>Enzimas hepáticas elevadas; ictericia; neuropatía periférica (la vitamina B6 puede compensar); erupción; fiebre; dolor en las articulaciones; malestar estomacal; problemas para dormir; trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, irritabilidad); síndrome del lupus inducido por fármacos (supresión de la médula ósea o dolores en las articulaciones; acumulación de líquido alrededor del corazón y los pulmones; anomalías en la sangre); neuropatía óptica (igual que el etambutol)</p>	<p>TB: cicloserina, terizidona: mayor riesgo de trastornos neurológicos; linezolid: aumento del riesgo de neuropatía periférica; rifampicina, tioacetazona: aumento del riesgo de enzimas hepáticas elevadas; etionamida: aumento de la concentración de isoniazida</p> <p>VIH: Ninguna</p>	<p>Hay formulaciones pediátricas disponibles</p> <p>Puede ser utilizada durante el embarazo y la lactancia</p>	<p>EML: Sí, para adultos y niños</p> <p>GDF: Sí, para adultos y niños</p>

Kanamicina (KAN, Km, K)

Grupo B | Aminoglucósido | TB-DR | Utilizado fuera de lo indicado

La kanamicina es un fármaco de segunda línea que compone el régimen corto de la OMS para la TB-DR y que cuando se da con una fluoroquinolona y pirazinamida forma la columna vertebral del régimen estándar de cinco medicamentos recomendado por la OMS para la TB-DR. Omo la amikacina y la capreomicina, no puede absorberse oralmente y debe administrarse por inyección y podría ser excluida de los regímenes dados a niños sin enfermedad severa. Los pacientes informan que la kanamicina es particularmente dolorosa, incluso entre los inyectables. El suministro de kanamicina se considera vulnerable, ya que solo existen dos fabricantes de calidad garantizada, y la producción del ingrediente activo de calidad garantizada continúa siendo un reto.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Molestias y pérdida auditiva; mareos; daño renal reversible; anormalidades electrolíticas	<p>TB: otros aminoglucósidos, capreomicina: aumenta riesgo de toxicidad renal</p> <p>VIH: tenofovir: aumenta riesgo de toxicidad renal</p>	<p>Hay disponibles formulaciones pediátricas</p> <p>Puede causar pérdida de oído fetal; secretada en leche humana en cantidades considerables (lactancia con precaución)</p>	<p>EML: Sí, para adultos y niños</p> <p>GDF: Sí, para adultos y niños</p>

Levofloxacin (LVX, LEV, Lfx)

Grupo A | Fluoroquinolona | TB-DR | Utilizado fuera de lo indicado

La levofloxacin es un antibiótico de amplio espectro relativamente barato y ampliamente disponible que, con la pirazinamida y un agente inyectable de segunda línea, forma la columna vertebral del régimen estándar de cinco medicamentos recomendado por la OMS para la TB-DR. Es uno de los medicamentos preferidos entre las fluoroquinolonas, demostrando más actividad contra la TB que la gatifloxacin, y causando menos efectos secundarios que la moxifloxacin. Es también uno de los pocos fármacos utilizados para la TB-DR que ha sido estudiado y aprobado para poblaciones pediátricas, aunque sólo para infecciones agudas con tratamiento inferior a 14 días. Como tal, existen formulaciones pediátricas, pero no están ampliamente disponibles o necesariamente hechas con una dosis ideal para tratar la TB-DR en niños. Dada su seguridad, también está bajo investigación para la prevención de la TB-MDR. Los activistas deberían:

- Animar a Macleods y otras fuentes de levofloxacin de calidad garantizada a acelerar el desarrollo y comercialización de las formulaciones pediátricas.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Malestar gastrointestinal; pérdida de apetito; sensibilidad de los tendones, posibilidad de lesión; mareo; dolor de cabeza; cambios de humor; efecto similar al de la cafeína; fotosensibilidad; Prolongación de QT; neuropatía periférica	<p>TB: otras fluoroquinolonas: aumenta el riesgo de prolongación de QT</p> <p>VIH: didanosina: reduce la absorción de levofloxacin; inhibidores de la proteasa, efavirenz: aumenta irritabilidad psiquiátrica, sueños extraños y enzimas hepáticas elevadas</p>	<p>Comprimidos solubles en desarrollo</p> <p>Datos limitados sobre el riesgo durante el embarazo (se han observado efectos adversos en el feto en estudios con animales; puede causar daño en los cartílagos); secretada en la leche humana en cantidades considerables (lactancia con precaución)</p>	<p>EML: Sí, para adultos y niños</p> <p>GDF: Sí, solo la formulación para adultos</p>

Linezolid (LZD, LNZ)

Grupo C | Oxazolidinona | TB-DR | Utilizado fuera de lo indicado

El linezolid es un antibiótico utilizado fuera de lo indicado para la TB-DR que puede ser uno de los componentes del régimen estándar de cinco medicamentos recomendado por la OMS para la TB-DR. Ensayos en marcha o planificados evaluarán formalmente la eficacia, seguridad, dosis óptima y papel en acortar el tratamiento de linezolid. Otras oxazolidinonas en investigación como el sutezolid de Sequella y el tedizolid de Merck también están siendo estudiadas por su posible capacidad contra la TB-DR. El linezolid es un componente potencial importante del régimen estándar recomendado por la OMS para la TB-DR y para construir regímenes de base adecuados para el uso de nuevos medicamentos como delamanida y bedaquilina. El genérico de Hetero con calidad garantizada y, al ser adquirido a través del GDF, más barato que la versión de linezolid de Pfizer ha mejorado el acceso. Se espera que más fabricantes entren en el mercado mejorando aún más la accesibilidad. Mientras, los activistas deberían:

- Instar a los fabricantes de linezolid de calidad garantizada a desarrollar comprimidos de 600mg o 300mg para mejorar el ajuste de dosis para adultos, y un comprimido soluble de 150mg para niños;
- Instar a Pfizer a que registre linezolid para la indicación de TB (incluyendo llevar a cabo cualquier investigación necesaria para apoyar esta indicación), o hacer que los datos existentes de linezolid sean disponibles para otros que estén interesados en hacer el trabajo; y
- Pedir a Sequella y Merck que avancen rápidamente en la evaluación y desarrollo de sutezolid y tedizolid para la TB, respectivamente, como alternativas potencialmente más seguras a linezolid.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Supresión de la médula ósea; malestar gastrointestinal; trastornos neurológicos; rabdomiólisis; insomnio; alteración del gusto; decoloración de la lengua; muguet oral; infección de levadura; síndrome de serotonina; neuropatía periférica; trombocitopenia	<p>TB: isoniazida, cicloserina, terizidona: aumenta el riesgo de neuropatía periférica; claritromicina: aumenta la concentración de linezolid</p> <p>VIH: inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido, e.g. didanosina, estavudina: aumenta el riesgo de rabdomiólisis y neuropatía periférica; zidovudina: aumenta el riesgo de rabdomiólisis y toxicidad en la médula ósea</p>	<p>Hay formulaciones pediátricas disponibles (suspensión líquida); comprimidos solubles en desarrollo</p> <p>Contraindicado para mujeres embarazadas (se ha observado efectos adversos en madre y feto en estudios con animales); secretada en la leche humana (lactancia con precaución)</p>	<p>EML: Sí, para adultos y niños</p> <p>GDF: Sí, solo para formulación para adultos</p>

Meropenem (MEM, Mrp)

Grupo D3 | Carbapenem | TB-DR | Utilizado fuera de lo indicado

El meropenem es un fármaco utilizado como última alternativa para la TB-DR, debido a que la rutina de tres inyecciones diarias es complicada tanto para pacientes como para proveedores, y hay datos limitados sobre su uso para la TB. En un estudio reciente de dos semanas, meropenem demostró actividad antibacteriana cuando se administraba con amoxicilina/clavulanato. El meropenem y otras carbapenemas están siendo analizadas más por su potencial contra la TB-DR.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
<p>Malestar gastrointestinal; trastornos neurológicos y psiquiátricos; riesgo de convulsiones; trombocitopenia; enzimas hepáticas elevadas; alergias en la piel (desde erupción hasta reacción alérgica severa)</p>	<p>TB: desconocido</p> <p>VIH: desconocido</p>	<p>Hay disponibles formulaciones pediátricas</p> <p>Se desconocen riesgos durante el embarazo; secretada en la leche humana (lactancia con precaución)</p>	<p>EML: Sí, para adultos y niños; listado como alternativa antibacteriana a Imipenem/ cilastatina</p> <p>GDF: Sí, para adultos y niños</p>

Moxifloxacin (MXF, Mox, Mfx)

Grupo A | Fluoroquinolona | TB-DR | Utilizado fuera de lo indicado

La moxifloxacin es un antibiótico de amplio espectro, y un componente tanto del régimen corto recomendado por la OMS como los regímenes estándar para la TB-DR. Entre las fluoroquinolonas, la moxifloxacin es la segunda preferida después de la levofloxacin, debido a los efectos pronunciados de prolongación de la QT de la moxifloxacin. Sin embargo, como con la mayoría de los medicamentos de la TB, la tolerabilidad puede variar sustancialmente entre pacientes y la disponibilidad puede variar según el lugar. Numerosos ensayos que evaluaban si las fluoroquinolonas podían acortar el tratamiento de la TB-DS han fallado, pero una serie de nuevos estudios mirarán si la moxifloxacin puede aún tener un papel en la simplificación y reducción del tratamiento de la TB-DS si forma parte de nuevas combinaciones. El aumento de fuentes genéricas de calidad garantizada de moxifloxacin han ayudado a asegurar el suministro y reducir los precios. Los activistas deberían:

- abogar por la investigación adicional necesaria para determinar como la moxifloxacin interactúa con la medicación del VIH, y para entender los efectos de moxifloxacin en niños pequeños; y
- instar a Macleods y otras fuentes de moxifloxacin de calidad garantizada a acelerar el desarrollo y comercialización de formulaciones pediátricas.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Malestar gastrointestinal; pérdida de apetito; sensibilidad de los tendones, posibilidad de lesión; dolor en las articulaciones; enzimas hepáticas elevadas; Prolongación QT; bajo o alto nivel de azúcar en la sangre; jaqueca; mareo; cambios de humor; efecto de cafeína; neuropatía periférica	<p>TB: bedaquilina, clofazimina, delamanida, y otras fluoroquinolonas: aumenta riesgo de prolongación de QT; disminuye la concentración de rifampicina</p> <p>VIH: inhibidores de la proteasa: aumenta el riesgo de prolongación de QT y enzimas hepáticas elevadas; efavirenz: aumenta riesgo de prolongación de QT, síntomas psiquiátricos y enzimas hepáticas elevadas; nevirapina: aumenta riesgo de enzimas hepáticas elevadas; ketoconazol: aumenta el riesgo de prolongación de QT; ritonavir: reduce la concentración de moxifloxacin; atazanavir: aumenta la concentración de moxifloxacin; didanosina: reduce la absorción de moxifloxacin</p>	<p>No hay disponibles formulaciones pediátricas; comprimidos solubles en desarrollo</p> <p>Datos limitados sobre el riesgo durante embarazo (se ha observado efectos adversos observados en el feto en estudios con animales; puede causar daño en el cartílago) datos limitados sobre riesgo en lactancia</p>	<p>EML: Sí, listado como alternativa a la levofloxacin para adultos y niños</p> <p>GDF: Sí</p>

Ofloxacina (Ofx)

Ya no se recomienda | Fluoroquinolona | TB-DR | Utilizado fuera de lo indicado

La ofloxacina fue la primera fluoroquinolona desarrollada utilizada para el tratamiento de la tuberculosis; sin embargo, la evidencia limitada de la efectividad de la ofloxacina ha llevado a su reemplazo con fluoroquinolonas de última generación como la levofloxacin y moxifloxacin en los regímenes actuales de TB -DR. La ofloxacin ya no se incluye entre los medicamentos recomendados por la OMS para el tratamiento de la TB-DR.

Pirazinamida (PZA, PYR, Z)

Agente de primera línea/ Grupo D1 | Pirazina | TB-DS, TB-DR | Aprobada para la TB

La pirazinamida se usa para la TB-DS y es un componente tanto para el régimen corto recomendado por la OMS como los regímenes estándar para la TB-DR. Dada su inclusión en los regímenes existentes y como un componente clave de nuevos regímenes cortos en investigación, se necesita urgentemente un test rápido para diagnosticar la resistencia a pirazinamida. Se necesitan investigaciones adicionales para determinar la duración óptima del tratamiento y la dosis en regímenes que no contengan rifampicina. Existen globalmente numerosas fuentes genéricas de calidad garantizada de pirazinamida, aunque problemas en la cadena de suministro continúan interrumpiendo el acceso regular al fármaco y llevan a roturas de stock peligrosas. Los activistas deberían:

- reclamar investigación adicional necesaria para determinar la duración del tratamiento y dosis óptimas de pirazinamida en regímenes que no contienen rifampicina; y
- instar al desarrollo urgente de test rápidos para diagnosticar la resistencia a pirazinamida.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Hiperuricemia; dolor en las articulaciones; ictericia; enzimas hepáticas elevadas; alergias de la piel; fotosensibilidad; trastorno gastrointestinal	TB: desconocido VIH: desconocido	Hay disponibles formulaciones pediátricas Datos en humanos limitados, pero puede utilizarse durante el embarazo; secretado en la leche humana (lactancia con precaución)	EML: Sí, para adultos y niños GDF: Sí, para adultos y niños

Protionamida (Pto)

Grupo C | Tioamida | TB-DR | Aprobado para la TB

La protionamida, un componente del régimen corto recomendado por la OMS para la TB-DR, se utiliza indistintamente con la etionamida para la TB-DR. Actualmente existen cuatro fabricantes con garantía de calidad, y se espera la aprobación de otros fabricantes genéricos en el futuro. Así, se espera que el suministro y el precio mejoren. Se necesita investigación adicional para establecer la eficacia y seguridad de la protionamida en el tratamiento de la TB-DR, para determinar cómo interactúa la protionamida con la medicación del VIH y para entender los efectos de la protionamida en poblaciones pediátricas.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
<p>Malestar gastrointestinal; pérdida de apetito; deterioro neurológico; ictericia; enzimas hepáticas elevadas; efectos endocrinos (incluyendo hipotiroidismo, trastornos menstruales)</p>	<p>TB: cicloserina: aumenta riesgo de deterioro neurológico; rifamicinas: aumenta el riesgo de enzimas hepáticas elevadas e ictericia</p> <p>VIH: inhibidores de la proteasa, nevirapina: aumenta el riesgo de enzimas hepáticas elevadas; efavirenz: aumenta el riesgo de enzimas hepáticas elevadas y síntomas psiquiátricos; didanosina, estavudina: aumenta el riesgo de neuropatía periférica</p>	<p>No hay disponibles formulaciones pediátricas</p> <p>Contraindicado durante el embarazo: daño al feto observado en estudios con animales; datos limitados sobre riesgo durante lactancia</p>	<p>EML: Sí, para adultos y niños; listado como alternativa a etionamida</p> <p>GDF: Sí</p>

Rifabutina (RFB, RBT)

Agente de primera línea | Rifamicina | TB-DS | Utilizado fuera de lo indicado

La rifabutina, como la rifampicina (ver más adelante) es de la clase de las rifamicinas y se utiliza para la TB-DS. La rifabutina es preferida para ser usada con medicamentos del VIH, ya que tiene menos interacciones farmacológicas que la rifampicina. Aunque la patente de Pfizer ha expirado y hay fuentes genéricas disponibles en algunos países, la demanda aún tiene que crecer drásticamente pese a la inclusión de rifabutina en las guías de tratamiento del VIH, en las que la OMS recomienda que todas las personas con VIH y TB activa empiecen inmediatamente tratamiento incluyendo una rifamicina, preferiblemente rifabutina. Los activistas deberían:

- reclamar investigaciones que determinen los ajustes de dosis necesarios como resultado de las interacciones de rifabutina con la medicación del VIH, y para entender los efectos de rifabutina en poblaciones pediátricas.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Decoloración de la piel y de fluidos corporales; supresión de la médula ósea; alergias de la piel; ictericia; enzimas hepáticas elevadas; dolor de cabeza intenso; dolores musculares; Dolor de pecho; dolor en las articulaciones; uveítis; trastornos de la visión	<p>TB: desconocido</p> <p>VIH: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, nevirapina, efavirenz: reduce la concentración de rifabutina; saquinavir, inhibidores de la proteasa: aumenta la concentración de rifabutina; inhibidores de la integrasa: reduce la concentración de raltegravir y elvitegravir</p>	<p>No hay formulaciones pediátricas disponibles: no hay información sobre dosis pediátrica con medicación del VIH</p> <p>Datos limitados sobre riesgo durante embarazo (se ha observado efectos adversos en feto en estudios con animales); datos limitados sobre el riesgo durante lactancia</p>	<p>EML: Sí, para adultos</p> <p>GDF: Sí</p>

Rifampicina (RIF, RMP, R)

Agente de primera línea | Rifamicina | TB-DS | Aprobado para la TB

La rifampicina es uno de los principales agentes bactericidas de la TB en el régimen estándar de seis meses y cuatro fármacos para el tratamiento de la TB-DS. Los estudios de optimización de dosis están en curso. La rifampicina interactúa con muchos otros medicamentos, especialmente los inhibidores de la proteasa, lo que hace que la rifabutina sea un candidato más adecuado para las personas que toman medicamentos contra el VIH. Aunque existen numerosas fuentes genéricas de rifampicina de calidad garantizada en todo el mundo, los problemas de la cadena de suministro continúan alterando el acceso regular al medicamento, lo que lleva a un desabastecimiento programático peligroso. Varios estudios están actualmente examinando la eficacia y la seguridad de dosis más altas de rifampicina y su potencial para acortar el tratamiento de la TB.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Decoloración de fluidos corporales; alergias de la piel; síntomas parecidos a la gripe; malestar gastrointestinal; ictericia; enzimas hepáticas elevadas; insuficiencia renal; anemia hemolítica; trombocitopenia; neutropenia	<p>TB: bedaquilina: disminución de la concentración de bedaquilina; claritromicina: descenso de la concentración de claritromicina; isoniazida y pirazinamida: aumenta el riesgo de enzimas hepáticas elevadas</p> <p>VIH: inhibidores de la proteasa (PIs): disminución de la concentración de PIs; inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTIs), excepto efavirenz: descenso de la concentración de NNRTIs; inhibidores de la integrasa: disminución de la concentración de inhibidores de la integrasa: ketoconazol: disminución de la concentración tanto de ketoconazol como rifampicina</p>	<p>Hay disponibles formulaciones pediátricas</p> <p>Datos limitados sobre riesgo durante el embarazo (se ha observado daño fetal en estudios con animales; se registra sangrado del neonato y la madre tras el parto cuando se administra con isoniazida en las últimas semanas del embarazo); secretada en leche humana (lactancia con precaución)</p>	<p>EML: Sí, para adultos y niños</p> <p>GDF: Sí, para adultos y niños</p>

Rifapentina (RFP, RPT, P)

Agente de primera línea | Rifamicina | TB-DS | Aprobado para la TB y LTBI

La rifapentina es otro fármaco para la TB-DS de la misma clase que la rifampicina (rifamicinas); se queda en el cuerpo más tiempo que la rifampicina por lo que puede tener potencial para acortar el tratamiento de la TB activa. La rifapentina está aprobada para la LTBI en niños mayores de dos años como parte del régimen que acorta el tratamiento de la LTBI de nueve meses con isoniazida diaria a solo 12 dosis semanales de isoniazida y rifapentina, reduciendo sustancialmente la carga del tratamiento de la TB para pacientes y proveedores por igual. Para la TB-DS activa, se ha demostrado que la rifapentina permite la administración de una vez (cuando se administra con moxifloxacin) o dos veces a la semana en la fase de continuación del tratamiento de TB-DS y está aprobada para su uso en personas de 12 años en adelante. Sin embargo, a pesar de estudiar la rifapentina en varios países con alta carga de TB y su importancia para el tratamiento de la infección latente, Sanofi-Aventis ha registrado el medicamento solo en los Estados Unidos. Los activistas deberían:

- instar a Sanofi-Aventis a acelerar el registro más amplio, especialmente en países donde el medicamento ha sido estudiado; y
- mientras el registro en países aún está pendiente, alentar a los programas de TB que quieren utilizar rifapentina para la LTBI a adquirirla a través del GDF utilizando exenciones de importación.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Alergias de la piel; fiebre; ictericia; enzimas hepáticas elevadas; latido del corazón irregular; malestar gastrointestinal; neutropenia	<p>TB: bedaquilina: disminuye la concentración de bedaquilina</p> <p>VIH: Pls: disminuye la concentración de Pls; inhibidores de la integrasa: aumenta la concentración de raltegravir</p>	<p>Se han desarrollado comprimidos solubles; ensayos clínicos con niños planeados</p> <p>Datos limitados sobre riesgo durante el embarazo (se ha observado daño fetal en estudios con animales; se ha registrado sangrado del neonato y la madre postparto cuando las rifamicinas son dadas con isoniazida en las últimas semanas del embarazo); datos limitados sobre el riesgo durante lactancia</p>	<p>EML: Sí, para adultos y niños</p> <p>GDF: Sí</p>

Terizidona (Trd)

Grupo C | Análogo de D-alanina | TB-DR | Aprobado para la TB

En algunos lugares la terizidona se utiliza de forma intercambiable con la cicloresina para tratar la TB-DR; deriva de la cicloserina y funciona de forma similar. Actualmente solo existe una Fuente de terizidona de calidad asegurada. Se entiende poco de la terizidona, pero dados sus problemas de tolerabilidad, puede no ser necesarios nuevos estudios.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
<p>Trastornos neurológicos y psiquiátricos; malestar gastrointestinal; alergias de la piel</p>	<p>TB: etionamida, protionamida, isoniazida: aumenta el riesgo de trastornos neurológicos</p> <p>VIH: efavirenz: aumenta el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson y problemas psiquiátricos; nevirapina: aumenta el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson; didanosina, estavudina: aumenta el riesgo de neuropatía periférica</p>	<p>No hay disponibles formulaciones pediátricas</p> <p>Datos limitados sobre riesgo durante el embarazo y la lactancia</p>	<p>EML: Sí, para adultos; listado como alternativa a la cicloresina</p> <p>GDF: Sí</p>

Tioacetazona (Thz)

Grupo D3 | Tiosemicarbazida | TB-DR

La Tioacetazona es otro medicamento utilizando como última alternativa para tratar la TB-DR por sus numerosos y severos efectos secundarios. La Tioacetazona no debería ser utilizada en personas con VIH, debido al riesgo elevado de una reacción severa cutánea. Los efectos de la Tioacetazona en niños no están bien investigados. Aunque la Tioacetazona es la única tiosemicarbazida utilizada ampliamente en el tratamiento de la TB, otro fármaco supuestamente de la misma clase, la perclozona, ha sido recientemente aprobada en Rusia para tratar la TB-MDR. Sin embargo, el ensayo clínico de JSC Pharmasyntez tenía un diseño subóptimo y el no haber publicado datos validados externamente sobre el medicamento generan preocupaciones significativas sobre el uso de perclozona, o incluso la confianza sobre si es un medicamento de la clase como se dice.

Efectos adversos a tener en cuenta	Interacciones potenciales de fármacos de TB y VIH	Preocupaciones Maternas/ Pediátricas	Inclusión EML/GDF
Supresión de la médula ósea; malestar gastrointestinal; pérdida de apetito; deterioro neurológico; trastornos de la visión; cambios de humor; torpeza; dolores; ictericia; enzimas hepáticas elevadas; alergias en la piel (desde erupción hasta reacción alérgica severa)	TB: isoniazida: aumenta el riesgo de enzimas hepáticas elevadas VIH: contraindicado en personas con VIH debido al riesgo del síndrome de Stevens–Johnson	No hay disponibles formulaciones pediátricas Datos limitados sobre riesgo durante embarazo y lactancia	EML: No GDF: No

Apéndice A: Fármacos según clase

Antifolato de ácido salicílico	ácido paraaminosalicílico (PAS)
Aminoglucósidos	amikacina, kanamicina, estreptomina
Análogo de D-alanina	cicloserina, terizidona
Carbapenemas	imipenem, meropenem
Diarylquinolina	bedaquilina
Etilendiamina	etambutol
Fluoroquinolonas	gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina
Macrolide	claritromicina
Nitroimidazol	delamanida
Oxazolidinona	linezolid
Pirazinas	pirazinamida
Piridina	isoniazida
Polipéptidos	capreomicina
Rifamicinas	rifabutina, rifampicina, rifapentina
Riminofenazina	clofazimina
Tioamidas	etionamida, protionamida
Tiosemicarbazida	tioacetazona

Glosario

Anemia aplásica	niveles muy bajos de células rojas debido a la imposibilidad de la médula ósea de producirlos; puede provocar fatiga
Anemia hemolítica	descomposición anormal de los glóbulos rojos, lo que puede provocar fatiga
Anormalidades electrolíticas	niveles anormales de químicos esenciales para muchas funciones del cuerpo, incluyendo la contracción del esqueleto y del músculo del corazón; normalmente se refiere a niveles bajos de calcio, potasio y/o magnesio
Contraindicado	desaconsejado el uso de un fármaco o tratamiento
Deterioro neurológico	un término general utilizado aquí para denotar un grupo de efectos adversos neurológicos graves, que incluyen comúnmente el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico (ver neuropatía periférica , más adelante). Incluye síntomas como confusión, debilidad, entumecimiento y convulsiones
Deterioro psiquiátrico	un término general utilizado aquí para denotar un grupo de efectos adversos psiquiátricos graves, incluida la agitación, las alucinaciones, la psicosis y el suicidio
Efecto de cafeína	una variedad de síntomas que incluyen nerviosismo, dificultad para concentrarse o centrarse en las tareas, dificultad para dormir, irritabilidad y aumento de la actividad
Entumecimiento perioral	entumecimiento alrededor de la boca; un efecto adverso común de la estreptomomicina que no suele indicar reacción alérgica
Enzimas hepáticas elevadas	aumento de las enzimas hepáticas en sangre, que normalmente indica daño en el hígado
Eosinofilia	altos niveles de eosinófilos en sangre; los eosinófilos pertenecen al grupo de las células blancas sanguíneas y, cuando están altas, sugieren la posibilidad de reacciones alérgicas o parásitos
Fosfolipidosis	la acumulación de grasas en los tejidos del cuerpo, cuya importancia es actualmente desconocida
Fotosensibilidad	sensibilidad a la luz, que puede manifestarse como una quemadura de sol o reacciones alérgicas en la piel con exposición
Ginecomastia	crecimiento de senos atípicamente grandes en los hombres
Gota	la deposición de cristales de ácido úrico, lo que conlleva dolor e hinchazón en las articulaciones

Hiperuricemia	aumento de los niveles de ácido úrico en la sangre, que en casos raros puede conducir a la gota . Generalmente identificado en el tratamiento con pirazinamida, pero generalmente sin progresión a la gota; por lo tanto, no hay necesidad de tratamiento
Hipotiroidismo	una condición en la que la glándula tiroides no produce suficiente hormona tiroidea, lo que lleva a una disminución de la energía, aumento de peso, lentitud, pérdida de cabello y, si es grave, coma; puede tratarse con terapia de reemplazo de hormona tiroidea
Ictericia	coloración amarillenta de la piel debido a niveles elevados de bilirrubina en el torrente sanguíneo; indica enfermedad hepática potencial
Malabsorción	la incapacidad de absorber completamente los nutrientes o medicamentos ingeridos por vía oral a través del tracto gastrointestinal durante la digestión
Malestar gastrointestinal	un término general utilizado aquí para denotar un grupo común de efectos adversos que incluyen náuseas, vómitos, diarrea e hinchazón
Muguet oral	una infección de hongos en la boca, que aparece como lesiones blancas, generalmente en la lengua o las mejillas internas
Neuropatía periférica	daño nervioso en las extremidades, que puede causar entumecimiento y dolor empezando por los dedos de manos y pies, extendiéndose hacia arriba
Neutropenia	bajos niveles de neutrófilos, un tipo de clase de glóbulos blancos, que puede conducir a un mayor riesgo de infección severa
Prolongación de QT	una alteración en la actividad eléctrica del corazón que podría conducir a alteraciones rítmicas graves (y en ocasiones fatales)
Rabdomiólisis	la descomposición del músculo esquelético, que puede conducir a la insuficiencia renal
Síndrome de Stevens-Johnson	reacción alérgica cutánea severa
Síndrome serotoninérgico	la acumulación de serotonina en el cuerpo, que puede provocar fiebre, contracción muscular severa y dificultad para respirar; generalmente causado por el uso de múltiples medicamentos que afectan los niveles de serotonina en el cuerpo
Supresión de la médula ósea	una reducción de la producción de células rojas por parte de la médula ósea. Puede manifestarse como anemia , neutropenia o trombocitopenia
Trombocitopenia	niveles bajos de plaquetas, que pueden provocar moretones o sangrado con facilidad
Uveítis	inflamación de la parte media del ojo, que puede causar hinchazón, enrojecimiento y dolor; se cree que es causada por la alta dosificación de rifabutina

Fuentes

Curry International Tuberculosis Center. Tuberculosis drug information guide, 2nd edition. San Francisco: Curry International Tuberculosis Center; 2012. Disponible en inglés en: <http://www.currytbcenter.ucsf.edu/tbdruginfo/docs/tbdruginfo2ndEd.pdf>. (Visitado el 2 de julio de 2013)

DailyMed [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (U.S.); fecha de publicación desconocida (Visitado el 11 de febrero de 2014). Disponible en inglés en: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>.

Diacon AH, van der Merwe L, Barnard M, et al. Beta-lactams against TB: teaching a new trick to an old dog (Abstract 158LB). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2016 February 22–25; Boston, MA. Disponible en inglés en: <http://www.croiconference.org/sessions/beta-lactams-against-tb-teaching-new-trick-old-dog>. (Visitado el 27 de septiembre de 2016)

Frieden, TR, Sterling TR, Munsiff, SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. Lancet. 2003 Sep 13;362(9387):887–99. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14333-4.

Food and Drug Administration (U.S.). Fluoroquinolone antibacterial drugs: drug safety communication – risk for possibly permanent nerve damage [Internet]. 2013 August 15 (Visitado el 2 de julio de 2013). Disponible en inglés en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm365302.htm>.

Garcia-Prats AJ, Rose PC, Hesselning AC, Schaaf HS. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: a review and recommendations. Tuberculosis. March 2014;94(2):93–104. doi: 10.1016/j.tube.2013.10.003.

Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2012;367:1508-1518. doi: 10.1056/NEJMoa1201964.

Lessem E. The tuberculosis treatment pipeline: better than ever is not good enough. In: Clayden P, Harrington M, Swan T, et al.; i-Base/Treatment Action Group. 2013 pipeline report. New York: Treatment Action Group; 2013. p. 223–62. Disponible en inglés en: <http://www.pipelinerreport.org/sites/pipelinerreport.drupal.gardens.com/files/201306/TB%20treatment.pdf>. (Visitado el 10 de julio de 2013)

Lessem E, McKenna L. An activist’s guide to bedaquiline (Sirturo). Disponible en inglés en: <http://www.treatmentactiongroup.org/sites/tagone.drupalgardens.com/files/201303/Bedaquiline.pdf>. (Visitado el 3 de julio de 2013)

Médecins Sans Frontières Access Campaign and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. DR-TB drugs under the microscope: the sources and prices of medicines for drug-resistant tuberculosis, 2nd edition. 2011. Disponible en inglés en: http://www.msfacecess.org/sites/default/files/MSF_assets/TB/Docs/TB_report_UTM_2012_ENG_DecFinal.pdf. (Visitado el 27 de junio de 2013)

Médecins Sans Frontières Access Campaign and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. DR-TB drugs under the microscope: the sources and prices of medicines for drug-resistant tuberculosis, 3rd edition. 2013. Disponible en inglés en: http://www.msfacecess.org/sites/default/files/MSF_TB_Report_UTM3rdEdition-2013.pdf. (Visitado el 5 de febrero de 2014)

Médecins Sans Frontières Access Campaign. DR-TB drugs under the microscope: sources and prices for drug-resistant tuberculosis medicines, 4th edition. March 2016. Disponible en inglés en: http://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_assets/TB/Docs/TB_Report_UTM_4thEdition_July2016.pdf. (Visitado el 8 de septiembre de 2016)

National Institutes of Health (U.S.). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents: drug interactions between protease inhibitors and other drugs [Internet]. 2013 February 12 (Visitado el 11 de febrero de 2014). Disponible en inglés en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/284/drug-interactions-between-protease-inhibitors-and-other-drugs>.

Podany AT, Bao Y, Chaisson RE, et al. Efavirenz pharmacokinetics in HIV+ persons receiving rifapentine and isoniazid for TB prevention (Abstract 105). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2014 March 3–6; Boston, MA. Disponible en inglés en: http://croi2014.org/sites/default/files/uploads/CROI2014_Final_Abstracts.pdf.

Seaworth, Barbara (Heartland National TB Center, San Antonio, TX). Personal communication with: Erica Lessem (Treatment Action Group, New York, NY). 2013 July 17.

Stop TB Partnership. Global drug facility product catalogue [Internet]. (Visitado el 13 de septiembre de 2016). Disponible en inglés en: <http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc2.asp?CLevel=2&CParent=4>.

Tarcela M, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Eng J Med*. 7 June 2012;366(23):2151–60. doi:10.1056/NEJMoa1112433.

TB Alliance. Compounds. Available from: <http://www.tballiance.org/portfolio/compounds>. (Visitado el 18 de julio de 2013)

Treatment Action Group. 2016 Pipeline Report: HIV and TB Drugs, Diagnostics, Vaccines, Preventive Technologies, Research Toward a Cure, and Immune-Based and Gene Therapies in Development. New York: Treatment Action Group; 2016. Disponible en inglés en: <http://www.pipelinereport.org/home>. (Visitado el 8 de septiembre de 2016)

UNITAID. 2012 Tuberculosis Medicines Technology Landscape. Geneva: World Health Organization; 2012. Disponible en inglés en: http://www.unitaid.eu/images/marketdynamics/publications/UNITAID-Tuberculosis-Landscape_2012.pdf. (Visitado el 27 de junio de 2013)

UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer Health; 2014 (Visitado el 11 de febrero de 2014). Disponible en inglés en: <http://www.uptodate.com/contents/search>.

World Health Organization. Essential medicines and health products information portal: WHO model prescribing information: drugs used in leprosy [Internet]. 1998 (Accessed 2014 February 19). Disponible en inglés en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2988e/14.html>.

World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011. Disponible en inglés en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf. (Visitado el 2 de julio de 2013)

World Health Organization. WHO model lists of essential medicines [Internet]. Adults—18th edition [published April 2013; revised October 2013] and Children – 4th edition [published April 2013; revised October 2013]. Disponible en inglés en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

World Health Organization. WHO model lists of essential medicines [Internet]. Adults– 19th edition [published April 2015; revised November 2015] and Children– 5th edition [published April 2015; revised August 2015]. Disponible en inglés en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.

World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis– 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponible en inglés en: <http://www.who.int/tb/MDRTBguidelines2016.pdf>. (Visitado el 8 de septiembre de 2016)

Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolone for treating tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD004795. doi: 10.1002/14651858.CD004795.pub3.