

Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente

Estrategia Fin de la TB

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

Versión oficial en español de la obra original en inglés
WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment

© World Health Organization 2019

ISBN: 978-92-4-155052-9

Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente

ISBN: 978-92-75-32186-7

eISBN: 978-92-75-32187-4

© Organización Panamericana de la Salud 2019

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia 3.0 OIG Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra para fines no comerciales, siempre que se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) refrenda una organización, productos o servicios específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS. En caso de adaptación, debe concederse a la obra resultante la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons. Si se hace una adaptación de la obra, incluso traducciones, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: “La presente adaptación no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la adaptación. La edición original en inglés será el texto auténtico y vinculante”.

Toda mediación relativa a las controversias que se deriven con respecto a la licencia se llevará a cabo de conformidad con las Reglas de Mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

Forma de cita propuesta. Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2019. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogación (CIP). Puede consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias. Para comprar publicaciones de la OPS, véase www.publications.paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros. Si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, por ejemplo cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales. Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Índice

Abreviaturas y siglas	5
Definiciones principales	6
Resumen	8
Recomendaciones y observaciones	12
Sección 1. Esquemas de tratamiento para la tuberculosis resistente a la isoniacida	12
Sección 2. Composición de los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR	21
Sección 3. Duración de los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR.....	36
Sección 4. Uso del esquema acortado estandarizado para el tratamiento de la TB-MDR...40	
Sección 5. Seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento de la TB-MDR mediante el cultivo	48
Sección 6. Comienzo del tratamiento antirretroviral en pacientes que siguen esquemas de segunda línea contra la tuberculosis.....	53
Sección 7. Tratamiento quirúrgico para los pacientes que siguen tratamiento farmacológico de la TB-MDR.....	55
Sección 8. Atención y apoyo a los pacientes con TB-MDR/RR.....	57
Prioridades en materia de investigación	68
Agradecimientos	73
Grupo de elaboración de las directrices	73
Equipo de examen externo	73
Observadores y asociados externos	73
Equipo de la revisión sistemática	74
Comité de orientación de la OMS para las directrices	74
Financiamiento	74
Referencias	80
Anexo 1: Preguntas PICO	90
Anexo 2: Dosis por franja de peso para los medicamentos utilizados en los esquemas de tratamiento de la TB-MDR, adultos y pacientes pediátricos	101

Anexos en línea [en inglés]

Anexo 3: Programa de las reuniones del grupo de elaboración de las directrices

Anexo 4: Participantes en las reuniones del grupo de elaboración de las directrices

Anexo 5: Declaraciones de intereses

Anexo 6: Métodos principales

Anexo 7: Cuadros sinópticos de la evidencia según el sistema GRADE

Anexo 8: De la evidencia según el sistema GRADE a los cuadros de decisión

Anexo 9: Resúmenes de datos inéditos, planes de análisis e informes de revisiones sistemáticas

Nota

Estas directrices unificadas se han actualizado con arreglo a los procesos del grupo de elaboración de las directrices que se llevaron a cabo entre el 2011 y el 2018 de conformidad con los requisitos de la OMS ([anexos 3 al 5, en línea](#)) (1). Este documento sustituye a otras recomendaciones de la OMS relativas al tratamiento de la tuberculosis (TB) multirresistente y resistente a la rifampicina (TB-MDR/RR) publicadas desde el 2011 (2-6) (así como a las recomendaciones de otras directrices pertinentes para la atención de pacientes con tuberculosis farmacorresistente (TB-DR); véase el recuadro 1). En este documento se incluyen las preguntas sobre población, intervención, comparador y resultado (PICO, por su sigla en inglés) subyacentes a las recomendaciones y la posología revisada de los medicamentos utilizados en los esquemas de segunda línea, así como las referencias clave (en los anexos 1 y 2 y en la sección *Referencias*, respectivamente). En línea se puede encontrar más información sobre los procesos del grupo de elaboración de las directrices y los participantes en dicho grupo, los principales métodos utilizados para desarrollar las recomendaciones, los resúmenes de la evidencia de la clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE por su sigla en inglés) resultante y los marcos de decisión para cada recomendación, así como datos inéditos, planes de análisis de datos e informes de revisiones sistemáticas ([anexos 3 al 9, en línea](#)). Las recomendaciones y demás información práctica para apoyar su implementación se reproducirán en una próxima actualización del manual de la OMS sobre el manejo programático de la TB (7).

Abreviaturas y siglas

(H)REZ	(isoniacida)-rifampicina-etambutol-pirazinamida
ATS	American Thoracic Society [sociedad torácica estadounidense]
AVAD	año de vida ajustado en función de la discapacidad
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos
DFC	dosis fijas combinadas (medicamentos)
DRa	diferencia de riesgos ajustada
EA	evento adverso
EAG	evento adverso grave
GDF	Servicio Farmacéutico Mundial (por su sigla en inglés)
GEE	grupo de examen externo
GRADE	Clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (por su sigla en inglés)
GRADEPro	herramienta en línea para crear materiales de orientación (véase https://gradepro.org/)
GTB	Programa Mundial de la OMS sobre la Tuberculosis (por su sigla en inglés)
HALT	Estudio de la hepatitis y de la infección tuberculosa latente (por su sigla en inglés)
IDT	intención de tratar
LC	límites de confianza (95%)
LPA	ensayo con sondas de línea (por su sigla en inglés)
MTBDRs/	Ensayo de GenoType para detectar la resistencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> a los fármacos de segunda línea
NIH (NIAID)	Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos (Instituto Nacional de la Alergia y las Enfermedades Infecciosas [NIAID])
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	razón de probabilidades (<i>odds ratio</i>)
ORa	razón de probabilidades ajustada
PICO	[preguntas sobre] población, intervención, comparador y resultado (por su sigla en inglés)
PSD	pruebas de sensibilidad a fármacos
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SMS	servicio de mensajes cortos (telefonía móvil)
SNC	sistema nervioso central
TAA	tratamiento autoadministrado o tratamiento no supervisado
TAR	tratamiento antirretroviral
TB	tuberculosis
TB-DR	tuberculosis farmacorresistente
TB-Hr	tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada
TB-MDR	tuberculosis multirresistente
TB-MDR/RR	tuberculosis multirresistente y resistente a la rifampicina
TB-RR	tuberculosis resistente a la rifampicina
TB-XDR	tuberculosis extensamente resistente
TDO	tratamiento directamente observado
TOV	tratamiento observado por video
UNIÓN	Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias
USAID	Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

Abreviaturas de los medicamentos contra la tuberculosis

Am	amikacina	Km	kanamicina
Amx-Clv	amoxicilina-ácido clavulánico	Lfx	levofloxacina
Bdq	bedaquilina	Lzd	linezolid
Cfz	clofazimina	Mfx	moxifloxacina
Cm	capreomicina	Mpm	meropenem
Cs	cicloserina	PAS	ácido <i>p</i> -aminosalicílico
Dlm	delamanid	Pto	protionamida
E	etambutol	R	rifampicina
Eto	etionamida	S	estreptomina
Gfx	gatifloxacina	T	tioacetazona
Hh	isoniacida en dosis altas	Trd	terizidona
Imp-Cln	imipenem-cilastatina	Z	pirazinamida

Definiciones principales¹

Un **caso nuevo** se define como un episodio recientemente registrado de TB en un paciente que nunca ha recibido tratamiento contra la TB o que ha tomado medicamentos contra la TB durante menos de 1 mes.

Un **esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR** es un tratamiento para la TB-MDR/RR que dura de 9 a 12 meses, que está ampliamente estandarizado, y cuya composición y duración son muy similares a las del esquema para el que existe evidencia documentada procedente de diferentes entornos. Las características y las indicaciones de este esquema se explican con más detalle en el apartado *Recomendaciones y observaciones* de la sección 4 de estas directrices.

Los **esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR** son los que se emplean para tratar la TB-MDR/RR. Tienen una duración de 18 o más meses, y es posible estandarizarlos o individualizarlos. Estos esquemas suelen estar diseñados para incluir un número mínimo de fármacos de segunda línea contra la tuberculosis que se consideran efectivos teniendo en cuenta los antecedentes de los pacientes o los patrones de farmacorresistencia. Las características y las indicaciones de estos esquemas se detallan en las secciones 2 y 3, en el apartado *Recomendaciones y observaciones*, de estas directrices. El término “convencional” se utilizaba anteriormente para referirse a tales esquemas, pero dejó de usarse en el 2016.

Los **eventos adversos graves (EAG)**, de las revisiones realizadas para la actualización del 2018 de las directrices de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y resistente a la rifampicina, son aquellos eventos adversos (EA) clasificados como de grado 3 (importantes), grado 4 (potencialmente mortales o discapacitantes) o grado 5 (muerte relacionada con el EA) (10), o que motivan la retirada permanente del medicamento. Por lo demás, los EAG se definen a menudo como EA que dan lugar a la muerte o una situación potencialmente mortal; a una hospitalización inicial o prolongada; a una discapacidad persistente o importante; o a una anomalía congénita (11). El abordaje de los EAG puede requerir la retirada del fármaco sospechoso de haber causado el evento.

La **extensión o gravedad de la enfermedad** en los pacientes mayores de 14 años suele definirse por la presencia de cavernas o afectación bilateral en la radiografía de tórax o positividad en la baciloscopia (véase el [anexo 9, en línea](#)). En los menores de 15 años, la enfermedad grave suele definirse por la presencia de cavernas o enfermedad bilateral en la radiografía de tórax o formas extrapulmonares de la enfermedad distintas de la linfadenopatía (ganglios periféricos o masa mediastínica aislada sin compresión) (adaptado de [9]). Cuando se esté determinando la gravedad de la enfermedad en los niños, también se puede considerar la aparición de desnutrición avanzada (definida por síndrome o por parámetros) o la inmunodepresión avanzada o los resultados positivos en las pruebas bacteriológicas de la tuberculosis (TB) (frotis, prueba Xpert[®] MTB/RIF, cultivo).

La **fase intensiva (o fase de uso de un fármaco inyectable)**, tal como se utiliza en estas directrices y en las revisiones de la evidencia en las que se fundamentaron las recomendaciones, es la parte inicial de un esquema de tratamiento acortado o alargado para tratar la tuberculosis multirresistente o resistente a la rifampicina (TB-MDR/RR). Durante esta fase, se utiliza un fármaco inyectable: amikacina, capreomicina, kanamicina o estreptomina. Se considera que los esquemas en los que no se utiliza un fármaco inyectable no tienen una fase intensiva.

Un **medicamento (o fármaco) de segunda línea contra la tuberculosis** es un medicamento que se reserva para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Los medicamentos de primera línea que se utilizan

¹ Véase también el [anexo 9, en línea](#), para obtener más información sobre cómo se definieron los esquemas de tratamiento, los resultados y otros parámetros para el análisis del 2018.

para tratar la tuberculosis farmacosensible (etambutol, isoniacida y pirazinamida) también pueden emplearse en los esquemas para la TB-MDR (la estreptomina se considera actualmente un medicamento de segunda línea y solo se usa como sustituto de la amikacina cuando no se dispone de ella o se ha confirmado la resistencia a la misma).

La **polirresistencia** se refiere a la resistencia a más de un medicamento de primera línea contra la tuberculosis, pero no la resistencia a la isoniacida y la rifampicina juntas.

Las **pruebas de sensibilidad a fármacos** (PSD) son pruebas *in vitro* en las que se usan métodos fenotípicos para determinar la sensibilidad o técnicas moleculares para detectar mutaciones que confieren resistencia a un fármaco o droga (7, 8).

Las categorías de **resultados del tratamiento** que se utilizan en estas directrices, así como el término **recaída**, se aplicaron conforme a las definiciones acordadas para su uso por los programas de TB, salvo que se especifique otra cosa (12, 13).

Los pacientes **tratados anteriormente** son aquellos que han recibido el medicamento contra la tuberculosis durante 1 mes o más. Los casos tratados anteriormente pueden haber seguido un esquema de primera línea para la TB farmacosensible o un esquema de segunda línea para las formas farmacorresistentes (por ejemplo, un esquema acortado para la TB-MDR).

La **tuberculosis resistente a la isoniacida (TB-Hr)** es la causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* en las que se ha confirmado *in vitro* la resistencia a la isoniacida y la sensibilidad a la rifampicina.

Se considera que las cepas causantes de la **tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR)** no son sensibles a la rifampicina sobre la base de las PSD y, en consecuencia, se puede administrar tratamiento con esquemas para la TB-MDR. Las cepas del bacilo tuberculoso resistentes a la rifampicina pueden ser sensibles o resistentes a la isoniacida (es decir, TB-MDR), o resistentes a otros fármacos de primera línea (polirresistentes) o de segunda línea (por ejemplo, TB extensamente resistente [TB-XDR]). En estas directrices y en otros textos, los casos de TB-MDR y de TB-RR a menudo se agrupan como TB-MDR/RR.

Resumen

Las cepas del bacilo tuberculoso con farmacorresistencia (TB-DR) son más difíciles de tratar que las farmacosensibles y amenazan el progreso mundial hacia los objetivos establecidos por la Estrategia Fin de la TB, de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por lo tanto, existe una necesidad imperiosa de contar con recomendaciones de política basadas en la evidencia sobre el tratamiento y la atención a los pacientes con TB-DR, de acuerdo con la evidencia más reciente y completa disponible. A este respecto, las *Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente* cumplen el mandato de la OMS de informar a los profesionales de la salud de los Estados Miembros sobre cómo mejorar el tratamiento y la atención de los pacientes con TB-DR.

Entre el 2011 y el 2018, la OMS ha elaborado y publicado recomendaciones de política basadas en la evidencia sobre el tratamiento y la atención de los pacientes con TB-DR. Estas recomendaciones de política se han presentado en varios documentos de la OMS y sus anexos conexos (indicados en el recuadro 1), incluidas las directrices de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y resistente a la rifampicina, actualizadas en el 2018 y publicadas por la OMS en diciembre del 2018. Las recomendaciones de política de cada una de estas directrices han sido formuladas por grupos de elaboración de directrices convocados por la OMS, utilizando el enfoque GRADE (clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones) para resumir la evidencia y formular recomendaciones de política y observaciones complementarias. Los grupos de elaboración de las directrices estuvieron integrados por grupos multidisciplinarios de expertos externos con experiencia en los diferentes aspectos del manejo programático y el abordaje clínico de la TB-DR, y también por personas afectadas. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones cumplieron con los requisitos del Comité de Examen de Directrices de la OMS, que ha supervisado la elaboración de cada una de estas directrices.

Recuadro 1: Directrices de tratamiento de la OMS que se han incorporado a las *Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente*

- *Directrices para el tratamiento programático de la tuberculosis drogorresistente, actualización del 2011.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).
- *The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.6).
- *The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (WHO/HTM/TB/2014.23).
- *The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.14).
- *WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis: 2016 update.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4).
- *Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care: 2017 update.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.05).
- *WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis.* Suplemento de las directrices de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7).
- *WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.15).

Las presentes directrices unificadas incluyen un conjunto completo de recomendaciones de la OMS para el tratamiento y la atención a los pacientes con TB-DR, derivadas de estos ocho documentos de directrices de la OMS, a los que ahora sustituyen. Las directrices unificadas incluyen recomendaciones de política sobre los esquemas de tratamiento de la TB resistente a la isoniácida (TB-Hr) y la TB multirresistente y

resistente a la rifampicina (TB-MDR/RR), incluidos los esquemas de tratamiento de la TB-MDR/RR alargados y acortados, el seguimiento de los cultivos de los pacientes que reciben tratamiento, el momento oportuno de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR) en los pacientes con TB-MDR/RR e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el uso del tratamiento quirúrgico en los pacientes que reciben tratamiento farmacológico para la TB-MDR, así como los modelos óptimos de apoyo y atención a los pacientes.

A continuación se presenta la lista completa de 29 recomendaciones de política, agrupadas en ocho secciones. La nueva orientación se complementará con asesoramiento adicional sobre su implementación en una edición revisada del manual de la OMS para el manejo programático de la TB.

Recomendaciones de política actuales sobre el tratamiento y la atención de la TB-DR

1. Esquemas de tratamiento para la tuberculosis resistente a la isoniacida (TB-Hr)

- En pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada, se recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina durante 6 meses.
- En pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada, no se recomienda añadir estreptomina u otros fármacos inyectables al esquema de tratamiento.

2. Composición de los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR

- En pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas de tratamiento alargados, se deben incluir los tres fármacos del grupo A y al menos un fármaco del grupo B para asegurarse de que el tratamiento comience con al menos cuatro fármacos anti-TB que probablemente sean efectivos y que se incluyan al menos tres fármacos durante el resto del tratamiento después de que se suspenda la administración de la bedaquilina.² Si solo se utilizan uno o dos fármacos del grupo A, se deben incluir los dos fármacos del grupo B. Si el esquema no puede estar compuesto únicamente por fármacos de los grupos A y B, se añaden fármacos del grupo C para completarlo.
- La kanamicina y la capreomicina no deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados.
- La levofloxacina o la moxifloxacina deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados.
- La bedaquilina debe incluirse en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en pacientes de 18 años en adelante. La bedaquilina también puede incluirse en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en pacientes de 6 a 17 años.
- El linezolid debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados.
- La clofazimina y la cicloserina o la terizidona pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados.
- El etambutol puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados.
- El delamanid puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR de 3 años de edad en adelante que siguen esquemas alargados.
- La pirazinamida puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados.

² Grupo A: levofloxacina o moxifloxacina; bedaquilina; linezolid. Grupo B: clofazimina; cicloserina o terizidona. Grupo C: etambutol; delamanid; pirazinamida; imipenem-cilastatina; meropenem; amikacina (estreptomina); etionamida o protonamida; ácido *p*-aminosalicílico (véase también el cuadro 2.1).

- La combinación de imipenem y cilastatina (imipenem-cilastatina) o el meropenem pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados.³
- La amikacina puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR de 18 años en adelante que siguen esquemas alargados cuando se haya demostrado la sensibilidad a este fármaco y se puedan garantizar las medidas adecuadas para hacer el seguimiento de las reacciones adversas. Si no se dispone de amikacina, la estreptomomicina puede sustituirla en las mismas condiciones.
- La etionamida o la protionamida pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid, o no se disponga de mejores opciones para configurar un esquema.
- El ácido *p*-aminosalicílico puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid, o no se disponga de mejores opciones para configurar un esquema.
- El ácido clavulánico no debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados.⁴

3. Duración de los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR

- En pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados, se sugiere para la mayoría de los pacientes una duración total del tratamiento de 18 a 20 meses; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.
- En pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados, se sugiere para la mayoría de los pacientes una duración total del tratamiento de 15 a 17 meses después de la conversión del cultivo; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.
- En pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados con amikacina o estreptomomicina, se sugiere para la mayoría de los pacientes una fase intensiva de 6 o 7 meses; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.

4. Uso del esquema acortado estandarizado para el tratamiento de la TB-MDR

- En pacientes con TB-MDR/RR que no han recibido previamente tratamiento durante más de 1 mes con fármacos de segunda línea utilizados en el esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR o en los que se ha descartado la resistencia a las fluoroquinolonas y a los fármacos inyectables de segunda línea, se puede utilizar un esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR de 9 a 12 meses, en lugar de los esquemas alargados.

5. Seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento de la TB-MDR mediante el cultivo

- En pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados, se recomienda realizar un cultivo de esputo además de la baciloscopia de esputo para hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Es aconsejable que el cultivo de esputo se repita mensualmente.

6. Comienzo del tratamiento antirretroviral en pacientes que siguen esquemas de segunda línea contra la tuberculosis

- Se recomienda administrar el tratamiento antirretroviral (TAR) a todos los pacientes con infección por el VIH y TB-DR que necesiten fármacos de segunda línea contra la tuberculosis, independientemente de la cifra de linfocitos CD4, tan pronto como sea posible (en las 8 primeras semanas) después del inicio del tratamiento contra la tuberculosis.

³ La combinación de imipenem-cilastatina o el meropenem se administran con ácido clavulánico, que solo está disponible en formulaciones en combinación con amoxicilina (amoxicilina-ácido clavulánico). Cuando se incluye el ácido clavulánico, no se lo cuenta como un medicamento adicional efectivo contra la tuberculosis, y no debe usarse sin administrar concomitantemente imipenem-cilastatina o meropenem.

7. Tratamiento quirúrgico para los pacientes que siguen tratamiento farmacológico de la TB-MDR

- En pacientes con TB-RR o TB-MDR, se puede utilizar la resección pulmonar parcial (lobectomía o resección cuneiforme) programada junto con un esquema de tratamiento recomendado para la TB-MDR.

8. Atención y apoyo a los pacientes con TB-MDR/RR

- Se debe proporcionar a los pacientes que reciben tratamiento contra la tuberculosis educación para la salud y asesoramiento sobre la enfermedad y la adhesión al tratamiento.
- Se puede ofrecer a los pacientes que reciben tratamiento contra la tuberculosis un conjunto de intervenciones para mejorar la adhesión al tratamiento,⁴ junto con la selección de una opción adecuada de administración del tratamiento.⁵
- Se puede ofrecer una o varias de las siguientes intervenciones para promover la adhesión al tratamiento (complementarias y no excluyentes entre sí) a los pacientes en tratamiento contra la tuberculosis o a los prestadores de atención de salud:
 - a) mecanismos de seguimiento,⁶ monitores digitales para el control de la medicación⁷ o ambos;
 - b) apoyo material al paciente;⁸
 - c) apoyo psicológico al paciente;⁹
 - d) formación del personal.¹⁰
- Se pueden ofrecer las siguientes opciones de administración a los pacientes en tratamiento contra la tuberculosis:
 - a) Se recomienda el tratamiento directamente observado (TDO) en la comunidad o el hogar, en lugar del TDO en establecimientos de salud o el tratamiento no supervisado.
 - b) Se recomienda el TDO administrado por prestadores no profesionales capacitados o por trabajadores de salud, en lugar del TDO administrado por miembros de la familia o del tratamiento no supervisado.
 - c) El tratamiento observado por video (TOV) puede sustituir al TDO cuando se dispone de tecnología de comunicación por video y los prestadores de atención de salud y los pacientes pueden organizarla y utilizarla adecuadamente.
- Se debe tratar a los pacientes con TB-MDR utilizando fundamentalmente la atención ambulatoria, en lugar de modelos de atención basados principalmente en la hospitalización.
- En los pacientes que reciben tratamiento para la TB-MDR, se recomienda un modelo de atención descentralizado en lugar de un modelo centralizado.

⁴ Entre las intervenciones para mejorar la adhesión al tratamiento se encuentran el apoyo social, como el apoyo material (por ejemplo, alimentos, incentivos financieros, gastos de transporte), el apoyo psicológico, mecanismos de seguimiento como las visitas domiciliarias o las comunicaciones digitales (por ejemplo, SMS, llamadas telefónicas), los monitores digitales para el control de la medicación y la formación del personal. Las intervenciones deben seleccionarse sobre la base de una evaluación de las necesidades individuales del paciente, los recursos del prestador y las condiciones para la aplicación.

⁵ Las opciones de administración del tratamiento son el tratamiento directamente observado (TDO), el TDO no diario, el tratamiento observado por video (TOV) y el tratamiento sin supervisión.

⁶ Los mecanismos de seguimiento se refieren a la comunicación con el paciente, mediante visitas domiciliarias o mediante el servicio de mensajes cortos (SMS) o llamadas telefónicas (de voz).

⁷ Un monitor digital para el control de la medicación es un dispositivo que puede medir el tiempo que transcurre entre las aperturas del pastillero. El monitor para el control de la medicación puede ofrecer recordatorios sonoros o enviar un SMS para recordar al paciente que tome la medicación, junto con un registro de cuándo se abre el pastillero.

⁸ El apoyo material puede consistir en alimentos o apoyo financiero: comidas, cestas de alimentos, complementos alimenticios, vales para alimentos, ayuda para el transporte, ayuda para gastos de manutención, incentivos para la vivienda o bonificaciones financieras. Este apoyo aborda los costos indirectos que asumen los pacientes o las personas que los atienden para acceder a los servicios de salud y, posiblemente, intenta mitigar las consecuencias de la pérdida de ingresos relacionada con la enfermedad.

⁹ El apoyo psicológico puede consistir en sesiones de asesoramiento o en el apoyo de grupos de pares.

¹⁰ La formación del personal puede consistir en educación sobre la adhesión al tratamiento, recordatorios gráficos o visuales, herramientas educativas y ayudas de escritorio para la toma de decisiones y recordatorios.

Recomendaciones y observaciones

Sección 1. Esquemas de tratamiento para la tuberculosis resistente a la isoniacida

Recomendaciones

1.1 En pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada, se recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina durante 6 meses (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).

1.2 En pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada, no se recomienda añadir estreptomicina u otros fármacos inyectables al esquema de tratamiento (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).

Justificación y evidencia

Las recomendaciones de esta sección abordan una pregunta PICO (población, intervención, comparador y resultado) (véase el anexo 1):

Pregunta PICO 1 (TB-Hr, 2018). En pacientes con TB resistente a la isoniacida (aparte de la TB-MDR), ¿qué composición y duración del esquema de tratamiento, en comparación la administración de rifampicina-pirazinamida-etambutol durante 6 o más meses, se asocia a una mayor probabilidad de éxito con el menor riesgo de daño posible?

El tratamiento con rifampicina, etambutol y pirazinamida —con o sin isoniacida— se ha utilizado para tratar a los pacientes con TB-Hr (14-16). La evidencia que se ha examinado para elaborar esta directriz comparaba esquemas de tratamiento con isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida ([H]REZ) de diferentes duraciones, es decir, esquemas de 6 meses en comparación con esquemas de mayor duración. Además, la revisión de la evidencia se centró en determinar si los resultados del tratamiento de los pacientes con TB-Hr que recibían esquemas de tratamiento (H)REZ de duración variable podían mejorarse añadiendo una fluoroquinolona o estreptomicina.

La evidencia usada para determinar la composición y la duración de los esquemas se basaba principalmente en un análisis de datos de pacientes individuales, que abarcaba 33 bases de datos con una población analizable de 5418 pacientes con TB-Hr (véase también la sección *Métodos*, en el anexo 6, en línea). Todos los datos utilizados para elaborar estas recomendaciones procedían de estudios observacionales realizados en diversos entornos (26% en Asia, 33% en Europa, 31% en la Región de las Américas y 6% en África)¹¹ (17). Los esquemas de tratamiento de los pacientes analizados a partir de los datos de pacientes individuales contenían rifampicina, etambutol, pirazinamida, estreptomicina, isoniacida y fluoroquinolonas. Por lo tanto, solo se pudieron hacer recomendaciones relativas a los esquemas que contienen estos fármacos contra la tuberculosis.

Duración del tratamiento con (H)REZ. El análisis en el que se compararon los esquemas de tratamiento con (H)REZ durante 6 meses y más 6 meses demostró que un esquema con (H)REZ de 6 meses de duración tenía mayor probabilidad de éxito del tratamiento que un esquema de >6 meses. En análisis posteriores se determinó que no había diferencias estadísticamente significativas en los resultados del tratamiento entre

¹¹ El número de pacientes destacados en esta sección se refiere al tamaño de la muestra de cada estudio. Sin embargo, el tamaño de la muestra analizable se modificó posteriormente, dependiendo de la disponibilidad de datos de pacientes individuales para cada resultado analizable (éxito del tratamiento; mortalidad).

los pacientes que siguieron esquemas de REZ durante 6 meses (6REZ) y los que siguieron esquemas de REZ durante más de 6 meses (>6REZ). Como no se incluyeron datos sobre la administración intermitente de los esquemas de (H)REZ durante 6 meses y >6 meses, no se pudieron extraer conclusiones respecto al uso de esquemas intermitentes en comparación con los esquemas de administración diaria. Se evaluó el efecto de la duración del uso de la pirazinamida en el esquema de (H)REZ para investigar si el uso de este fármaco podía minimizarse hasta alcanzar la duración más corta posible. La reducción del tratamiento con pirazinamida a <3 meses se asoció a peores resultados del tratamiento, incluso cuando se añadió estreptomina (razón de probabilidades [*odds ratio*] ajustada [ORa], 0,4; límites de confianza [LC] del 95%: 0,2-0,7). En 118 pacientes que seguían esquemas que contenían una fluoroquinolona y que recibieron pirazinamida durante <4 meses, las posibilidades de éxito del tratamiento fueron mayores que en los pacientes tratados con 6(H)REZ, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Duración del uso de la levofloxacina. En una submuestra de 241 pacientes que seguían un esquema de (H)REZ más una fluoroquinolona, la mediana de la duración del uso de la fluoroquinolona fue de 6,1 meses (amplitud intercuartílica: 3,5; 8,4), y en el caso del esquema de REZ fue de 9,0 meses (amplitud intercuartílica: 7; 11). Por lo tanto, parece que la duración del tratamiento se basó en la finalización de 6 meses de tratamiento con una fluoroquinolona en los estudios observacionales que constituyeron la base de los datos de pacientes individuales.

Aparición de farmacorresistencia adquirida. Los resultados del análisis indicaban que la amplificación de la resistencia a la rifampicina era menor en los pacientes que siguieron el esquema de 6(H)REZ (0,6%) en comparación con los que siguieron el esquema de >6(H)REZ (4,3%). Esta observación podría deberse al efecto de la selección y la asignación de pacientes a esquemas específicos. Por ejemplo, el número de pacientes con enfermedad extendida (cavernas, afectación pulmonar bilateral o positividad persistente en la baciloscopia) fue ligeramente mayor en los que seguían esquemas de tratamiento alargados (>6[H]REZ); sin embargo, generalmente el número de observaciones correspondientes a cada comparación fue pequeño y el efecto no fue estadísticamente significativo (ORa, 0,2; LC del 95%: 0,02-1,70).

Eventos adversos. No se evaluaron los datos sobre los EA debido a la falta de estandarización (notificación diferente). El grupo de elaboración de las directrices también consideró dos informes que contenían datos de pacientes de los Estados Unidos en los que una evaluación detallada de los EA indicaba que parecía haber un exceso de riesgo de hepatotoxicidad con la combinación 6(H)REZ (18). La hepatotoxicidad inducida por fármacos no es infrecuente con los medicamentos contra la tuberculosis. También se han notificado casos en personas que recibieron rifampicina y pirazinamida durante 2 meses para el tratamiento de la infección latente por el bacilo tuberculoso. En tales individuos, se ha observado una incidencia mucho mayor de hepatotoxicidad en comparación con las personas que solo recibían tratamiento preventivo con isoniacida (19). Se desconoce si el riesgo de hepatotoxicidad es diferente con 6REZ y con 6(H)REZ.

Adición de una fluoroquinolona. En los pacientes con TB-Hr, las tasas de éxito del tratamiento fueron mayores cuando se agregaron fluoroquinolonas a los esquemas de (H)REZ, en comparación con los pacientes tratados durante 6 o más meses con (H)REZ sin añadir fluoroquinolonas (ORa, 2,8; LC del 95%: 1,1-7,3). Con la adición de fluoroquinolonas en los pacientes que recibían (H)REZ, disminuyó el número de muertes (ORa: 0,4; LC del 95%: 0,2-1,1). La aparición de resistencia adicional adquirida al evolucionar la enfermedad hacia una TB-MDR también disminuyó cuando se agregaron fluoroquinolonas a un esquema de ≥ 6 (H)REZ (ORa: 0,10; LC del 95%: 0,01-1,2), aunque las cifras absolutas fueron pequeñas: 0,5% (1/221) de los pacientes que seguían el esquema de ≥ 6 (H)REZ más fluoroquinolonas presentaron resistencia adquirida a la rifampicina, en comparación con 3,8% (44/1160) de los pacientes que no recibieron fluoroquinolonas. La confusión residual podría haber aumentado este efecto observado. Por lo tanto, se redujo el carácter directo de la evidencia, ya que no estaba claro si las fluoroquinolonas se

utilizaban al inicio del tratamiento o solo cuando ya se disponía de los resultados de las PSD (en el segundo mes o más tarde).

Adición de la estreptomomicina. El análisis mostró que la adición de estreptomomicina (hasta 3 meses) a un esquema de (H)REZ con <4 meses de pirazinamida redujo la probabilidad de éxito del tratamiento (ORa: 0,4; LC del 95%: 0,2-0,7); este efecto puede deberse en parte a factores de confusión. La adición de estreptomomicina no hizo que la mortalidad disminuyera significativamente (*véanse también los [anexos 7 y 8, en línea](#)*). No había datos sobre el uso de otros fármacos inyectables (es decir, kanamicina, amikacina, capreomicina) para el tratamiento de la TB-Hr.

Resultados del tratamiento. Al analizar los resultados generales del tratamiento con cada uno de los esquemas evaluados para esta revisión, se evidenciaron otras limitaciones relacionadas con las características de los pacientes incluidos en estos estudios (a saber, la selección de pacientes, la asignación al tratamiento con esquemas específicos y su relación con la gravedad de la enfermedad), que no pudieron controlarse. Los resultados de los pacientes con TB cavitaria, persistencia de la positividad en la baciloscopia de esputo y antecedentes de tratamiento contra la tuberculosis, que recibieron un esquema de ≥ 6 (H)RE con 3 meses adicionales de pirazinamida y 1-3 meses de estreptomomicina, parecieron ser peores (*véase el [anexo 7, en línea](#); [TB-Hr, 2018]*). Sin embargo, el escaso número de observaciones hizo difícil llegar a conclusiones definitivas basadas en la gravedad de la enfermedad tuberculosa o en el efecto de otras enfermedades concomitantes sobre este esquema. Al formular las recomendaciones, el grupo de elaboración de las directrices evaluó el balance general entre los beneficios y los daños de un esquema de (H)REZ-levofloxacina, así como los valores y las preferencias, prestando especial atención a aspectos relativos a la equidad, la aceptabilidad y la viabilidad, además de los resultados clínicos y los riesgos potenciales de que aumentaran los efectos adversos (para obtener más información, *véanse los [anexos 7 y 8, en línea](#)*). Las conclusiones del grupo de elaboración de las directrices fueron que un esquema compuesto por 6 meses de REZ más fluoroquinolonas se asociaba a mayores tasas de éxito del tratamiento (con o sin la adición de isoniacida). La diferencia entre los esquemas de 6(H)REZ y los esquemas >6 (H)REZ alargados fue moderada y favoreció ligeramente al esquema de 6 meses (la diferencia no fue estadísticamente significativa). El grupo de elaboración de las directrices reconoció la imposibilidad de controlar todos los factores de confusión posibles, por indicación, al comparar el esquema de 6 meses de (H)REZ con el esquema de (H)REZ alargado. Por ejemplo (aunque no se recogieron datos sobre la extensión de la enfermedad en todos los pacientes), es posible que un mayor número de casos con enfermedad extendida recibieran esquemas de >6 (H)REZ, lo que daría lugar a malos resultados en este grupo de pacientes (dada la extensión de la enfermedad) y posiblemente favorecería al esquema de 6 meses.

El grupo de elaboración de las directrices reconoció las implicaciones en materia de seguridad del esquema de (H)REZ-levofloxacina, particularmente en lo que se refiere a la hepatotoxicidad asociada al uso prolongado de esquemas de politerapia que incluyen la pirazinamida. Sin embargo, la reducción de la duración del tratamiento con pirazinamida a 3 meses o menos se asociaba a peores resultados del tratamiento, al menos en los esquemas de tratamiento de la TB-Hr que no incluían ninguna fluoroquinolona. Además, el uso de estreptomomicina en estos esquemas no se asoció a ningún beneficio adicional significativo. El uso de estreptomomicina y de otros fármacos inyectables también se ha asociado a un aumento de los EAG (20-22). Por todo ello, el grupo de elaboración de las directrices estuvo de acuerdo en que los datos actuales respaldaban el uso del esquema de (H)REZ-levofloxacina sin estreptomomicina ni ningún otro fármaco inyectable en los casos de TB-Hr, a menos que hubiera una razón imperiosa para hacerlo (por ejemplo, ciertas formas de polirresistencia).

El grupo de elaboración de las directrices también señaló que los pacientes probablemente valorarán mucho un esquema de 6 meses, la probabilidad de un resultado exitoso sin recaídas y, especialmente, la aplicación de un esquema en el que no se utilicen fármacos inyectables. Los miembros del grupo de elaboración de

las directrices estuvieron de acuerdo en que el uso del esquema 6(H)REZ probablemente aumentaría la equidad en materia de salud, dado que el costo de los componentes del esquema es relativamente bajo (en comparación con los esquemas recomendados para la TB-MDR/RR), así como la mayor probabilidad de curación en un número sustancial de pacientes. Además, las posibles barreras para la administración del esquema se reducen cuando se excluyen la estreptomina y otros fármacos inyectables.

Aunque durante el análisis no se tuvieron en cuenta los costos de los pacientes, el grupo de elaboración de las directrices estuvo de acuerdo en que sería beneficioso mejorar la capacidad diagnóstica para detectar la resistencia a la isoniacida. En un análisis de modelado realizado para la actualización del 2011 de las *Directrices de la OMS para el manejo programático de la tuberculosis drogoresistente* se estimó que la realización de PSD en todos los pacientes antes del tratamiento mediante una prueba rápida que detecta la resistencia a la isoniacida y la rifampicina era la mejor estrategia para evitar muertes y prevenir la TB-MDR adquirida (23). Este trabajo de modelado también mostró que las pruebas rápidas de resistencia tanto a la isoniacida como a la rifampicina realizadas en el momento del diagnóstico eran la estrategia de realización de pruebas más costo-efectiva para cualquier grupo de pacientes o entorno, incluso cuando el nivel de farmacoresistencia en los pacientes con TB es muy bajo (TB-MDR en >1% y resistencia a la isoniacida [aparte de la TB-MDR] en >2%).

En general, el grupo de elaboración de las directrices consideró que el uso del esquema de 6(H)REZ-levofloxacina sería factible en la mayoría de los entornos de tratamiento de la TB-DR. Además, el uso de un esquema con medicamentos administrados únicamente por vía oral puede aumentar la viabilidad. En conjunto, considerando la evidencia actual, al abordar el balance entre beneficios y daños, y preferencias y valores de los pacientes y otros usuarios finales, el grupo de elaboración de las directrices llegó a un acuerdo general sobre el efecto beneficioso que el esquema de tratamiento de la TB-Hr puede tener, siempre que el esquema se utilice de conformidad con estas recomendaciones de política. Aunque no hubo una evidencia clara para indicar que la adición de isoniacida agregaría beneficios a este esquema, la combinación en dosis fijas (H)REZ de cuatro fármacos puede ser más conveniente para el paciente y el servicio de salud, ya que evita la necesidad de usar los fármacos por separado.

De acuerdo con el marco general para el abordaje y la atención a los pacientes con diagnóstico de TB-DR, la selección cuidadosa de los pacientes es un principio fundamental. Antes de iniciar el esquema de (H)REZ-levofloxacina, es esencial haber descartado la resistencia a la rifampicina mediante los métodos genotípicos o fenotípicos recomendados por la OMS (24, 25). Preferiblemente, antes del tratamiento también se debe descartar la resistencia a las fluoroquinolonas y, si es posible, a la pirazinamida, para ayudar a evitar la aparición de farmacoresistencia adquirida adicional. (*Véase también Consideraciones relativas a la implementación*, en esta sección.)

En general, no se recomienda el tratamiento empírico de la TB-Hr. En los casos en que el diagnóstico de la TB-Hr es muy probable (por ejemplo, contactos estrechos de casos de TB-Hr con TB activa pero sin confirmación de laboratorio de la TB-Hr), puede instaurarse el esquema de (H)REZ-levofloxacina a la espera de la confirmación de laboratorio de la resistencia a la isoniacida, siempre que se haya descartado de forma fiable la resistencia a la rifampicina. Si los resultados de las PSD finalmente indican la sensibilidad a la isoniacida, se suspende la levofloxacina y el paciente lleva a cabo un esquema de 2HREZ/4HR. Para otros pacientes, en los que se detecta la TB-Hr después del inicio del tratamiento con el esquema de 2HREZ/4HR, se continúa con los fármacos del (H)REZ (o se reintroducen la pirazinamida y el etambutol) y se añade levofloxacina una vez que se ha descartado la resistencia a la rifampicina.

La duración de un esquema de (H)REZ-levofloxacina suele estar determinada por la necesidad de completar 6 meses de un esquema que contenga levofloxacina. Así, en los casos en los que se diagnostica una TB-Hr después de haber iniciado el tratamiento de primera línea contra la tuberculosis, el paciente

puede recibir más de 6 meses de (H)REZ al final del tratamiento. Cuando la confirmación de la resistencia a la isoniacida llega en etapas tardías del tratamiento con un esquema de 2HRZE/4HR (por ejemplo, 5 meses después del inicio durante la fase de continuación), el médico tendría que decidir, basándose en la evaluación del estado del paciente, si es necesario o no iniciar un tratamiento de 6 meses con (H)REZ-levofloxacina en ese momento.

Se recomienda añadir levofloxacina al esquema de (H)REZ en todos los pacientes con TB-Hr, con las siguientes excepciones: 1) cuando no se puede descartar la resistencia a la rifampicina; 2) en caso de resistencia confirmada o presunta resistencia a la levofloxacina; 3) intolerancia conocida a las fluoroquinolonas; 4) riesgo conocido o presunto riesgo de prolongación del intervalo de QTc; y 5) embarazo o lactancia materna (no es una contraindicación absoluta). En los casos de TB-Hr en los que no se puede utilizar una fluoroquinolona, todavía se puede tratar al paciente con 6(H)REZ.

Cuando se sospeche o se confirme una resistencia adicional (en especial a la pirazinamida), habrá que diseñar individualmente los esquemas de tratamiento adecuados. A partir de los datos examinados para esta directriz no se pueden formular para tales casos recomendaciones particulares basadas en la evidencia.

Cuando sea posible, las pruebas para determinar la resistencia a la isoniacida deben incluir también información sobre las mutaciones específicas asociadas a la resistencia a la isoniacida (mutaciones *katG* o *inhA*). Además, será útil conocer qué tipo de acetiladores¹² hay, en conjunto, en el nivel de los países o la región, dado que esto puede tener implicaciones en el diseño de los esquemas (26).

Se están desarrollando plataformas de diagnóstico de alto rendimiento (como alternativa al ensayo con sondas en línea [LPA]), que pueden detectar simultáneamente la TB y la resistencia a la rifampicina y a la isoniacida. Se están realizando estudios de evaluación de estos métodos diagnósticos.

Consideraciones relativas a algunos subgrupos

Pacientes pediátricos. En la revisión de los datos de pacientes individuales, solo el 2% de los casos de TB-Hr eran pacientes pediátricos y, por lo tanto, no se pudo estimar por separado el efecto en la población pediátrica. Sin embargo, no hay razón para que los resultados y las recomendaciones no puedan extrapolarse de los pacientes adultos a los pediátricos, teniendo en cuenta que los componentes del esquema han sido medicamentos pediátricos contra la tuberculosis de uso corriente durante muchos años.

Pacientes con tuberculosis extendida. Aunque el análisis de los datos de pacientes individuales no aportó ninguna evidencia de la duración de la extensión del tratamiento, la prolongación del esquema de 6(H)REZ-levofloxacina a más de 6 meses podría considerarse individualmente en los pacientes con enfermedad extendida, determinada por la presencia de TB cavitaria y la persistencia de los resultados bacteriológicos positivos en el esputo (ya sea mediante cultivo o baciloscopia) a los 3 meses (27). La prolongación del tratamiento puede aumentar el riesgo de EA en algunos casos (véase también *Seguimiento y evaluación* en esta sección).

Pacientes con infección por el VIH. Se ha estudiado el efecto del tratamiento contra la tuberculosis de mayor duración en pacientes con infección por el VIH que seguían, o no, tratamiento antirretroviral (TAR) y presentaban TB farmacosensible (28). En estos casos, se ha señalado que la recaída es 2,4 veces mayor en los pacientes seropositivos que no recibían TAR y que recibieron 6 meses de tratamiento contra la tuberculosis en comparación con los pacientes en los que el tratamiento contra la tuberculosis se prolongó

¹² La disminución de la eficacia y la toxicidad de la isoniacida se han relacionado con su metabolismo (acetilación) elevado en ciertos individuos, determinado por mutaciones en el gen *N*-acetiltransferasa de tipo 2 (*NAT2*).

hasta 9 meses. En los pacientes con TB farmacosenible iniciada con TAR, no se ha observado ningún efecto beneficioso significativo de la prolongación de los esquemas que contienen rifampicina durante más de 6 meses (29). En el análisis actual, únicamente un número escaso de pacientes recibían TAR; sin embargo, en los pacientes con TB e infección concomitante por el VIH, la primera prioridad es garantizar que se inicie el TAR en un plazo máximo de 8 semanas desde el inicio del tratamiento contra la tuberculosis (independientemente de la cifra de linfocitos CD4), según las directrices de la OMS (30). Por lo tanto, en los pacientes seropositivos se recomienda el esquema de (H)REZ-levofloxacina de 6 meses.

Enfermedad extrapulmonar. No se disponía de datos sobre los pacientes con TB-Hr exclusivamente extrapulmonar. Es probable que la composición del esquema propuesto sea efectiva incluso en estos pacientes. Sin embargo, el tratamiento de los pacientes con TB extrapulmonar debe diseñarse en estrecha colaboración con los especialistas apropiados, como médicos especialistas en enfermedades infecciosas y neurólogos, para tomar decisiones acerca de las variaciones individuales en la duración del tratamiento y el tratamiento de apoyo, según sea necesario.

Consideraciones relativas a la implementación

Escenarios de implementación. La implementación de estas recomendaciones requiere que el esquema de (H)REZ-levofloxacina se administre únicamente a pacientes en los que se haya confirmado la resistencia a la isoniacida y se haya descartado la resistencia a la rifampicina. Preferiblemente, también deben realizarse pruebas de detección de la resistencia a las fluoroquinolonas y, si es posible, a la pirazinamida, antes de comenzar el tratamiento. Se prevé que el esquema de tratamiento de la TB-Hr se aplique en las situaciones que se indican a continuación.

Se confirma la TB-Hr antes de iniciar el tratamiento contra la tuberculosis. El tratamiento con (H)REZ-levofloxacina se inicia de inmediato. Si la sospecha diagnóstica es muy clara (por ejemplo, contactos estrechos de un caso fuente de TB-Hr confirmado) pero los resultados de las PSD todavía están pendientes, se puede iniciar el esquema de tratamiento. Si los resultados de las PSD realizadas al inicio finalmente indican la sensibilidad a la isoniacida, entonces se suspende la levofloxacina y el paciente prosigue el tratamiento para completar un esquema de 2HREZ/4HR.

Se confirma la TB-Hr después de comenzar el tratamiento con el esquema de 2HREZ/4HR. Esto incluye a los pacientes que tenían resistencia a la isoniacida no diagnosticada al principio o que presentaron resistencia a la isoniacida más adelante, mientras recibían tratamiento según un esquema de primera línea. En tales casos, se deben realizar pruebas moleculares rápidas para detectar la resistencia a la rifampicina (o repetirlas). Cuando ya se ha descartado la resistencia a la rifampicina, se administra un ciclo completo de (H)REZ-levofloxacina de 6 meses. La duración viene determinada por la necesidad de administrar levofloxacina durante 6 meses, lo que suele implicar que los medicamentos de primera línea que lo acompañan se tomen durante más tiempo.

Si se detecta resistencia a la rifampicina, el paciente debe comenzar el tratamiento según un esquema recomendado para la TB-MDR (véanse las siguientes secciones de estas directrices).

Capacidades de diagnóstico. El objetivo general del tratamiento de la TB es lograr la curación sin recaída en todos los pacientes, interrumpiendo la transmisión de *M. tuberculosis* y previniendo la aparición (o la amplificación) de farmacorresistencia adquirida adicional. A nivel mundial, la TB-Hr es más prevalente que la TB-MDR. Todos los países deben hacer esfuerzos para avanzar hacia la realización universal de pruebas de detección de la resistencia a la isoniacida y a la rifampicina al inicio del tratamiento de la TB y para garantizar la selección cuidadosa de los pacientes que reúnen los requisitos para recibir el esquema de

(H)REZ-levofloxacin. ¹³ La capacidad diagnóstica mínima para implementar adecuadamente estas recomendaciones exige realizar pruebas moleculares rápidas para detectar la resistencia a la rifampicina antes de comenzar el tratamiento con el esquema contra la TB-Hr, y preferiblemente, descartar la resistencia a las fluoroquinolonas mediante las pruebas recomendadas por la OMS.

Se prefieren las pruebas moleculares rápidas, como la prueba Xpert[®] MTB/RIF y los ensayos con sondas en línea, para orientar la selección de los pacientes en los que es adecuado el esquema de (H)REZ-levofloxacin.

La vigilancia de la TB-DR indica que la resistencia a las fluoroquinolonas en los pacientes con TB sensible a la rifampicina es generalmente baja en todo el mundo (31). Sin embargo, los datos nacionales sobre la prevalencia de la resistencia a las fluoroquinolonas —incluidas la secuenciación dirigida o la secuenciación de todo el genoma para detectar mutaciones específicas asociadas a la resistencia a las fluoroquinolonas (32)— podrían ayudar a orientar las políticas de realización de pruebas cuando se implementen en los países las recomendaciones sobre el tratamiento de la TB-Hr.

Cuando se sospeche o se confirme una resistencia adicional (por ejemplo, tanto a las fluoroquinolonas como a la pirazinamida), quizá se deban diseñar individualmente esquemas de tratamiento con otros medicamentos de segunda línea contra la tuberculosis. Con la presente revisión no se pudieron aportar más evidencias sobre los esquemas efectivos en los pacientes con TB polirresistente.

Se necesita apoyo y un seguimiento estrecho de los pacientes para maximizar la adhesión al tratamiento y permitir la detección temprana de los pacientes que no responden al mismo (por ejemplo, los que persistentemente tienen resultados positivos en el cultivo o la baciloscopia de esputo). Ante la falta de respuesta, está indicado repetir las PSD para la rifampicina y las fluoroquinolonas, preferiblemente con la prueba Xpert[®] MTB/RIF o con ensayos con sondas en línea. La aparición documentada de resistencia adquirida a la rifampicina o a una fluoroquinolona mientras el paciente sigue un esquema de tratamiento de la TB-Hr debe alertar al médico para que revise el estado clínico y microbiológico completo del paciente, y cambie el esquema en consecuencia.

Se propone la levofloxacin como fluoroquinolona de elección en el esquema de tratamiento de la TB-Hr por varias razones. En primer lugar, este medicamento tiene un perfil toxicológico mejor caracterizado que el de otras fluoroquinolonas y fue el que se utilizó con más frecuencia en los estudios que se han examinado para elaborar esta orientación. En segundo lugar, la levofloxacin tiene menos interacciones conocidas con otros medicamentos en comparación con la moxifloxacin. Por ejemplo, mientras que la concentración máxima en plasma y la exposición a la moxifloxacin disminuyen significativamente cuando se combina con la rifampicina (33), no se ha referido el mismo efecto en lo que respecta a la levofloxacin, lo cual se atribuye a que el metabolismo de la levofloxacin es escaso en el ser humano y a que se excreta inalterado en la orina (34). Además, aunque puede interferir con el aclaramiento de la lamivudina, a diferencia de la moxifloxacin, no existen contraindicaciones para su uso con otros antirretrovirales (35).

Se recomienda añadir la levofloxacin a (H)REZ en pacientes con TB-Hr, con las siguientes excepciones:

1. en los casos en que no pueda descartarse la resistencia a la rifampicina (es decir, sensibilidad desconocida a la rifampicina; resultados indeterminados o errores en la prueba Xpert[®] MTB/RIF);
2. resistencia conocida o presunta a la levofloxacin;
3. intolerancia conocida a las fluoroquinolonas;

¹³ La asociación entre los antecedentes de tratamiento contra la tuberculosis y la TB Hr es menos pronunciada que con la TB MDR. Como resultado, el tratamiento anterior contra la tuberculosis es menos fiable como indicador indirecto de la TB Hr, por lo que es importante el diagnóstico de laboratorio.

- riesgo conocido o presunto de prolongación del intervalo QT;¹⁴
- durante el embarazo o la lactancia, si es posible (no es una contraindicación absoluta).

Cuando la confirmación de la resistencia a la isoniacida llega tarde (por ejemplo, 5 meses después de iniciar un esquema de 2HREZ/4HR), la decisión de iniciar en ese momento el tratamiento con (H)REZ-levofloxacin durante 6 meses depende del estado clínico y microbiológico del paciente.

Si no se puede usar la levofloxacin debido a su toxicidad o a la resistencia a ella, el paciente puede recibir 6(H)REZ como alternativa. En base a los resultados de la revisión de la evidencia que se llevó a cabo al preparar estas directrices, no se recomienda sustituir la levofloxacin por un fármaco inyectable. La revisión de la evidencia no pudo informar sobre el efecto de otros medicamentos de segunda línea contra la tuberculosis en la efectividad del tratamiento.

Adición de la isoniacida. No hubo una evidencia clara de que la adición de la isoniacida se asocie a beneficios o daños adicionales para los pacientes. Para comodidad del paciente y para facilitar la administración, la combinación de 4 fármacos HREZ en dosis fijas¹⁵ se puede utilizar para administrar el esquema de tratamiento de la TB-Hr junto con levofloxacin.

Aunque el uso de dosis altas de isoniacida (10-15 mg/kg por día en adultos) no se evaluó en esta revisión debido a la insuficiencia de datos, el grupo de elaboración de las directrices debatió acerca del efecto de aumentar la dosis de isoniacida más allá de la proporcionada en las combinaciones de dosis fijas por franja de peso, dependiendo del tipo de mutaciones moleculares identificadas. Las pruebas *in vitro* parecen indicar que cuando se detectan mutaciones *inhA* específicas (y en ausencia de mutaciones *katG*), es probable que el aumento de la dosis de isoniacida sea efectivo; por lo tanto, se podría considerar la posibilidad de aumentar la isoniacida adicional hasta una dosis máxima de hasta 15 mg/kg por día. En el caso de las mutaciones *katG*, que con más frecuencia confieren una mayor resistencia, el uso de isoniacida, incluso a una dosis más alta, tiene menos probabilidades de ser efectivo (36)¹⁶

Posología. Aunque el análisis de los datos de pacientes individuales no proporcionó ninguna evidencia para abordar la cuestión de la frecuencia de administración, se debe evitar la dosificación intermitente o dividida del esquema de 6(H)REZ-levofloxacin (29, 37, 38). A falta de información completa sobre las dosis óptimas de levofloxacin, se recomienda un esquema de administración por franja de peso.¹⁷

Interacciones farmacológicas. La levofloxacin puede interferir con el aclaramiento de la lamivudina (aumentando las concentraciones de lamivudina), pero no está contraindicado usarlo con otros fármacos antirretrovirales y no es necesario hacer ajustes posológicos (35). La administración concomitante de levofloxacin con compuestos orales que contienen cationes divalentes (como los antiácidos) puede alterar su absorción y debe evitarse (7). No es necesario restringir el consumo concomitante de productos lácteos.

¹⁴ QTc con corrección respecto a los valores iniciales. Se ha informado de la prolongación del intervalo QT y de casos aislados de *torsade de pointes* (taquicardia helicoidal). Se debe evitar su uso en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, los que presente hipopotasemia y los tratados con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.

¹⁵ Cabe destacar que, aunque la mayoría de los países actualmente adquieren la combinación de 4 medicamentos en dosis fija a través del Servicio Farmacéutico Mundial (GDF) de la Alianza Alto a la Tuberculosis, en entornos donde solo se dispone de la combinación de 3 medicamentos en dosis fija (HRZ), se debe administrar el etambutol por separado.

¹⁶ Una mutación *katG* o *inhA* aislada puede corresponder a niveles variables de concentración inhibitoria mínima (CIM). Esto implica que las mutaciones *inhA* no siempre indican un nivel bajo de resistencia a la isoniacida o que las mutaciones *katG* no están necesariamente correlacionadas con un nivel alto de resistencia a la isoniacida. La presencia de ambas mutaciones suele ser indicativa de una resistencia de nivel alto (36).

¹⁷ En los estudios incluidos en este análisis de los datos de pacientes individuales se utilizaron esquemas que contenían levofloxacin (generalmente en dosis de 750-1000 mg/día), moxifloxacin (400 mg/día) o gatifloxacin (400 mg/día), así como fluoroquinolonas de primera generación (ciprofloxacina y ofloxacina), que ya no se recomiendan para el tratamiento de la TB DR. La gatifloxacin no está actualmente disponible en formulaciones de calidad asegurada; por otra parte, ya no se recomienda el uso de la ofloxacina o la ciprofloxacina en el tratamiento de la TB DR.

Prolongación del tratamiento más allá de los 6 meses. Esto se puede plantear en el caso de pacientes con TB cavitaria extendida o en pacientes que tardan en presentar resultados negativos en la baciloscopia o el cultivo. En este último caso, se debe descartar la aparición de resistencia adquirida adicional a la rifampicina, así como la resistencia a las fluoroquinolonas y a la pirazinamida, de ser posible. Dichos pacientes requieren un control y seguimiento minuciosos.

Costo. Para esta revisión no se realizó un análisis de la costo-efectividad. En el cuadro 1.1 se presentan los precios aproximados de un tratamiento farmacológico completo con los diferentes esquemas en adultos, basados en el costo de los productos disponibles en el Servicio Farmacéutico Mundial (GDF) (39). El uso de combinaciones en dosis fijas, incluso para parte del esquema, reduce los costos. Los medicamentos necesarios para un esquema de tratamiento de 6HREZ-levofloxacina cuestan aproximadamente tres veces más que un esquema de 2HREZ/4HR cuando se utiliza HREZ en una formulación con combinación de dosis fijas. No se espera que el tratamiento de la TB-Hr según estas directrices aumente significativamente los costos operativos.

Cuadro 1.1. Costos ilustrativos de los esquemas utilizados para tratar la TB-Hr en comparación con el esquema de tratamiento de primera línea de la TB de 6 meses (precio solo de los medicamentos)*

Esquema	Costo aproximado de los medicamentos solamente, en US\$*
2HREZ/4HR	31,9 (22,36)
6HREZ	104,4 (47,8)
6REZ-Lfx	122,26
6HREZ-Lfx	125,8 (68,7)
9HREZ-Lfx	186,8 (102,5)

HREZ: isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida; Lfx: levofloxacina
 Nota: * Fuente de los datos: Servicio Farmacéutico Mundial (39). Precios al 16 de marzo del 2018 para un adulto de 60 kg. Los valores entre paréntesis reflejan el precio cuando el esquema se da en parte o en su totalidad como una dosis fija combinada.

Adhesión al tratamiento. Aunque el análisis de los datos de pacientes individuales contenía datos insuficientes sobre las estrategias de adhesión al tratamiento utilizadas (es decir, tratamiento directamente observado [DOT]; tratamiento autoadministrado [TAA]), la mejoría de las tasas de éxito del tratamiento pareció asociarse a un mayor apoyo al paciente, incluido el apoyo para mejorar la adhesión al tratamiento (por ejemplo, mediante tecnologías digitales) u otros medios, según lo recomendado por la OMS (29). A diferencia de los esquemas para la TB farmacosensible y la TB-MDR, el esquema de tratamiento recomendado para la TB-Hr no tiene una fase intensiva y una fase de continuación, lo que simplifica la administración y el seguimiento del tratamiento.

Seguimiento y evaluación

En los pacientes que reciben el esquema de (H)REZ-levofloxacina se debe hacer el seguimiento durante el tratamiento, usando las pautas de realización de pruebas clínicas y de laboratorio. Las definiciones que se deben utilizar al asignar los resultados son las mismas que se emplean para la TB (12). Se debe hacer el seguimiento de los signos de falta de respuesta o de fracaso del tratamiento mediante PSD para la resistencia a la rifampicina y, si es posible, para las fluoroquinolonas y la pirazinamida. Para limitar el riesgo de aparición de resistencia adquirida adicional, se evitará la adición de medicamentos contra la tuberculosis únicos en los pacientes que siguen teniendo resultados positivos en la baciloscopia o el cultivo después del segundo mes de tratamiento, los que no muestran una respuesta clínica favorable y aquellos que no cuentan con resultados recientes de las PSD.

Al igual que con cualquier otro medicamento y esquema contra la tuberculosis, es necesario adoptar precauciones de seguridad para identificar con rapidez cualquier EAG y tratarlo adecuadamente. Es esencial hacer un seguimiento clínico estrecho de todos los pacientes que reciben este esquema, sobre todo de las pruebas de la función hepática, dada la posibilidad de que se produzca hepatotoxicidad con el uso prolongado de pirazinamida. Si es posible, se determinará mensualmente la concentración de aspartato-transaminasa (AST) en todos los pacientes. Si no se dispone de recursos para controlar a todos los pacientes que siguen el esquema de tratamiento de la TB-Hr, se recomienda encarecidamente realizar un seguimiento mensual de los pacientes de alto riesgo, como los que presentan una infección concomitante por el virus de la hepatitis o los que tienen antecedentes de consumo excesivo de bebidas alcohólicas. Además, para prevenir y tratar los posibles efectos tóxicos del etambutol en los niños (por ejemplo, la neuritis retrobulbar), es necesario respetar las dosis correctas recomendadas para las poblaciones pediátricas. Los signos tempranos de toxicidad por etambutol se pueden evaluar en los niños mayores mediante la discriminación del color rojo y el color verde. El seguimiento de la neuritis retrobulbar se puede solicitar pronto, cuando sea apropiado (40).

Sección 2. Composición de los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR

Recomendaciones

- 2.1 En pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas de tratamiento alargados, se deben incluir los tres fármacos del grupo A y al menos un fármaco del grupo B para asegurarse de que el tratamiento comience con al menos cuatro fármacos contra la tuberculosis que probablemente sean efectivos y que se incluyan al menos tres fármacos durante el resto del tratamiento después de que se suspenda la administración de la bedaquilina.¹⁸ Si solo se utilizan uno o dos fármacos del grupo A, se deben incluir los dos fármacos del grupo B. Si el esquema no puede estar compuesto únicamente por fármacos de los grupos A y B, se añaden fármacos del grupo C para completarlo (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).
- 2.2 La kanamicina y la capreomicina no deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).
- 2.3 La levofloxacina o la moxifloxacina deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados (recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto).
- 2.4 La bedaquilina debe incluirse en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en pacientes de 18 años en adelante (recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto). La bedaquilina también puede incluirse en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en pacientes de 6 a 17 años (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).
- 2.5 El linezolid debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados (recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto).
- 2.6 La clofazimina y la cicloserina o la terizidona pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).
- 2.7 El etambutol puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).
- 2.8 El delamanid puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR de 3 años de edad en adelante que siguen esquemas alargados (recomendación condicional, certeza moderada en las estimaciones del efecto).

¹⁸ Grupo A: levofloxacina o moxifloxacina; bedaquilina; linezolid. Grupo B: clofazimina; cicloserina o terizidona. Grupo C: etambutol; delamanid; pirazinamida; imipenem-cilastatina; meropenem; amikacina (estreptomycin); etionamida o protionamida; ácido *p*-aminosalicílico (véase también el cuadro 2.1).

2.9 La pirazinamida puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).

2.10 La combinación de imipenem y cilastatina (imipenem-cilastatina) o el meropenem pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).¹⁹

2.11 La amikacina puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR de 18 años en adelante que siguen esquemas alargados cuando se haya demostrado la sensibilidad a este fármaco y se puedan garantizar las medidas adecuadas para hacer el seguimiento de las reacciones adversas. Si no se dispone de amikacina, la estreptomicina puede sustituirla en las mismas condiciones (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).

2.12 La etionamida o la protonamida pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid, o no se disponga de mejores opciones para configurar un esquema (recomendación condicional contra el uso, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).

2.13 El ácido *p*-aminosalicílico puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid, o no se disponga de mejores opciones para configurar un esquema (recomendación condicional contra el uso, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).

2.14 El ácido clavulánico no debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados (recomendación firme contra el uso, certeza baja en las estimaciones del efecto).²⁰

Justificación y evidencia

Esta sección se refiere a los esquemas de tratamiento de la TB-MDR con una duración superior a la del esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR de 9 a 12 meses descrito en la sección 4. Las recomendaciones de esta sección abordan dos preguntas PICO (véase el anexo 1).

Pregunta PICO 2 (TB-MDR/RR, 2018). En los pacientes con TB-MDR/RR, ¿qué fármacos tienen más probabilidad de mejorar los resultados cuando forman parte de un esquema alargado que se ajusta a las directrices de la OMS?²⁰

Pregunta PICO 3 (TB-MDR/RR, 2018). En los pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados diseñados según las directrices de la OMS, ¿los resultados mejoran de forma segura con menos o más de cinco medicamentos efectivos en la fase intensiva?

Durante varios años, la OMS ha formulado recomendaciones para el diseño de esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR que se han aplicado en muchos países del mundo (2, 6, 41). Las recomendaciones de esta sección abarcan todas las formas de TB-MDR/RR, e incluyen el tratamiento de pacientes con infección por cepas sensibles a la isoniacida, o con resistencia adicional a la isoniacida (es decir, TB-MDR), o resistencia a otros medicamentos del grupo de primera línea (TB polirresistente) o del grupo de segunda línea (por ejemplo, TB extensamente resistente [TB-XDR]). La OMS recomienda que todos los pacientes —niños o adultos— con TB diagnosticada causada por cepas que han demostrado ser resistentes a la rifampicina reciban tratamiento según un esquema para la TB-MDR (6). La recomendación condicional sobre la composición de esquemas alargados para la TB-MDR que figuraba en las directrices

¹⁹ La combinación imipenem-cilastatina o el meropenem se administran con ácido clavulánico, que solo está disponible en formulaciones en combinación con amoxicilina. La combinación amoxicilina-ácido clavulánico no se cuenta como un medicamento adicional efectivo contra la tuberculosis, y no debe usarse sin administrar concomitantemente imipenem-cilastatina o meropenem.

²⁰ Son muy pocos los ensayos u otros estudios en los que se han realizado comparaciones directas de los medicamentos para la TB MDR con diferentes esquemas posológicos, por lo que no se espera que la orientación sobre el ajuste posológico dependa de los resultados de la revisión sistemática.

anteriores, del 2016, proponía que se incluyeran durante la fase intensiva al menos cinco medicamentos efectivos: pirazinamida y cuatro medicamentos de segunda línea contra la tuberculosis (véase el cuadro 2.1) (6). Podría considerarse la adición de dosis altas de isoniacida, etambutol o ambos para reforzar aún más el esquema. Teniendo en cuenta la disponibilidad y el aumento del uso de los nuevos medicamentos bedaquilina y delamanid en los últimos años, la reducción significativa de los precios de la moxifloxacina y del linezolid para hacerlos más accesibles, así como los cambios en la composición y la duración recomendadas de los esquemas alargados en comparación con años anteriores, se consideró oportuno revisar la composición de los esquemas en la presente actualización.

La probabilidad de éxito del tratamiento en pacientes con TB-MDR que siguen esquemas alargados depende de factores del paciente o factores relacionados con la cepa (incluidos la gravedad de la enfermedad, los patrones de resistencia y las afecciones concomitantes), así como del acceso a la atención de salud (por ejemplo, esquemas con suficientes fármacos efectivos, medicamentos de buena calidad, abordaje de los EA y otro tipo de apoyo a los pacientes). Se sabe que los esquemas para la TB-MDR alargados que cuentan con suficientes fármacos efectivos aumentan la probabilidad de curación y reducen el riesgo de muerte en los pacientes adultos y pediátricos (42-45). La composición de los esquemas alargados se rige por la selección de medicamentos individuales a los que se considera efectivos y también por la necesidad de combinar suficientes medicamentos para maximizar la probabilidad de una curación sin recaídas sin aumentar la toxicidad. Los esquemas pueden tener una composición estandarizada (fija) o pueden individualizarse dependiendo de las necesidades del paciente. Los esquemas alargados suelen durar 20 meses o más; las recomendaciones sobre su duración se comentan en la sección 3.

Con anterioridad al debate del grupo de elaboración de las directrices, la OMS hizo un llamamiento público para obtener datos de pacientes individuales completos de pacientes con TB-MDR/RR con resultados del tratamiento (46). El metanálisis de los datos de pacientes individuales en adultos y niños tratados con esquemas alargados para la TB-MDR permite estudiar correlaciones útiles de los resultados, incluida la composición del esquema de tratamiento (42-44). La base de evidencia de la efectividad de muchos de los medicamentos utilizados en los esquemas de tratamiento de la TB-MDR se fundamenta en gran medida en estudios observacionales, y solo unos pocos esquemas se han estudiado en condiciones comparativas y aleatorizadas. Como resultado, la certeza general en la evidencia se califica a menudo como baja o muy baja. A continuación se resumen las fuentes de datos utilizadas por el grupo de elaboración de las directrices para responder a las dos preguntas de PICO de esta sección (para obtener más información sobre los métodos utilizados y los planes de análisis, véanse los [anexos 6 y 9, en línea](#)).

Pregunta PICO 2 (TB-MDR/RR, 2018) (elección de medicamentos individuales). En primer lugar, para analizar el éxito del tratamiento, el fracaso del tratamiento, la recaída y la muerte en lo que respecta al medicamento utilizado en los esquemas alargados, se empleó el metanálisis de datos de pacientes individuales principal del 2018, que incluía 13 104 registros de 53 estudios realizados en 40 países. Los datos de pacientes individuales del 2018 contienen nuevos conjuntos de datos de los últimos años obtenidos en varios países, incluido un gran conjunto de datos de Sudáfrica, donde muchos pacientes fueron tratados con esquemas que incluían la bedaquilina. En segundo lugar, para analizar los EA que motivaron la retirada permanente de medicamentos concretos en esquemas alargados, se utilizó un subconjunto de 5450 registros de 17 estudios en los datos de pacientes individuales, complementado con información adicional de otros 10 estudios en los que solo se notificaron EA con la bedaquilina ($N = 130$), el linezolid ($N = 508$) o fármacos carbapenémicos ($N = 139$).

Aparte de estos datos, el grupo de elaboración de las directrices también evaluó los resultados no publicados del ensayo de fase III 213 del delamanid (47), así como los datos de seguridad y de exposición farmacológica obtenidos en estudios pediátricos no publicados de la bedaquilina (estudio de fase II TMC207-C211 y estudio de fase I/II IMPAACT P1108) y el delamanid (estudio de fase I 24212-245,

estudio de fase I 242-12-232, estudio de fase II 242-07-204, estudio de fase II 242-12-233) (véase el anexo 9, en línea). Además, se realizó una búsqueda bibliográfica de los estudios que publicaron los resultados de pacientes tratados con fármacos diferentes a los incluidos en las directrices del 2016, como la perclozona, el interferón γ y la sutezolida.

Pregunta PICO 3 (TB-MDR/RR, 2018) (número de fármacos que probablemente sean efectivos). Para analizar el éxito del tratamiento, el fracaso del tratamiento, la recaída y la muerte correspondientes al número óptimo de medicamentos que deben incluirse en los esquemas alargados, los datos se obtuvieron de un subconjunto de 8957 pacientes de 47 estudios incluidos en los datos de pacientes individuales utilizados para la pregunta PICO 2 (TB-MDR/RR, 2018), más atrás. De estos, 3570 pacientes de 16 estudios contaban con información sobre las fechas de inicio y finalización del tratamiento con medicamentos individuales en los que se notificó el resultado de las PSD, y 5387 pacientes de 31 estudios contaban con información sobre medicamentos utilizados tanto en la fase intensiva como en la fase de continuación del tratamiento, y con los resultados de las PSD. Como esta pregunta se centraba en el número de fármacos usados en la fase intensiva, se excluyó a los pacientes que no recibieron un fármaco inyectable o en los que no se definió una fase intensiva inicial ($N = 476$). También se excluyó a los pacientes a los que se clasificó como “curados” o con “tratamiento finalizado” pero que recibieron menos de 18 meses de tratamiento —la duración mínima de los esquemas alargados recomendados por la OMS en el pasado— ($N = 346$). En lo que respecta a la pregunta PICO 3 (TB-MDR/RR, 2018), en los casos en que se disponía de los resultados de las PSD, se consideró que un medicamento era efectivo si los resultados mostraban sensibilidad al mismo, y no se consideró que fuera efectivo si los resultados mostraban resistencia a dicho fármaco. Cuando faltaban los resultados de las PSD, existían dos situaciones: 1) si la prevalencia de la resistencia a ese medicamento era $<10\%$ en la misma población (del mismo país o el mismo centro de estudio en el marco de un país, o en general en todos los centros si no se disponía de datos locales), entonces el medicamento se contaba como efectivo; esto se aplicó a los siguientes fármacos: cicloserina o terizidona, linezolid, clofazimina, bedaquilina, fármacos carbapenémicos y delamanid; 2) si la prevalencia de resistencia a ese medicamento era $\geq 10\%$ en la misma población (del mismo país o del mismo centro de estudio dentro de un país, o en general en todos los centros si no se disponía de datos locales), entonces se utilizaron resultados de las PSD imputados cuando no se disponía de los resultados de las PSD para determinar la efectividad. Si el resultado de las PSD imputado mostraba que existía sensibilidad al medicamento, entonces este se contaba como efectivo; si el resultado de las PSD mostraba resistencia, entonces el medicamento no se contaba como efectivo. Esto se aplicó a los siguientes fármacos: pirazinamida, etambutol, fármacos inyectables de segunda línea, fluoroquinolonas, ácido *p*-aminosalicílico, etionamida o protionamida. Al contar el número de medicamentos que probablemente eran efectivos (independientemente de cualquier resultado de las PSD que hubiera estado disponible), no se incluyeron los siguientes: isoniacida (incluida la isoniacida en dosis altas), rifampicina, rifabutina, tioacetazona, amoxicilina-clavulanato o antibióticos macrólidos.

Al revisar la evidencia y formular las recomendaciones, el grupo de elaboración de las directrices consideró la necesidad de que las directrices sirvieran también para subgrupos clave que no estaban adecuadamente representados en el metanálisis de datos de pacientes individuales del 2018, especialmente los pacientes pediátricos. Cuando no se disponía de datos sobre esta población, la evidencia obtenida en los adultos se extrapola a los pacientes pediátricos. Se utilizó la mejor evidencia disponible para formular recomendaciones relativas a un esquema que tenga altas tasas de curación sin recaída, reduzca la probabilidad de muerte y la aparición de resistencia adicional, y a la vez minimice los daños. El grupo de elaboración de las directrices tenía conocimiento del metanálisis de datos de pacientes individuales de pacientes pediátricos con TB-MDR sobre 975 casos de TB pulmonar o extrapulmonar clínicamente diagnosticados o bacteriológicamente confirmados que se utilizó para las recomendaciones de tratamiento del 2016 (44). Los niños con TB-XDR fueron excluidos de ese análisis ($n = 36$), debido a que sus esquemas de tratamiento no se consideraron comparables con los de otros pacientes con TB-MDR y a que

su número era demasiado bajo para analizarlos de forma independiente. No se incluyeron ensayos comparativos aleatorizados (o no se sabía que existieran) en el momento en que se recopiló este conjunto de datos; se consideró que la certeza general en las estimaciones del efecto basadas en esta evidencia era muy baja.

Observaciones

El grupo de elaboración de las directrices evaluó la contribución individual de los medicamentos utilizados en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR a los resultados de los pacientes, para lo cual utilizó principalmente las estimaciones del efecto a partir del metanálisis de datos de pacientes individuales del 2018 y del ensayo 213 (delamanid) en lo que respecta a la pregunta PICO 2 (TB-MDR/RR, 2018; véanse [los anexos 7 y 8, en línea](#), para consultar los respectivos resúmenes de la clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones [GRADE] para cada medicamento, así como el marco de la evidencia para la toma de decisiones). Después de una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios, se hicieron recomendaciones para cada medicamento y se clasificaron los medicamentos en tres grupos (véanse los cuadros 2.1-2.3).

Grupo A: Las fluoroquinolonas (levofloxacin y moxifloxacin), la bedaquilina y el linezolid se consideraron muy efectivos, y se hizo una recomendación firme para que fueran incluidos en todos los esquemas, salvo que estuvieran contraindicadas.

Grupo B: Respecto a la clofazimina y la cicloserina o la terizidona, se hizo una recomendación condicional como fármacos de segunda línea.

Grupo C: Incluye el resto de los medicamentos que se pueden utilizar cuando no se puede configurar un esquema con medicamentos de los grupos A y B. Los medicamentos del grupo C se clasifican según la evaluación relativa entre los riesgos y beneficios que generalmente se esperan de cada uno de ellos.

Otros medicamentos que no están incluidos en los grupos A-C son:

- la kanamicina y la capreomicina, que se asociaron a peores resultados cuando se utilizaron y, por lo tanto, ya no se recomienda su uso en esquemas de tratamiento de la TB-MDR;
- la gatifloxacin y la isoniacida en altas dosis, que se utilizaron en muy pocos pacientes, y la tioacetazona, que no se utilizó en absoluto. Actualmente no se dispone de preparados de gatifloxacin de calidad garantizada, tras su retirada del mercado debido a la inquietud respecto a las disglucemias. Es poco probable que la tioacetazona desempeñe un papel en los esquemas contemporáneos alargados; actualmente no está disponible en una formulación de calidad garantizada. La isoniacida en dosis altas puede ser importante en los pacientes con sensibilidad confirmada a la isoniacida (véase *Consideraciones relativas a algunos subgrupos*, más adelante en este capítulo);
- el ácido clavulánico debe incluirse en los esquemas de tratamiento de la TB-MDR/RR solo como fármaco acompañante de los fármacos carbapenémicos (imipenem-cilastatina y meropenem). Cuando se use de esta manera, debe administrarse con cada dosis del fármaco carbapenémico, y no hay que contarle como un medicamento adicional efectivo contra la tuberculosis.

No fue posible formular ninguna recomendación sobre la perclozona, el interferón γ o la sutezolida, debido a la ausencia de datos finales sobre el resultado del tratamiento obtenidos en estudios adecuados en pacientes.

En lo que respecta al uso de la bedaquilina en pacientes menores de 18 años, y considerando que los perfiles de la relación entre exposición y respuesta (eficacia) pueden extrapolarse de los adultos a los pacientes pediátricos, el grupo de elaboración de las directrices llegó a la conclusión de que las dosis evaluadas en niños y adolescentes en dos ensayos (ensayo de fase II TMC207-C211 y ensayo de fase I/II

IMPAACT P1108; véase el [anexo 9, en línea](#)) no parecen exponer a los pacientes de 6 a 17 años a un riesgo mayor de fracaso del tratamiento. El riesgo de toxicidad en niños de hasta 6 años incluidos en los ensayos —todos eran seropositivos (VIH+) y su exposición a otros medicamentos que prolongan el intervalo QT era escasa— no pareció ser superior al de los adultos. La variabilidad presente en esa muestra de tamaño limitado impidió hacer algún comentario sobre la relación entre exposición y respuesta (seguridad). El grupo de elaboración de las directrices también llegó a la conclusión de que las consideraciones respecto al balance riesgo-beneficio del uso de la bedaquilina en pacientes de 6 a 17 años son similares a las de los adultos, pero hizo hincapié en la necesidad de contar con más datos antes de plantear una actualización de esta recomendación hacia una recomendación firme.

Con respecto al uso de delamanid en menores de 6 años, el grupo de elaboración de las directrices decidió que, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en adultos y los datos farmacológicos y de seguridad examinados, las extrapolaciones relativas a la eficacia y la seguridad deberían restringirse a los niños de 3 a 5 años, pero no a los menores de 3 años (véase el [anexo 9, en línea](#)). Los perfiles de exposición en niños de 3 a 5 años fueron comparables a los de los adultos y no fueron superiores a los de los niños de 6 años en adelante, respecto a los cuales los anteriores grupos de elaboración de las directrices convocados por la OMS ya habían recomendado el uso del delamanid (4, 5). Considerando los datos de laboratorio y cardíacos proporcionados, no se observaron en los niños de 3 a 5 años señales de toxicidad distintas a las notificadas en los adultos. No obstante, el grupo de elaboración de las directrices tenía dudas sobre la viabilidad de administrar la dosis correcta a los niños de 3 a 5 años, pues la formulación especial que se utilizó en el ensayo (25 mg) no estaría disponible en un futuro previsible y solo se dispone del comprimido para adultos (50 mg), que no es bioequivalente y plantea dificultades para manipular su contenido sin alterar su efectividad.

Cuadro 2.1. Medicamentos recomendados para su uso en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR¹

Grupos y etapas	Medicamento	
Grupo A: Incluir los tres medicamentos	levofloxacina <i>O</i>	Lfx
	moxifloxacina	Mfx
	bedaquilina ^{2, 3}	Bdq
	linezolid ⁴	Lzd
Grupo B: Agregar uno o ambos medicamentos	clofazimina	Cfz
	cicloserina <i>O</i>	Cs
	terizidona	Trd
Grupo C: Agregar para completar el esquema y cuando no se puedan usar medicamentos de los grupos A y B	etambutol	E
	delamanid ^{3, 5}	Dlm
	pirazinamida ⁶	Z
	imipenem-cilastatina <i>O</i>	Ipm-Cln
	meropenem ⁷	Mpm
	amikacina (<i>O</i> estreptomina) ⁸	Am (S)
	etionamida <i>O</i>	Eto
	protonamida ⁹	Pto
ácido <i>p</i> -aminosalicílico ⁹	PAS	

1. El propósito de este cuadro es guiar el diseño de esquemas de tratamiento de la TB-MDR individualizados y alargados (la composición del esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR recomendado está ampliamente estandarizada; véase la sección 4). Los medicamentos del grupo C se clasifican por orden decreciente de preferencia habitual de uso, sujeto a otras consideraciones. El metanálisis del 2018 de datos de pacientes individuales en esquemas alargados no incluyó a pacientes tratados con tioacetazona e incluyó a un número de pacientes tratados con gatifloxacina y con isoniacida en dosis altas demasiado escaso para que el análisis fuera significativo. No fue posible formular ninguna recomendación sobre la perclozona, el interferón γ o la sutezolida debido a la ausencia de datos finales sobre el resultado del tratamiento obtenidos en estudios adecuados (véase el [anexo 9, en línea](#)).
2. La evidencia sobre la seguridad y la efectividad del uso de la bedaquilina en pacientes mayores de 6 meses y menores de 6 años fue insuficiente para la revisión. El uso de la bedaquilina más allá de estos límites debería seguir las prácticas óptimas en el uso del medicamento “en indicaciones no autorizadas” (48).
3. La evidencia sobre el uso concomitante de bedaquilina y delamanid fue insuficiente para la revisión.
4. Se demostró que la administración de linezolid durante al menos 6 meses aumenta la efectividad, aunque la toxicidad puede limitar el uso. El análisis indicaba que el uso de linezolid durante todo el curso del tratamiento optimizaría su efecto (alrededor del 70% de los pacientes tratados con linezolid que disponían de datos la recibieron durante más de 6 meses, y el 30% durante 18 meses o durante todo el curso del tratamiento). No se pudieron deducir factores predictivos del cese prematuro del tratamiento con linezolid a partir del subanálisis de los datos de pacientes individuales.
5. La evidencia sobre la seguridad y la efectividad del delamanid después de los 6 meses de administración y en pacientes menores de 3 años fue insuficiente para la revisión. El uso del delamanid más allá de estos límites debería seguir las prácticas óptimas de uso del medicamento en “indicaciones no autorizadas” (48).
6. La pirazinamida se cuenta como un fármaco efectivo únicamente cuando los resultados de las PSD confirman la sensibilidad.
7. Cada dosis de imipenem-cilastatina y de meropenem se administra con ácido clavulánico, que solo se encuentra en formulaciones en combinación con amoxicilina. La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico no se cuenta como un medicamento adicional efectivo contra la tuberculosis, y no debe usarse sin administrar imipenem-cilastatina o meropenem.
8. Únicamente se planteará el uso de la amikacina y la estreptomina si los resultados de las PSD confirman la sensibilidad y si se puede garantizar el seguimiento de la pérdida de audición mediante audiometría de gran calidad. Solo se considerará el uso de la estreptomina si no se puede utilizar la amikacina (datos sobre resistencia no disponibles o resistencia no documentada) y si los resultados de las PSD confirman la sensibilidad (la resistencia a la estreptomina no es detectable con LPA moleculares de segunda línea y es necesario utilizar una PSD fenotípica). Ya no se recomienda usar la kanamicina y la capreomicina en los esquemas de tratamiento de la TB-MDR.
9. Se demostró la efectividad de estos fármacos únicamente en esquemas sin bedaquilina, linezolid, clofazimina o delamanid y, por lo tanto, se proponen únicamente cuando no existan otras opciones para configurar un esquema.

Cuadro 2.2. Riesgo relativo de 1) fracaso del tratamiento o recaída y 2) muerte (en comparación con el éxito del tratamiento), metanálisis del 2018 de datos de pacientes individuales en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR y el ensayo 213 sobre el delamanid (población del análisis por intención de tratar)²¹

Medicamento		Fracaso del tratamiento o recaída en comparación con el éxito del tratamiento		Muerte en comparación con el éxito del tratamiento	
		Número de pacientes tratados	Razón de probabilidades ajustada (límites de confianza del 95%)	Número de pacientes tratados	Razón de probabilidades ajustada (límites de confianza del 95%)
A	Levofloxacina <i>O</i> moxifloxacina	3143	0,3 (0,1-0,5)	3551	0,2 (0,1-0,3)
	Bedaquilina	1391	0,3 (0,2-0,4)	1480	0,2 (0,2-0,3)
	Linezolid	1216	0,3 (0,2-0,5)	1286	0,3 (0,2-0,3)
B	Clofazimina	991	0,3 (0,2-0,5)	1096	0,4 (0,3-0,6)
	Cicloserina <i>O</i> terizidona	5483	0,6 (0,4-0,9)	6160	0,6 (0,5-0,8)
C	Etambutol	1163	0,4 (0,1-1,0)	1245	0,5 (0,1-1,7)
	Delamanid	289	1,1 (0,4-2,8)	290	1,2 (0,5-3,0)
	Pirazinamida	1248	2,7 (0,7-10,9)	1272	1,2 (0,1-15,7)
	Imipenem-cilastatina <i>O</i> meropenem	206	0,4 (0,2-0,7)	204	0,2 (0,1-0,5)
	Amikacina	635	0,3 (0,1-0,8)	727	0,7 (0,4-1,2)
	Estreptomina	226	0,5 (0,1-2,1)	238	0,1 (0,0-0,4)
	Etionamida <i>O</i> protionamida	2582	1,6 (0,5-5,5)	2750	2,0 (0,8-5,3)
	Ácido <i>p</i> -aminosalicílico	1564	3,1 (1,1-8,9)	1609	1,0 (0,6-1,6)
Otros medicamentos	Kanamicina	2946	1,9 (1,0-3,4)	3269	1,1 (0,5-2,1)
	Capreomicina	777	2,0 (1,1-3,5)	826	1,4 (0,7-2,8)
	Amoxicilina-ácido clavulánico	492	1,7 (1,0-3,0)	534	2,2 (1,3-3,6)

Nota: * Los valores son los cocientes de riesgos no ajustados, según la definición de los investigadores del ensayo 213 en el mes 24.

En lo que respecta a la pregunta PICO 3 (TB-MDR/RR, 2018), el análisis mostró que en los esquemas alargados contemporáneos de tratamiento de la TB-MDR, el riesgo de fracaso del tratamiento, recaída y muerte era comparable cuando el tratamiento comenzaba con 4, 5 o 6 medicamentos que probablemente eran efectivos. El análisis también mostró que los pacientes que tomaron 3 medicamentos en la fase de continuación —la situación que se esperaba al comenzar con 4 medicamentos y suspender el medicamento inyectable al final de la fase intensiva— no tuvieron peores resultados que los que tomaron 4 medicamentos en la fase de continuación.

La probabilidad de eventos adversos y de interacciones farmacológicas, así como el número diario de pastillas que debe tomar el paciente, aumentan con el número de medicamentos que componen el esquema de tratamiento, por lo que sería deseable dar a los pacientes el número mínimo de medicamentos necesarios para obtener niveles comparables de curación sin recaídas. Al decidir cuál era el número mínimo de fármacos que se debía recomendar, el grupo de elaboración de las directrices consideró también análisis que incluían fármacos inyectables en los esquemas de tratamiento, a la vez que era

²¹ Véanse también el texto y el cuadro 2.3, así como los [anexos 7 al 9, en línea](#), para obtener más información sobre el modo en que se realizaron las estimaciones y los factores adicionales que consideró el grupo de elaboración de las directrices al reclasificar los medicamentos para su uso en esquemas alargados de tratamiento de la TB MDR, tal como se muestra en el cuadro 2.1.

plenamente consciente de que previsiblemente los fármacos inyectables estarán en el futuro cada vez menos presentes en los esquemas alargados. Además, era importante prever situaciones en las que se suspendiera más de un medicamento después de los primeros meses de administración, ya fuera por su indicación de uso —la bedaquilina y el delamanid normalmente se interrumpen 6 meses después de iniciar su administración— o bien debido a la tolerabilidad (en particular en el caso de la linezolid; cuadro 2.3), lo que significa que durante la mayor parte del tiempo, el esquema contendría dos fármacos clave menos que al inicio. Sin embargo, en los datos de pacientes individuales del 2018 se incluyó la experiencia de más de 300 pacientes que fueron tratados con linezolid durante al menos 1 mes, en su mayoría con una dosis de 600 mg/día, que disponían de información sobre la duración de su uso. Alrededor del 30% solo recibieron linezolid durante 1-6 meses, pero más del 30% la recibieron durante más de 18 meses; estos pacientes tuvieron la menor frecuencia de fracaso del tratamiento, pérdida de contacto durante el seguimiento y muerte. Un gráfico de la duración del tratamiento con linezolid y del fracaso del tratamiento indica que la duración óptima de uso sería de unos 20 meses, lo que corresponde a la duración total habitual de un esquema de TB-MDR alargado (aunque en ese análisis no se tuvo en cuenta el sesgo de supervivencia, lo que significa que los pacientes que completan todo el tratamiento es más probable que tengan un resultado exitoso, dado que los fallecimientos y las pérdidas de contacto durante el seguimiento se producen antes). No se pudo observar un patrón claro del tipo de EA en función de la duración del uso, si bien se notificaron unos pocos casos de neuropatía óptica, que se asocia al uso a largo plazo de la linezolid (49), mientras que se notificó la aparición de toxicidad hemática independientemente de la duración del uso.

Cuadro 2.3. Eventos adversos graves (EAG) en pacientes que siguen esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR*

Medicamento	Riesgo absoluto de EAG	
	Mediana (%)	Intervalo de credibilidad del 95%
Bedaquilina	2,4	[0,7, 7,6]
Moxifloxacina	2,9	[1,4, 5,6]
<i>Amoxicilina-ácido clavulánico</i>	3,0	[1,5, 5,8]
Clofazimina	3,6	[1,3, 8,6]
Etambutol	4,0	[2,4, 6,8]
Levofloxacina	4,1	[1,9, 8,8]
Estreptomicina	4,5	[2,3, 8,8]
Cicloserina o terizidona	7,8	[5,8, 10,9]
<i>Capreomicina</i>	8,4	[5,7, 12,2]
Pirazinamida	8,8	[5,6, 13,2]
Etionamida o protionamida	9,5	[6,5, 14,5]
Amikacina	10,3	[6,6, 17,0]
<i>Kanamicina</i>	10,8	[7,2, 16,1]
Ácido <i>p</i> -aminosalicílico	14,3	[10,1, 20,7]
<i>Tioacetazona</i>	14,6	[4,9, 37,6]
Linezolid	17,2	[10,1, 27,0]

* A partir de un metanálisis “en red basado en el grupo” de un subconjunto de pacientes de los datos de pacientes individuales del 2016 respecto a los cuales se notificaron EA que motivaron la retirada permanente de un medicamento contra la tuberculosis (27 estudios) o que fueron clasificados como de grado 3-5 (3 estudios). No hubo registros suficientes sobre el delamanid, la combinación imipenem-cilastatina y el meropenem para hacer una estimación de los riesgos. Los fármacos que no están en los grupos A, B o C se destacan en cursiva.

En conclusión, el grupo de elaboración de las directrices recomendó que, cuando sea posible, los esquemas se compongan de los tres medicamentos del grupo A y al menos un medicamento del grupo B, de modo que el tratamiento comience con al menos cuatro medicamentos que probablemente sean efectivos y que al menos tres medicamentos se mantengan durante el resto del tratamiento después de suspender la bedaquilina. Si solo se pueden utilizar uno o dos medicamentos del grupo A, se incluyen ambos medicamentos del grupo B. Si el esquema no puede estar compuesto únicamente por medicamentos de los grupos A y B, se añaden medicamentos del grupo C para completarlo. En los pacientes en los que es más probable que se retiren antes del final del tratamiento dos medicamentos del grupo A (por ejemplo, en caso de enfermedades concomitantes preexistentes que exigen suspender antes tanto la bedaquilina como el linezolid debido a riesgos para la salud), puede ser aconsejable comenzar con cinco medicamentos efectivos en lugar de cuatro. Se espera que estas disposiciones se apliquen a la mayoría de los pacientes con TB-MDR, incluidos los que presentan resistencia adicional a las fluoroquinolonas u otros medicamentos.

Consideraciones relativas a algunos subgrupos

TB-MDR/RR sola o con resistencia adicional. Un esquema alargado tiene más probabilidades de ser efectivo si su composición está guiada por información fiable sobre la sensibilidad a los medicamentos. El diseño de esquemas alargados para pacientes con TB-MDR/RR y resistencia adicional (incluida la TB-XDR) sigue una lógica similar a la utilizada para otros pacientes con TB-MDR. Lo ideal sería que todos los pacientes con TB-MDR se sometieran, como mínimo, a pruebas para detectar la resistencia a las fluoroquinolonas antes de iniciar el tratamiento de la TB-MDR. Si se está considerando usar el esquema acortado o la amikacina en el esquema de tratamiento, entonces se deben realizar PSD rápidas de sensibilidad a fármacos inyectables de segunda línea. Otras pruebas para determinar la resistencia a fármacos, como la bedaquilina, el delamanid, el linezolid, la pirazinamida y los patrones de mutación frecuentemente asociados a la resistencia a la isoniacida y a la etionamida o la protionamida, pueden ser de ayuda a la hora de elegir el esquema (por ejemplo, excluyendo el esquema acortado) y la composición. En la actualidad, no existe ninguna prueba rápida aprobada para detectar la resistencia a la pirazinamida, y las PSD fenotípicas pueden requerir varias semanas para dar un resultado fiable, lo que implica que la decisión de incluir o sustituir la pirazinamida podría retrasar el inicio del tratamiento en varias semanas. En muchos entornos, las PSD para otros medicamentos que se usan frecuentemente en el tratamiento de la TB-MDR no suelen ser suficientemente fiables para guiar la composición de un esquema de tratamiento. Debido a esto, quizá sean necesarios otros elementos para determinar la probabilidad de efectividad (véase *Consideraciones relativas a la implementación*). Si aún no se ha hecho, el programa de TB debe crear rápidamente la capacidad de realizar PSD, y se debe hacer todo lo posible para garantizar el acceso a pruebas moleculares rápidas aprobadas. Hasta que se disponga de la capacidad para realizar PSD —para la bedaquilina, el linezolid y la clofazimina—, es posible que las decisiones respecto al tratamiento deban basarse en la probabilidad de resistencia a los medicamentos, tomando como base los antecedentes clínicos de cada paciente y los datos de vigilancia del país o de la región.

TB-RR. Un paciente —niño o adulto— que no presente resistencia a la isoniacida debe seguir tratamiento con un esquema para la TB-MDR recomendado, ya sea un esquema para la TB-MDR alargado al que se añada isoniacida, o bien un esquema acortado para la TB-MDR en los pacientes que cumplan los requisitos (véase también la sección 4). Aunque la isoniacida en dosis altas no está incluida en los grupos A-C, dado que es raro utilizarla en esquemas contemporáneos alargados para adultos con TB-MDR/RR, todavía puede utilizarse en pacientes con sensibilidad confirmada o en presencia de mutaciones que no suelen conferir una resistencia completa a la isoniacida. En la revisión de la evidencia de las directrices de la OMS del 2016 se demostró que la isoniacida en dosis altas es un componente importante de los esquemas pediátricos, y en base a esto se extrapoló su uso en adultos (44). En este análisis, la isoniacida

en dosis altas se asoció al éxito del tratamiento en los niños con TB-MDR confirmada (ORa: 5,9; LC del 95%: 1,7-20,5; $p = 0,007$).

Pacientes pediátricos. Los datos de pacientes individuales del 2018 sobre esquemas alargados correspondían en gran medida a pacientes adultos: solo 181 de los 13 104 (1,4%) casos eran menores de 15 años. No obstante, las recomendaciones de la OMS sobre esquemas de tratamiento de la TB-MDR alargados se aplican tanto a los niños como a los adultos. La mayoría de los medicamentos que se usan en esquemas alargados han formado parte de los esquemas para la TB-MDR durante muchos años, en combinaciones similares, tanto para los adultos como para los pacientes pediátricos. El grupo de elaboración de las directrices recomendó que se usaran la bedaquilina en menores de 6 años y el delamanid en menores de 3 años (véase en este capítulo el apartado *Observaciones*, más atrás). Se prevé que la reproducción de la exposición al delamanid lograda con el comprimido especial de 25 mg que se estudió en el ensayo en niños de 3-5 años será difícil, dado que esta formulación no es bioequivalente al comprimido de 50 mg de delamanid para adultos, el único preparado disponible en un futuro previsible (véanse en el *anexo 9* los documentos de referencia para la actualización de las directrices del 2018). También resulta preocupante que el comprimido para adultos pueda romperse si se intenta dividirlo, y el hecho de que su contenido es excesivamente amargo y de sabor desagradable. Además, la biodisponibilidad puede alterarse si se divide, tritura o disuelve el comprimido de 50 mg. El delamanid es sensible a la oxidación y al calor y, por lo tanto, conservar fragmentos de los comprimidos para usarlos en cualquier momento aparte del momento de la primera administración probablemente hará que se administre una cantidad del principio activo inferior a la prevista, y dará lugar a subproductos inespecíficos de la oxidación. Evitar un esquema que contenga inyectables es particularmente recomendable en los pacientes pediátricos, sobre todo en los niños muy pequeños y con una TB leve, determinada por la ausencia de desnutrición, formas graves de TB extrapulmonar, presencia de cavernas en la radiografía de tórax o infección por el VIH. La pérdida de audición puede tener una repercusión permanente en la adquisición del lenguaje y en la capacidad de aprender en la escuela; por lo tanto, si se recurre a la amikacina o a la estreptomycinina en los pacientes pediátricos, será crucial realizar regularmente una audiometría (la recomendación del 2018 es principalmente para los adultos).

TB extrapulmonar y meningitis tuberculosa. Las recomendaciones de la OMS sobre esquemas de tratamiento de la TB-MDR alargados se aplican también a los pacientes con enfermedad extrapulmonar. Quizá sea necesario realizar ajustes dependiendo de la zona específicamente afectada por la enfermedad. El tratamiento de la meningitis en la TB-MDR/RR se orienta mejor mediante PSD de la cepa infectante y conociendo las propiedades de los medicamentos contra la tuberculosis que atraviesan la barrera hematoencefálica. La levofloxacina y la moxifloxacina penetran bien en el sistema nervioso central (SNC) (50), al igual que la etionamida o la protionamida, la cicloserina o la terizidona, el linezolid, y el imipenem-cilastatina (51, 52). Las convulsiones pueden ser más frecuentes en los niños con meningitis tratada con imipenem-cilastatina (se prefiere el meropenem para casos de meningitis y en los pacientes pediátricos). La isoniacida y la pirazinamida en dosis altas también pueden alcanzar niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo y pueden ser útiles si las cepas son sensibles. El ácido *p*-aminosalicílico y el etambutol no penetran bien en el SNC y no deben considerarse fármacos efectivos para la meningitis tuberculosa en caso de TB-MDR. La amikacina y la estreptomycinina penetran en el SNC solo cuando hay inflamación meníngea. Existen pocos datos sobre la penetración en el SNC de la clofazimina, la bedaquilina o el delamanid.

Embarazo. La amikacina, la estreptomycinina, la protionamida y la etionamida suelen estar contraindicadas durante el embarazo. Tras los cambios realizados en la actualización de las directrices del 2018, se espera que estos fármacos se utilicen con menos frecuencia en futuros esquemas de tratamiento alargados. Los conocimientos sobre la seguridad de la bedaquilina y el delamanid durante el embarazo y la lactancia son escasos. Se recomienda que en tales casos se diseñe individualmente un esquema alargado que incluya

medicamentos con un perfil de seguridad mejor definido. Los resultados del tratamiento y del embarazo, así como la vigilancia posparto de las anomalías congénitas, deben documentarse, para que las recomendaciones futuras sobre el tratamiento de la TB-MDR durante el embarazo puedan fundamentarse en ellos.

Infección por el VIH. La composición del esquema de tratamiento para la TB-MDR no suele diferir sustancialmente en el caso de las personas con infección por el VIH. Algunas interacciones medicamentosas pueden evitarse con especial atención (es el caso de la bedaquilina y el efavirenz; véase también [35]). La tioacetazona, que ya no figura en la lista de medicamentos, no debe administrarse a personas con VIH o cuyo estado serológico se desconozca, dado el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica que supone para las personas con infección por el VIH. Se debe descartar de manera fiable la infección por el VIH en los raros casos en que la tioacetazona se considera parte del tratamiento.

Consideraciones relativas a la implementación

Las nuevas recomendaciones suponen un cambio importante con respecto a los enfoques anteriores para el tratamiento de la TB-MDR/RR. Se debe dar prioridad a los esquemas de tratamiento exclusivamente por vía oral, que deben convertirse en la opción preferida para la mayoría de los pacientes; los fármacos inyectables ya no se encuentran entre los medicamentos prioritarios que se deben considerar al diseñar esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR. La implementación del tratamiento de la TB-MDR a gran escala es factible en condiciones programáticas, como ha demostrado la expansión mundial del uso de esquemas estandarizados e individualizados de tratamiento de la TB-MDR en países de ingresos bajos, medianos y altos de todo el mundo, sobre todo en la última década (41). Aunque la revisión actual de las directrices introduce cambios importantes en el agrupamiento de los medicamentos y en la composición de los esquemas alargados para la TB-MDR, no se espera que plantee retos insuperables para la viabilidad de su implementación. Los cambios en los costos de los esquemas y la provisión de recursos suficientes para mejorar los requisitos de seguimiento pueden influir en la rapidez con la que se aplican las nuevas recomendaciones en los programas, pero no deberían obstaculizar el aumento del acceso al tratamiento que salva vidas a más pacientes que lo necesitan. Todos los fármacos cuyo uso se recomienda están disponibles a través del Servicio Farmacéutico Mundial, y la mayoría también pueden conseguirse de otras fuentes en formulaciones genéricas de calidad asegurada y asequibles. La bedaquilina ha estado disponible a través de un programa de donación durante los últimos años (hasta marzo del 2019) y se ha negociado con el fabricante una reducción del precio para entornos con recursos bajos. Con la excepción de los fármacos carbapenémicos y la bedaquilina en los pacientes pediátricos, la última Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2017) incluye todos los fármacos necesarios para esquemas de tratamiento alargados. En agosto del 2018, la OMS y otros asociados técnicos y de financiamiento principales crearon un “Grupo especial de trabajo para apoyar la transición de los países hacia nuevas recomendaciones para el tratamiento de la TB-MDR”, que comenzó creando un recurso de implementación en forma de respuestas a las preguntas más frecuentes (53). Este grupo especial está encabezando los esfuerzos para facilitar las reformas necesarias para que los países adopten y apliquen las nuevas orientaciones y recomendaciones, como el apoyo a la revisión de los planes de adquisiciones, y la capacitación y el desarrollo de la capacidad de médicos, enfermeros, trabajadores de laboratorio, farmacéuticos y otros trabajadores de salud.

En estas directrices se hace hincapié en las recomendaciones anteriores de realizar una PSD con la cepa causante de la TB-MDR/RR para los medicamentos que se prevé incluir en el esquema, de modo que se maximice su efectividad. El acceso a pruebas de diagnóstico rápido, que podrían identificar de forma fiable la resistencia a las fluoroquinolonas y a la amikacina, ayudaría a los médicos a decidir si el paciente cumple los requisitos para seguir el esquema acertado para la TB-MDR y qué fármacos cabe incluir en

un esquema alargado de tratamiento de la TB-MDR (con este fin, se puede utilizar el LPA GenoType MTBDR_{s/l}). Se puede usar la prueba GenoType MTBDR_{s/l} tanto en pacientes pediátricos como en adultos y como prueba directa e indirecta (para muestras extrapulmonares). Aunque las mutaciones que confieren resistencia a las fluoroquinolonas detectadas por el ensayo MTBDR_{s/l} se correlacionan estrechamente con la resistencia fenotípica al ofloxacino y la levofloxacina, la correlación con la moxifloxacina (y la gatifloxacina) es menos clara, y la inclusión de la moxifloxacina en un esquema de tratamiento de la TB-MDR se orienta mejor mediante los resultados de PSD fenotípicas. Es muy importante que las nuevas recomendaciones sobre el diseño de esquemas vayan acompañadas de esfuerzos continuos para aumentar el acceso a las PSD para medicamentos para los cuales existen métodos fiables, así como para el desarrollo y la implantación de PSD para los medicamentos más nuevos. Por otro lado, el tratamiento que puede salvar la vida del paciente no debe suspenderse hasta que se disponga de todos los resultados de las PSD, y quizá sea necesario iniciar un esquema de tratamiento que probablemente sea efectivo y ajustarlo posteriormente una vez que se disponga de los resultados de las PSD.

Una de las observaciones importantes en el metanálisis de datos de pacientes individuales del 2018 referente a esquemas alargados es que cuando un resultado de una PSD indica la resistencia a un fármaco, entonces es mejor sustituir ese fármaco. Esto se aplica también a los medicamentos respecto a los cuales se sabe que las PSD o el método de determinación de la sensibilidad utilizado no son fiables para la toma de decisiones clínicas. Aunque las PSD son importantes para orientar un tratamiento más efectivo, los resultados de dichas pruebas serían inciertos para una serie de componentes del esquema (por ejemplo, cicloserina, estreptomina, etambutol). La “probabilidad de efectividad” se evalúa generalmente en el contexto programático sobre la base de uno o varios de los siguientes elementos: 1) sensibilidad confirmada en el paciente en cuestión; 2) sensibilidad confirmada en el presunto caso fuente; 3) ninguna resistencia conocida a otro fármaco que tenga resistencia cruzada con el medicamento; 4) uso poco frecuente del medicamento en una zona (posiblemente avalado por los bajos niveles de resistencia obtenidos a partir de las actividades de vigilancia); y 5) ningún uso anterior del medicamento en un esquema con el que no se haya podido curar a ese mismo paciente. Cuando existe incertidumbre sobre la efectividad de un fármaco determinado, todavía es posible incluirlo en el esquema, pero hay que considerarlo supernumerario en relación con el número previsto de medicamentos necesarios y se aconseja utilizar el juicio clínico para decidir si el beneficio de su inclusión es superior a cualquier efecto adverso añadido, al aumento del número de comprimidos que debe tomar el paciente u otros inconvenientes. El diseño del esquema debe tener en cuenta los beneficios y daños relativos para el paciente en cuestión, incluidas las interacciones farmacológicas (por ejemplo, la preferencia por la levofloxacina en lugar de la moxifloxacina para limitar la probabilidad de prolongación añadida del intervalo QT).

Se espera que la mayoría de los pacientes puedan ser tratados con cuatro medicamentos efectivos al principio, suspendiendo uno de ellos —por lo general, la bedaquilina— en el sexto mes. Dado que es necesario que el esquema cuente con al menos tres medicamentos efectivos tras suspender la bedaquilina al cabo de 6 meses, si fuera necesario suspender la administración de otro medicamento debido a la toxicidad, entonces sería necesario sustituir dicho medicamento por otro.²² Se escogería el medicamento de reemplazo entre los del grupo B (a menos que tanto la clofazimina como la cicloserina [o la terizidona] ya estén incluidas) o los del grupo C. La elección del grupo C está determinada por el orden en que se clasifican los medicamentos y las circunstancias individuales del paciente y del entorno. Comenzar con cinco medicamentos en lugar de cuatro puede ser preferible en ciertas situaciones para evitar la necesidad de sustituir un medicamento después de que haya comenzado el tratamiento, a saber: 1) es probable que

²² Si bien la sustitución de un fármaco por otro debido a su toxicidad puede ser aceptable, esto no debe hacerse si hay signos de que el paciente no está respondiendo (por ejemplo, la persistencia de la positividad del cultivo o la obtención de un resultado positivo después de que el cultivo se hubiera vuelto negativo). La necesidad de sustituir dos o más fármacos debido a su toxicidad responde a la definición de fracaso del tratamiento (12).

se interrumpa la administración de dos de los cuatro medicamentos antes de que finalice el tratamiento (por ejemplo, la bedaquilina se interrumpe en el mes 6 y el linezolid se interrumpe prematuramente debido a la toxicidad); 2) no se dispone de pruebas fiables para determinar la sensibilidad a uno o varios de los medicamentos del esquema, pero se sabe que la resistencia de fondo al medicamento es elevada; 3) es improbable que los medicamentos que se incluyan en el esquema curen al paciente (por ejemplo, un total de solo dos de los medicamentos del grupo A y el grupo B se incluyen en el esquema de tratamiento).

El carácter condicional de la recomendación del uso del esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR puede requerir que el paciente y el prestador de atención de salud decidan si se adopta un tratamiento alargado en el caso de los pacientes en los que, de otro modo, estaría indicado el esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR dadas sus circunstancias individuales. Entre ellas se encuentran la incertidumbre sobre los resultados de las PSD o la falta de acceso a LPA de segunda línea; la falta de acceso a la audiometría; la falta de disponibilidad de clofazimina u otro medicamento; la preferencia por un esquema de ahorro de inyectables o si el estado del paciente requiere que se inicie de inmediato el tratamiento, antes de que se puedan llevar a cabo todas las pruebas iniciales. Si no se puede utilizar el esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR, se deben evaluar de nuevo las necesidades del paciente con vistas a iniciar un esquema alargado de tratamiento de la TB-MDR. Por lo general, un paciente que haya comenzado con el esquema acortado para la TB-MDR puede pasar más tarde a un esquema alargado si fuera necesario. Sin embargo, los pacientes que reciben un esquema alargado durante al menos 4 semanas normalmente ya no pueden pasar al esquema acortado.

En esta actualización de las directrices se han examinado simultáneamente los esquemas posológicos basados en el peso correspondientes a los medicamentos utilizados en los esquemas para la TB-MDR, tanto para pacientes pediátricos como para adultos (*véase* el anexo 2). La actualización de las dosis se ha beneficiado de la experiencia tanto de los miembros del grupo de elaboración de las directrices como de un proceso de consulta muy amplio con otros especialistas en diferentes campos. Se basó en los últimos conocimientos disponibles para el uso óptimo de los medicamentos en cuestión (54). Se recomienda la adhesión a los esquemas en la medida de lo posible. La manipulación de los comprimidos (división, trituración o disolución en agua) más allá de sus indicaciones debe reducirse al mínimo posible, ya que esto interferirá en su biodisponibilidad.²³

Seguimiento y evaluación

Se debe hacer el seguimiento de los pacientes que siguen esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en lo que respecta a la respuesta al tratamiento y la seguridad, mediante el uso de un calendario razonable de realización de pruebas clínicas y de laboratorio pertinentes (7, 11). El marco de la OMS para la farmacovigilancia activa de la toxicidad de los medicamentos contra la tuberculosis debe aplicarse a los pacientes con cualquier tipo de esquema de TB-MDR para garantizar una acción adecuada y un nivel aceptable de seguimiento y respuesta rápida a los EA, junto con el seguimiento de los resultados del tratamiento. La electrocardiografía puede estar indicada, ya que en el futuro puede haber más esquemas que tengan dos o tres fármacos que previsiblemente prolonguen el intervalo QT si se administran de forma simultánea. La audiometría y las pruebas bioquímicas específicas también deben estar disponibles siempre que se incluyan ciertos fármacos en los esquemas. El tratamiento durante el embarazo junto con la vigilancia posparto de las anomalías congénitas ayudará a fundamentar las recomendaciones futuras sobre el tratamiento de la TB-MDR durante el embarazo.

²³ Esto es particularmente problemático en el caso del comprimido de delamanid, cuyo contenido es muy desagradable al paladar (*véanse* los resúmenes de datos inéditos para la actualización de las directrices del 2018 en el [anexo 9, en línea](#)).

En la actualización de las directrices del 2018 se hace una recomendación particular sobre el uso del cultivo y la microscopía para hacer el seguimiento de la respuesta bacteriológica durante el tratamiento (véase la sección 5 relativa a la pregunta PICO 7 sobre la TB-MDR/RR, 2018). En la última década se han estandarizado los marcos para la vigilancia del estado bacteriológico, la resistencia a los medicamentos y los resultados (12, 13). La introducción en los programas de TB del seguimiento sistemático de los EA durante el tratamiento y después de su conclusión es relativamente reciente, y la experiencia en su aplicación sigue aumentando en muchos países. Su razón de ser está definida en gran medida por el uso frecuente de medicamentos nuevos y reposicionados en los esquemas de tratamiento de la TB-MDR en todo el mundo, a veces en combinaciones respecto a las cuales hay muy poca experiencia de uso. Muy pocos programas están recopilando datos sobre EA sistemática y uniformemente, de manera que puedan utilizarse de forma fiable para comparar los efectos entre esquemas y entre países. En cambio, en los documentos normativos de la OMS se dispone desde hace muchos años de enfoques normalizados para la vigilancia de la resistencia a los medicamentos mediante el seguimiento continuo de las PSD diagnósticas (incluido el uso de la secuenciación [55]) y para la asignación de los resultados del tratamiento en cohortes anuales de pacientes (56). La promoción continua de un mayor acceso a las PSD de medicamentos para los cuales existen métodos fiables, así como el desarrollo de otros métodos, como la secuenciación, para medicamentos más nuevos, será un complemento importante de las recomendaciones de tratamiento de estas directrices.

Apoyo al paciente

El grupo de elaboración de las directrices hace hincapié en la importancia de apoyar al paciente para que finalice el tratamiento según lo prescrito. El gran nivel de éxito alcanzado en ambos grupos del ensayo de fase III del delamanid (véase el resumen de los cuadros de evidencia de la actualización del 2018 en el [anexo 7, en línea](#)) apunta a la importancia crucial de lograr la adhesión a la medicación y la retención en el proceso asistencial para reducir al mínimo los fracasos del tratamiento y las muertes. Antes de comenzar el tratamiento de la TB-MDR, todos los pacientes deben recibir el asesoramiento adecuado y estar facultados para participar en las decisiones que se tomen acerca de su atención. El material de información al paciente debe reflejar los nuevos cambios, de modo que los pacientes conozcan las opciones de tratamiento, así como los riesgos y los posibles beneficios de cada una. El apoyo social para permitir la adhesión al tratamiento es muy importante para garantizar un enfoque de atención centrada en el paciente. La implementación de la farmacovigilancia activa de los medicamentos contra la tuberculosis siempre que se administre cualquier tratamiento para la TB-MDR es la conducta de referencia que se recomienda para mejorar el manejo temprano de los daños relacionados con los medicamentos y para contribuir al conocimiento mundial sobre la seguridad farmacológica. También se debe velar por que el uso de esquemas que incurran en costos adicionales para el paciente y los servicios (por ejemplo, medicamentos más caros o servicios especializados) no altere la equidad en materia de salud favoreciendo a personas y establecimientos que cuenten con mejores recursos a expensas de entornos y grupos más marginados. Los sistemas de salud deben esforzarse por garantizar el acceso al tratamiento en función de las necesidades e independientemente de los niveles de ingresos.

Sección 3. Duración de los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR

Recomendaciones

- 3.1 En pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados, se sugiere para la mayoría de los pacientes una duración total del tratamiento de 18 a 20 meses; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).
- 3.2 En pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados, se sugiere para la mayoría de los pacientes una duración total del tratamiento de 15 a 17 meses después de la conversión del cultivo; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).
- 3.3 En pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados con amikacina o estreptomicina, se sugiere para la mayoría de los pacientes una fase intensiva de 6 o 7 meses; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto).

Justificación y evidencia

Esta sección se refiere a esquemas de tratamiento de la TB-MDR que son de mayor duración que el esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR de 9 a 12 meses descrito en la sección 4. Las recomendaciones de esta sección abordan tres preguntas PICO (véase el anexo 1):

- *Pregunta PICO 5 (TB-MDR/RR, 2018)*. En los pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados configurados según las directrices de la OMS, ¿los resultados mejoran de forma segura con una duración total inferior o superior a 20 meses?
- *Pregunta PICO 6 (TB-MDR/RR, 2018)*. En los pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados configurados según las directrices de la OMS, ¿cuál es la duración mínima del tratamiento después de la conversión del cultivo con mayor probabilidad de mejorar los resultados?
- *Pregunta PICO 4 (TB-MDR/RR, 2018)*. En los pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados configurados según las directrices de la OMS, ¿los resultados mejoran de forma segura con una fase intensiva con una duración inferior o superior a 8 meses?

Estas recomendaciones actualizan las formuladas en las directrices de la OMS del 2011 (2) (véase una explicación de la fase intensiva en el apartado *Definiciones principales*). En el 2011, se recomendó una fase intensiva de 8 meses para la mayoría de los pacientes con TB-MDR y una duración total del tratamiento de 20 meses en los pacientes que no habían sido tratados previamente, de carácter condicional y modificable según la respuesta del paciente al tratamiento.

Se analizaron subconjuntos del metanálisis de datos de pacientes individuales principal del 2018 con 13 104 pacientes en total, procedentes de 53 estudios realizados en 40 países, para determinar el riesgo de fracaso del tratamiento y de recaída en comparación con el éxito asociado a diferentes duraciones del tratamiento en estas tres recomendaciones (véanse en [los anexos 7 y 8, en línea](#), los cuadros del método GRADE y en [el anexo 9, en línea](#), el plan de análisis). Los pacientes sometidos a seguimiento de las recaídas y el número de pacientes en los que se notificó una recaída fueron relativamente pequeños. Los tres subconjuntos de datos de pacientes individuales fueron los siguientes:

La evidencia para fundamentar la *pregunta PICO 5 (TB-MDR/RR, 2018)* se obtuvo a partir de un subconjunto de 6356 pacientes de 51 estudios observacionales para el análisis principal. De estos

6356 pacientes, 5352 fueron tratados según un esquema individualizado para la TB-MDR y 1004 fueron tratados con un esquema estandarizado para la TB-MDR. De los 13 104 registros de los datos de pacientes individuales principales, 6748 registros se excluyeron por los siguientes motivos: pérdida de contacto durante el seguimiento: $n = 2261$; muerte: $n = 2043$; duración del tratamiento no disponible: $n = 230$; número de fármacos efectivos inferior a cinco o menos de cuatro más pirazinamida: $n = 2072$; duración del tratamiento inferior a 6 meses: $n = 52$; duración del tratamiento ≥ 36 meses: $n = 90$).

El análisis para abordar la *pregunta PICO 6 (TB-MDR/RR, 2018)* se realizó a partir de un subconjunto de 4175 pacientes de 39 estudios observacionales. Los 4175 pacientes, salvo 3, seguían esquemas individualizados. Las razones para la exclusión de 8929 registros del conjunto de datos principal fueron las siguientes: pérdida de contacto durante el seguimiento: $n = 2261$; muerte: $n = 2043$; duración del tratamiento no notificada: $n = 230$; información sobre el cultivo no notificada: $n = 1945$; cultivo inicial negativo: $n = 754$; paciente sin conversión del cultivo en ningún momento: $n = 426$; número de fármacos efectivos inferior a 5 o inferior a 4 más pirazinamida: $n = 1215$; duración del tratamiento inferior a 6 meses: $n = 4$; duración del tratamiento ≥ 36 meses: $n = 49$; conversión del cultivo después del tratamiento: $n = 2$.

En el análisis para la *pregunta PICO 4 (TB-MDR/RR, 2018)* se examinaron diferentes duraciones de la fase intensiva. Para el análisis principal se utilizó un subconjunto de registros de 3750 pacientes de 42 estudios observacionales, de los cuales 2720 fueron tratados con un esquema individualizado para la TB-MDR y 1030 fueron tratados con esquemas estandarizados para la TB-MDR. De los 13 104 registros de los datos de pacientes individuales principales, 9354 registros fueron excluidos por los siguientes motivos: pérdida de contacto durante el seguimiento: $n = 2261$; muerte: $n = 2043$; ausencia de tratamiento con fármacos inyectables: $n = 1094$; ausencia de información sobre la duración del tratamiento inyectable: $n = 2341$; número de medicamentos probablemente efectivos inferior a 5 o a 4 más pirazinamida: $n = 1450$; duración del tratamiento inyectable superior a 20 meses: $n = 165$.

Consideraciones relativas a algunos subgrupos

TB-MDR/RR sola o con resistencia adicional. El análisis de las tres preguntas PICO de esta sección no mostró diferencias generales en el fracaso del tratamiento o la recaída cuando se compararon pacientes con TB-MDR con o sin resistencia adicional a medicamentos de segunda línea, incluida la TB-XDR. En los pacientes con resistencia a la amikacina y a la estreptomycin, no se aplica la recomendación 3.3. La duración del tratamiento puede ser superior a 20 meses en total en los casos de TB-MDR/RR con resistencia adicional, dependiendo de la respuesta clínica al tratamiento.

Pacientes que siguen esquemas que no contienen amikacina o estreptomycin. En los pacientes que siguen esquemas que no contienen fármacos inyectables en la fase intensiva, la recomendación 3.3 no se aplica y la duración del tratamiento está determinada por las recomendaciones sobre la duración total y sobre el tiempo transcurrido tras la conversión del cultivo (es decir, las recomendaciones 3.1 y 3.2). Se espera que esto se aplique en el futuro a una proporción cada vez mayor de pacientes que sean tratados con esquemas exclusivamente orales. Si la bedaquilina u otros fármacos (por ejemplo, linezolid o delamanid) se administran solo para la parte inicial de un esquema, este período no equivale a una “fase intensiva” a menos que se utilice simultáneamente un fármaco inyectable, según la premisa del metanálisis en que se fundamentó la recomendación 3.3.

Personas con TB extendida. La duración del tratamiento después de la conversión del cultivo puede modificarse en función de la respuesta del paciente al tratamiento (por ejemplo, conversión del cultivo antes de que se cumplan 2 meses de tratamiento) y otros factores de riesgo de fracaso del tratamiento o de recaída. Esto se debe considerar en los pacientes con tuberculosis extendida.

Pacientes pediátricos. Estas recomendaciones se aplican también a los pacientes pediátricos. En esta población, solo se recurrirá a la amikacina o la estreptomina cuando no sean posibles otras opciones, cuando las pruebas confirmen la sensibilidad a estos fármacos y cuando exista la posibilidad de hacer el seguimiento de la ototoxicidad y la nefrotoxicidad. Dado que muchos pacientes pediátricos solo pueden ser diagnosticados clínicamente o tienen una enfermedad extrapulmonar, se espera que la duración del tratamiento se guíe en gran medida por la recomendación 3.1, dependiendo de la respuesta al tratamiento. En el caso de los pacientes pediátricos sin enfermedad grave, se puede plantear la posibilidad de acortar la duración total del tratamiento a menos de 18 meses (véase el apartado *Definiciones principales* en la página 6).

Embarazadas. Los fármacos inyectables, debido a su capacidad teratógena, suelen estar contraindicados en el embarazo y, por lo tanto, la recomendación 3.3 tendrá muy poca trascendencia en este subgrupo.

TB extrapulmonar y TB con cultivo negativo. La TB-MDR/RR extrapulmonar generalmente puede tratarse con la misma combinación de medicamentos y duración de uso que la TB pulmonar (véase también la sección 2 en lo que respecta a los medicamentos específicos para la TB cerebral). En las personas con cultivo negativo pueden ser adecuadas otras duraciones del tratamiento, y no se aplica la recomendación 3.2. En tales casos, se aconseja una duración total del tratamiento de 18-20 meses y la respuesta debe someterse a seguimiento mediante la determinación de parámetros clínicos distintos del estudio bacteriológico de las muestras. Un resultado negativo del cultivo puede reflejar el desempeño deficiente del laboratorio en lugar de una auténtica negatividad del esputo, lo que pone de relieve la importancia de la garantía de calidad en el laboratorio.

Consideraciones relativas a la implementación

En los pacientes que toman amikacina o estreptomina y que tienen resultados positivos en el cultivo al inicio del tratamiento, se aplican las tres recomendaciones. Para los pacientes que siguen un esquema de TB-MDR completamente oral, la duración del tratamiento viene determinada por las recomendaciones sobre la duración total y el período transcurrido desde la conversión del cultivo (recomendaciones 3.1 y 3.2, respectivamente). En los pacientes con TB bacteriológicamente negativa o en la mayoría de las formas de enfermedad extrapulmonar, la recomendación 3.1 sobre la duración total es la única aplicable.

Los programas nacionales contra la TB pueden encontrar más práctico y sencillo aplicar una duración de la fase intensiva (por ejemplo, 6 meses), una duración total (por ejemplo, 20 meses) o un período transcurrido desde la conversión (por ejemplo, 16 meses) fijos para facilitar la implementación en todos sus centros. El médico puede considerar necesario prolongar la fase intensiva si hay motivos para ello (por ejemplo, en caso de positividad prolongada del esputo), dentro de los términos de una recomendación condicional. En caso de aparición de toxicidad asociada al fármaco inyectable, es necesario cambiar el esquema, y la fase de continuación debe iniciarse con el tratamiento revisado. Los esquemas que difieren sustancialmente de la composición y la duración recomendadas pueden explorarse en condiciones de investigación operativa (por ejemplo, un esquema de 9 meses compuesto por todos los fármacos de los grupos A y del grupo B; véase también la sección 4).

La duración de 6 meses de uso de la bedaquilina y el delamanid que generalmente se recomienda en estas directrices refleja cómo se han utilizado estos medicamentos en la mayoría de los datos de pacientes revisados, lo que está en consonancia con las recomendaciones de prescripción que los fabricantes de dichos medicamentos presentaron a las autoridades de registro sanitario (por ejemplo, [57-59]). El programa debe decidir caso por caso el uso durante un período superior, que representa un “uso fuera de indicación” (48). Es importante tener en cuenta que, a diferencia de la bedaquilina y el delamanid, varios

de los otros medicamentos incluidos en los esquemas de tratamiento de la TB-MDR (por ejemplo, fluoroquinolonas, clofazimina) se utilizan más allá de su indicación principal, y la duración recomendada de uso en los esquemas de TB-MDR es a menudo mucho mayor que la propuesta para su propósito original. Quizá sea necesario usar otros medicamentos durante períodos más breves debido a la toxicidad asociada a su administración prolongada (sobre todo en el caso del linezolid).

Algunos países tienen dificultades con la implementación y la garantía de calidad del cultivo de esputo, lo que repercute en esta recomendación, ya que depende del acceso al cultivo. El rendimiento de la baciloscopia y del cultivo también depende de la calidad del esputo producido, por lo que se debe tener cuidado para obtener las muestras adecuadas y transportarlas al laboratorio de acuerdo con los procedimientos de referencia, para así mantener la viabilidad de los bacilos y obtener un resultado del cultivo que sea válido.

Prevenir la interrupción del tratamiento es importante para aumentar la probabilidad de éxito del tratamiento. Las medidas para apoyar la adhesión de los pacientes al tratamiento, ya sea facilitando las visitas de los pacientes a los centros de atención de salud o las visitas domiciliarias del personal de atención de salud o utilizando tecnologías digitales para la comunicación diaria, pueden ser importantes para aumentar la retención (29). Los pacientes que reciben tratamiento con fármacos inyectables requieren la intervención de un profesional de atención de salud calificado todos los días, o incluso la hospitalización durante los primeros meses, para administrar las inyecciones intramusculares.

Seguimiento y evaluación

Se debe hacer el seguimiento de los pacientes que utilizan esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR para vigilar la respuesta al tratamiento o el fracaso y la toxicidad del tratamiento, usando calendarios razonables de realización de las pruebas clínicas y de laboratorio pertinentes (7, 11). El seguimiento de la respuesta al tratamiento y su toxicidad se lleva a cabo realizando con regularidad el registro de los antecedentes, exploraciones físicas, radiografías de tórax, pruebas especiales, como la audiometría, la determinación de la agudeza visual, pruebas electrocardiográficas y el control de laboratorio. El uso de la baciloscopia o del cultivo para valorar la conversión bacteriológica es un medio importante para evaluar la respuesta; habitualmente se espera la negativización bacteriológica del esputo en la mayoría de los pacientes durante los primeros meses de tratamiento. La persistencia de la positividad del cultivo más allá de ese punto, o cerca del final previsto de la fase intensiva cuando se utilizan fármacos inyectables, es un detonante para una revisión del esquema y del desempeño de las PSD.

Los marcos para la vigilancia del estado bacteriológico, la farmacorresistencia y la asignación de resultados se han estandarizado bastante en los últimos años (12). Por el contrario, en la mayoría de los programas de TB es necesario reforzar el seguimiento sistemático de los EA durante y después del tratamiento, dada la relativa novedad de la farmacovigilancia activa dentro de los programas nacionales de TB. En el caso de esta recomendación, es importante vigilar la pérdida de audición y la función renal, sobre todo cuando se usan aminoglucósidos. La justificación de la farmacovigilancia activa de los medicamentos contra la tuberculosis se apoya en gran medida en el uso cada vez mayor, a escala mundial, de combinaciones de medicamentos nuevos y reposicionados en los esquemas de tratamiento de la TB-MDR. La toxicidad de ciertos fármacos puede aumentar con la duración de su administración (como el daño nervioso que se observa con el linezolid) y puede limitar su uso continuado en un paciente y, a veces, motivar la suspensión completa del tratamiento. Se recomienda encarecidamente la recopilación prospectiva de datos exactos sobre variables clave en el nivel de los casos, empleando para ello un registro electrónico, por el interés de cada paciente y para que sirva de base para las revisiones de políticas en el nivel local y mundial (60).

Sección 4. Uso del esquema acortado estandarizado para el tratamiento de la TB-MDR

Recomendación

4.1 En pacientes con TB-MDR/RR que no han sido tratados previamente durante más de 1 mes con fármacos de segunda línea utilizados en el esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR o en los que se ha descartado la resistencia a las fluoroquinolonas y a los fármacos inyectables de segunda línea, se puede utilizar un esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR de 9 a 12 meses, en lugar de los esquemas alargados (recomendación condicional, certeza baja en las estimaciones del efecto).

Justificación y evidencia

La recomendación de esta sección aborda una pregunta PICO (véase el anexo 1), la *pregunta PICO 1 (TB-MDR/RR, 2018)*. En los pacientes con TB-MDR/RR, ¿es más o menos probable que un esquema de tratamiento acortado (de 9 a 12 meses) mejore de manera segura los resultados en comparación con esquemas alargados configurados según las directrices de la OMS?²⁴

El interés por reducir la duración del tratamiento de la TB-MDR ha motivado en los últimos años una serie de iniciativas para tratar a los pacientes con esquemas acortados en condiciones programáticas y de ensayos (61-66). Cuando se utilizan en pacientes con TB-MDR cuidadosamente seleccionados que no han estado expuestos previamente o que tienen cepas resistentes a medicamentos de segunda línea, se ha señalado que estos esquemas logran una curación sin recaídas en más del 85% de los casos, incluso en condiciones programáticas. En el 2016, basándose en datos de estudios observacionales de los esquemas de tratamiento acortados en diferentes países asiáticos y africanos, la OMS recomendó un esquema estandarizado de tratamiento de la TB-MDR acortado, basado en los que se están estudiando en los pacientes que reúnen los requisitos (6). En ese momento, el grupo de elaboración de las directrices que evaluó la evidencia y formuló la recomendación utilizando el método GRADE propuso una recomendación condicional basada en una certeza muy baja en las estimaciones del efecto. A finales del 2017, 62 países informaron de que habían introducido el esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR, y se informó de que, solo ese año, unos 10 000 pacientes habían comenzado a seguir esquemas acortados (41).

En octubre del 2017, los investigadores principales del ensayo STREAM presentaron los resultados preliminares del estudio durante la 48.^a Conferencia Mundial de la Unión sobre Salud Pulmonar (62). La etapa 1 del ensayo STREAM fue un ensayo clínico aleatorizado de fase III, multicéntrico, internacional, con grupos paralelos, sin enmascaramiento, comparativo, de un esquema de tratamiento alargado que se diseñó, según las recomendaciones de la OMS del 2011, usando un diseño de ausencia de inferioridad.²⁵ En el ensayo se incluyó a pacientes entre julio del 2012 y junio del 2015 en Etiopía, Mongolia, Sudáfrica y Vietnam (población del análisis por intención de tratar (IDT): $n = 424$ [$n = 282$ en el grupo de tratamiento; $n = 142$ en el grupo de referencia]; población IDT modificada (IDTm): $n = 369$ [$n = 245$ en el grupo de tratamiento; $n = 124$ en el grupo de referencia]). Los participantes, los cuidadores y los gestores de datos tenían conocimiento de la asignación de tratamiento. Se llevaron a cabo bajo enmascaramiento todas las evaluaciones realizadas en laboratorios locales y de referencia, incluidas las pruebas microbiológicas, que estaban involucradas en la asignación de los resultados de los pacientes.

²⁴ Las características de los esquemas anteriores (“convencionales”) de tratamiento alargados se describen en las directrices de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente del 2011 y el 2016 (2, 6).

²⁵ En otros apartados de este documento, estas directrices se refieren a esquemas de 9 a 12 meses, dado que algunos pacientes necesitaron algo más de 11 meses para finalizar un esquema acortado, debido a interrupciones breves.

La audiometría solo estaba disponible en un centro. Cuando se presentaron los datos preliminares, los resultados dieron lugar a un debate público y a consultas sobre las implicaciones para el uso continuado del esquema en condiciones programáticas, sobre todo en las personas con infección por el VIH, en las que hubo un mayor número de fallecimientos en el grupo de tratamiento que en el grupo de referencia. Teniendo en cuenta los resultados preliminares, la OMS emitió una declaración de posición en la que recomendaba que se siguiera utilizando el esquema acertado de tratamiento de la TB-MDR hasta que concluyera, más tarde a lo largo de ese año, una actualización completa de las directrices sobre el tratamiento de la TB-MDR (67). Los resultados finales del ensayo STREAM eran muy esperados porque proporcionaban información adicional sobre la eficacia y la seguridad del esquema acertado y se esperaba que los datos mejoraran la certeza de las estimaciones (es decir, la calidad de la evidencia). En julio del 2018, los resultados finales del ensayo STREAM se pusieron a disposición de la OMS. En los análisis de estos datos, la observación principal era que tanto con el esquema de tratamiento acertado como con el esquema de referencia se obtenía un alto nivel de éxito, incluso aunque los desenlaces favorables fueran ligeramente superiores con el esquema de referencia (78,8% frente a 79,8% en la población de IDTm). El límite superior del intervalo de confianza no alcanzó el 10% tras el ajuste, mostrando así la ausencia de inferioridad del esquema acertado tal como se define en el protocolo del ensayo (véanse también los cuadros GRADE en el [anexo 7, en línea](#), que se han actualizado con los resultados finales del ensayo).

En una petición pública de datos hecha por la OMS en febrero del 2018, se invitaba a las autoridades nacionales y a los organismos técnicos a presentar los datos de pacientes individuales correspondientes a cohortes que recibieron esquemas de tratamiento de la TB-MDR acertados y alargados, para que fundamentaran la actualización de las directrices del 2018 (46). Como resultado de este llamamiento, se recopilaron datos de pacientes individuales agrupados de personas con TB-MDR/RR que siguieron esquemas acertados estandarizados entre el 2005 y el 2017 en estudios observacionales o en condiciones programáticas en 15 países (Bangladesh, Benín, Burkina Faso, Burundi, Camerún, Côte d'Ivoire, República Centroafricana, República Democrática del Congo, Eswatini, Kirguistán, Níger, Rwanda, Tayikistán, Sudáfrica y Uzbekistán). En el análisis principal se incluyó un máximo de 2625 registros de los estudios del esquema acertado y 2717 registros de 39 estudios de pacientes sobre los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR procedentes de datos de pacientes individuales distintos usados para responder las preguntas PICO 2-7 (se proporciona una descripción de estos datos de pacientes individuales en los respectivos marcos de toma de decisiones basada en la evidencia, en el [anexo 8, en línea](#)). En este análisis general, la ORa fue de 2,0 en lo que respecta al fracaso del tratamiento o la recaída con el esquema acertado en comparación con el esquema alargado, y la ORa de fallecimiento fue de 1,2. Estos efectos se reprodujeron en gran medida en todos los análisis principales de subgrupos que se llevaron a cabo: cuando el esquema alargado incluyó la bedaquilina, el linezolid o el delamanid (OR de fracaso/recaída: 9,1; OR de muerte: 1,4); en pacientes con infección por el VIH (2,1; 1,0); en pacientes con TB resistente a la pirazinamida y sensible a las fluoroquinolonas (10,7; 0,3); en pacientes con TB resistente a la etionamida y sensible a las fluoroquinolonas (3,9; 1,5); en pacientes con TB extendida (1,2; 1,0). La adhesión fue mejor con el esquema acertado que con el esquema alargado (diferencia estadísticamente significativa) en todos los subgrupos, probablemente como consecuencia directa de su menor duración. La comparación directa del esquema acertado con un esquema alargado integrado únicamente por medicamentos orales sigue siendo limitada, ya que hasta ahora el esquema alargado compuesto principalmente por fármacos de los grupos A y B se habría reservado a los pacientes que no cumplían los criterios para seguir el esquema acertado. Mientras se elaboraba la actualización de las directrices del 2018, no se comunicaron a la OMS datos sobre variantes del esquema acertado en las que el fármaco inyectable fue sustituido por bedaquilina.

Consideraciones relativas a algunos subgrupos

Cuando la OMS publicó por primera vez en el 2016 sus recomendaciones sobre el esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR, estas iban acompañadas de criterios de inclusión (6). El tratamiento previo con medicamentos de segunda línea durante más de 1 mes, la resistencia a los medicamentos del esquema, la enfermedad extrapulmonar y el embarazo fueron criterios de exclusión. La recomendación se hizo a condición de que los pacientes se hubieran sometido antes de iniciar el tratamiento a pruebas de resistencia *in vitro* como mínimo a las fluoroquinolonas y al fármaco inyectable utilizado en el esquema. En algunos contextos, los pacientes sin confirmación de la sensibilidad por parte del laboratorio, pero con muy pocas probabilidades de presentar una infección por cepas resistentes teniendo en cuenta los datos clínicos o datos de vigilancia representativos recientes, también podían recibir el esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR.

En la evidencia examinada para las directrices del 2018, los resultados del tratamiento fueron peores en los pacientes con resistencia confirmada en el laboratorio a la pirazinamida y a la etionamida o la protionamida que en los pacientes sin resistencia adicional. Por lo tanto, la recomendación del 2018 refuerza la importancia de descartar la resistencia a las fluoroquinolonas y a los fármacos inyectables de segunda línea antes de considerar el esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR. Otras pruebas — como la prueba de sensibilidad a la pirazinamida y los estudios de genotipado de la resistencia a la isoniacida— también se consideran importantes y deben realizarse si es posible.

Las decisiones de iniciar el esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR en pacientes recién diagnosticados que no se encuentran en ninguna de las siguientes circunstancias se deben tomar de acuerdo con las preferencias del paciente y el juicio clínico (*véase también* la figura 4.1):

1. resistencia o sospecha de ineficacia de un medicamento en el esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR (excepto la resistencia a la isoniacida);
2. exposición a uno o varios medicamentos de segunda línea en el esquema durante >1 mes (a menos que se confirme la sensibilidad a estos medicamentos de segunda línea);
3. intolerancia a cualquier medicamento del esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR o riesgo de toxicidad por un medicamento presente en el esquema acortado (por ejemplo, interacciones medicamentosas);
4. embarazo;
5. TB diseminada, meníngea o del SNC;
6. cualquier enfermedad extrapulmonar en pacientes con infección por el VIH.

A continuación se ofrecen consideraciones para subgrupos específicos, basadas en la revisión de la evidencia actual realizada por el grupo de elaboración de las directrices.

Personas con infección por el VIH. Un tercio de los participantes en el ensayo STREAM eran seropositivos y no se restringió la participación en función de la cifra de linfocitos CD4. Diecinueve de las 24 muertes registradas entre los 151 participantes con infección por el VIH tuvieron lugar en dos centros de Sudáfrica. Sigue sin aclararse la razón de la mayor mortalidad observada en el grupo de tratamiento en las personas con infección por el VIH, pero puede ser una señal de trascendencia clínica. El grupo de expertos realizó una evaluación detallada de las causas de defunción de los 33 sujetos del estudio (9 de los cuales eran seronegativos) que murieron durante el tratamiento o el seguimiento; los resultados de dicha evaluación no aportaron indicaron que el esquema acortado se asociara a daños adicionales en las personas con infección por el VIH debido a la cantidad excesiva de pastillas que debían tomar, a la escasa adhesión al tratamiento o a interacciones farmacológicas con el TAR. En el metanálisis de datos de pacientes individuales del esquema acortado en las personas con infección por el VIH (90%

según TAR), la probabilidad de fracaso del tratamiento y de muerte fue similar a la de los pacientes seronegativos. El esquema acordado puede utilizarse en las personas con infección por el VIH junto con el inicio oportuno del TAR, según las directrices de la OMS, y un seguimiento cuidadoso de la efectividad del TAR y las reacciones adversas al mismo. Es posible que las personas con infección por el VIH que reciben el esquema acordado también necesiten medicación preventiva de las infecciones oportunistas, así como apoyo para la adhesión a la medicación, además de vigilancia y seguimiento estrechos como parte de la atención habitual de la infección por el VIH.

TB-RR sin TB-MDR. Solo el 5,8% de los participantes del ensayo STREAM en el grupo de tratamiento eran sensibles a la isoniacida. Todos los pacientes —pediátricos o adultos— con TB-RR en los que no se ha confirmado la resistencia a la isoniacida pueden ser tratados según el esquema acordado para la TB-MDR, siempre que cumplan el resto de los requisitos para recibir tratamiento.

Resistencia adicional a la isoniacida y la rifampicina. En el ensayo STREAM se demostró la efectividad del esquema en pacientes sin resistencia a las fluoroquinolonas y a los fármacos inyectables de segunda línea. Los datos del ensayo STREAM (aunque no son estadísticamente significativos y tienen límites de confianza amplios) mostraron un mayor riesgo relativo no ajustado de reversión del cultivo, recaída o falta de conversión del cultivo en los pacientes con resistencia a la pirazinamida y a la etionamida al inicio. El metanálisis de datos de pacientes individuales también mostró un mayor riesgo de fracaso del tratamiento y de recaída en los pacientes con infección por cepas resistentes a la pirazinamida y a la etionamida o la protionamida en comparación con los pacientes con infección por cepas sensibles a estos fármacos. El esquema de tratamiento acordado no se debe utilizar en los pacientes con infección por cepas que tienen resistencia confirmada en el laboratorio a los componentes del esquema acordado para la TB-MDR, o si existe una base sólida para creer que los componentes del esquema son ineficaces (por ejemplo, contacto con un paciente con resistencia documentada). A falta de resultados fiables de las pruebas de determinación de la sensibilidad a los componentes del esquema en un paciente concreto, los datos representativos sobre la prevalencia de fondo de la resistencia pueden ayudar a decidir si se puede utilizar o no el esquema acordado. También se recomienda utilizar esquemas alternativos en zonas con una alta prevalencia de resistencia a la pirazinamida o a la etionamida. Esta incertidumbre es una de las razones por las que la recomendación de un esquema acordado sigue siendo condicional. Los estudios examinados mostraron un mayor riesgo de interrupción del tratamiento con el esquema alargado que con el esquema acordado, lo que pone de relieve la importancia de apoyar a los pacientes para que lleven a cabo los esquemas alargados, tal como se recomienda, para que se beneficien de una mayor probabilidad de curación sin recaídas (véanse las secciones 2 y 3).

Pacientes pediátricos. Los pacientes pediátricos fueron excluidos del ensayo STREAM. Sin embargo, 78 pacientes de 18 años o menores fueron incluidos en el metanálisis de datos de pacientes individuales del 2018 correspondiente al esquema acordado. El efecto del esquema acordado sobre los resultados del tratamiento en niños y adolescentes ha sido difícil de determinar debido al pequeño número de cada resultado. Si bien no hay ninguna razón biológica plausible para creer que estos esquemas sean menos eficaces o se toleren peor en los pacientes pediátricos que en los adultos, se reconoce que sería útil disponer de datos adicionales sobre su uso en esta población. Evitar un esquema que contenga fármacos inyectables es especialmente deseable en los pacientes pediátricos, sobre todo en los niños muy pequeños, dada la repercusión negativa que la pérdida de audición puede tener en el desarrollo. El uso de fármacos inyectables en pacientes pediátricos debe asociarse a la realización de audiometrías con regularidad. Se recomienda que a los pacientes pediátricos con TB-MDR/RR pulmonar se los considere de la misma manera que a los adultos para el tratamiento con un esquema acordado para la TB-MDR.

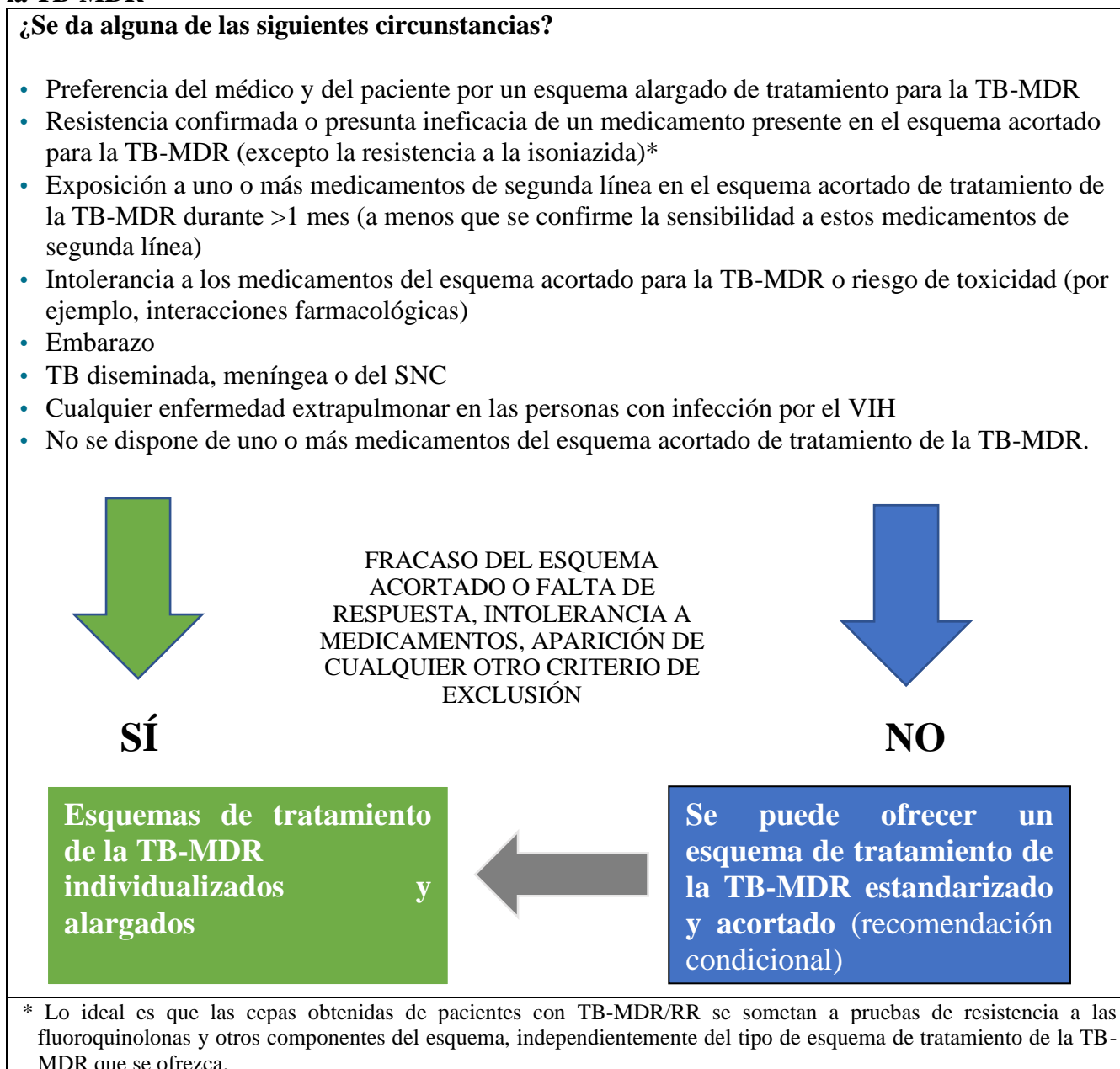
Embarazadas. El embarazo fue un criterio de exclusión del ensayo STREAM. Dos de los componentes de los esquemas acordados para la TB-MDR—el fármaco inyectable y la etionamida (o la

proionamida)— suelen estar contraindicados en el embarazo. La retirada de estos medicamentos del esquema acordado para la TB-MDR podría afectar gravemente a su efectividad. Por lo tanto, en el caso de las embarazadas se recomienda utilizar un esquema individualizado y alargado, que pueda permitir la selección de 4 o más medicamentos efectivos con menor riesgo teratogénico.

Enfermedad exclusivamente extrapulmonar. Los resultados del ensayo STREAM se limitaban a pacientes con TB de localización pulmonar y no pueden extrapolarse directamente al resto de diferentes formas de TB extrapulmonar. Se sugiere evitar el esquema acordado en pacientes con TB diseminada o del SNC, así como en todas las personas con infección por el VIH que tengan TB extrapulmonar.

Personas con diabetes. No hay datos sobre el uso del esquema acordado en personas con diabetes. Se recomienda que a los pacientes con diabetes se los considere de la misma manera que al resto de pacientes para el tratamiento con un esquema acordado para la TB-MDR.

Fig. 4.1 Criterios para decidir cuándo se puede ofrecer el esquema acordado de tratamiento para la TB-MDR



Consideraciones relativas a la implementación

El esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR es ampliamente conocido por la comunidad dedicada al control de la TB. Los intentos de reducir gradualmente la duración del esquema en Bangladesh comenzaron hace dos décadas y se han estabilizado en los últimos años en un esquema de administración durante 9 meses: 7 medicamentos en una fase intensiva de 4 meses y 4 medicamentos en una fase de continuación de 5 meses (63). Este esquema, con algunas variaciones, fue adoptado posteriormente en otros entornos de bajos recursos, sobre todo en África, pero también en entornos con alta prevalencia de TB-MDR (por ejemplo, Kirguistán, Tayikistán, Uzbekistán). El mismo esquema — 4-6Km-Mfx-Cfz-Eto-Z-E-Hh/5Mfx-Cfz-Z-E²⁶ — se examinó en la etapa 1 del ensayo STREAM, en el que se incluyó a pacientes entre el 2012 y el 2015. En el 2016, la OMS recomendó el uso del esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR según criterios específicos de inclusión y exclusión; desde entonces, varios países han introducido este esquema. Dada su composición y duración ampliamente estandarizadas, el esquema ha sido relativamente fácil de aplicar.

Para reproducir las altas tasas de curación que se lograron en el ensayo STREAM, es necesario hacer todo lo posible para evitar la aparición de resistencia adicional, mediante la selección cuidadosa de los pacientes que se incluirán y el apoyo eficaz a los pacientes que permita su adhesión plena al tratamiento. Antes de iniciar un esquema acortado para la TB-MDR, es importante realizar a los pacientes pruebas de sensibilidad o resistencia a las fluoroquinolonas y al fármaco inyectable de segunda línea utilizado en dicho esquema. Los pacientes con cepas resistentes a cualquiera de los dos grupos de medicamentos deben pasar a recibir tratamiento con un esquema alargado para la TB-MDR. Si se dispone de pruebas de sensibilidad o resistencia a la pirazinamida u otros medicamentos utilizados en el esquema, es muy recomendable realizarlas también al inicio.

La disponibilidad de pruebas fiables y rápidas para identificar la resistencia a la isoniacida, las fluoroquinolonas y los fármacos inyectables ayuda a los programas a decidir en pocos días en qué pacientes serían adecuados los esquemas acortados de tratamiento de la TB-MDR, o qué modificaciones de los esquemas alargados para la TB-MDR serían necesarias en función de la resistencia detectada. En los pacientes con TB-MDR/RR confirmada, el ensayo MTBDR_{sl} puede usarse como prueba inicial, en lugar del cultivo y de las PSD fenotípicas, para detectar la resistencia a las fluoroquinolonas y a los fármacos inyectables de segunda línea (recomendaciones condicionales; certeza de la evidencia correspondiente a las pruebas directas de esputo de baja a moderada [32]). Esto se aplica a las pruebas realizadas tanto en pacientes pediátricos como en adultos. Aunque las mutaciones que confieren resistencia a las fluoroquinolonas detectadas por el ensayo MTBDR_{sl} se correlacionan estrechamente con la resistencia fenotípica al ofloxacino y a la levofloxacina, la correlación con la moxifloxacina y la gatifloxacina es menos clara, y la inclusión de la moxifloxacina en un esquema de tratamiento de la TB-MDR se orienta mejor mediante los resultados de PSD fenotípicas (al igual que en el caso del gatifloxacina, si en el futuro se dispone de una preparación de calidad garantizada). En entornos donde aún no se dispone de capacidad de laboratorio para realizar PSD para las fluoroquinolonas y los fármacos inyectables, el médico y el director del programa de TB deberían decidir en función de la probabilidad de resistencia a estos medicamentos, basándose en los antecedentes clínicos del paciente y en datos de vigilancia representativos recientes. Con la prueba rápida MTBDR_{plus} se puede determinar si están presentes las mutaciones *inhA* y *katG*, en cuyo caso es probable que tanto la isoniacida como la etionamida sean inefectivas y, por lo tanto, el esquema acortado no está indicado.²⁷ Como no se dispone de PSD rápidas para todos los medicamentos que se usan en el esquema acortado (por ejemplo, la

²⁶ Cfz: clofazimina; Eto: etionamida; E: etambutol; Hh: isoniacida en dosis altas. Km: kanamicina; Mfx: moxifloxacina; Z: pirazinamida.

²⁷ A falta de información sobre los patrones de mutación de un paciente determinado, el conocimiento de la frecuencia de aparición concomitante de ambas mutaciones puede informar sobre la probabilidad de efectividad del esquema de tratamiento acortado en un contexto epidemiológico dado.

pirazinamida, que se basa en pruebas fenotípicas), el esquema acortado se puede iniciar mientras se esperan estos resultados y, si es necesario, el paciente puede pasar a un esquema alargado si se detecta resistencia adicional.

Actualmente, la evidencia de la efectividad y la seguridad del esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR procede tanto de los centros de ensayo como de estudios observacionales en los que este tratamiento se administró en condiciones bastante estandarizadas, con variaciones relativamente pequeñas en cuanto al contenido y la duración. La recomendación sobre el uso del esquema acortado para la TB-MDR se hace partiendo de la premisa de que se llevará a cabo según la composición y la duración utilizadas en los estudios. Esto puede dificultar la aplicación en países donde no se pueda adquirir alguno de los componentes del esquema. La sustitución de medicamentos y la prolongación o el acortamiento de la duración del tratamiento solo se permitirían dentro de los parámetros aplicados en estos estudios (por ejemplo, gatifloxacina sustituida por moxifloxacina; protionamida sustituida por etionamida; fase intensiva prolongada hasta 6 meses si no se produce la conversión bacteriológica del esputo). Mientras se elaboraba la actualización de las directrices del 2018, no se comunicaron a la OMS datos sobre variantes del esquema acortado en las que el fármaco inyectable fue sustituido por la bedaquilina. Los esquemas que difieren sustancialmente de la composición y la duración recomendadas (por ejemplo, un esquema acortado estandarizado para la TB-MDR, de 9 a 12 meses de duración, en el que el fármaco inyectable es sustituido por la bedaquilina) se pueden estudiar en condiciones de investigación operativa.

En la actualidad, no se dispone de formulaciones de gatifloxacina de calidad garantizada. En algunos países puede ser difícil adquirir dos medicamentos básicos del esquema, la clofazimina y la isoniacida en dosis única. Además, las formulaciones de clofazimina disponibles no son satisfactorias para los niños más pequeños, y dividir la cápsula en dosis más pequeñas es imposible, lo que hace que la administración en los niños sea incierta. Los nuevos comprimidos ranurados de 50 mg y 100 mg de clofazimina deberían facilitar la administración tanto en los adultos como en los pacientes pediátricos (véase el anexo 2). Dada la escasez mundial de gatifloxacina de calidad asegurada en los últimos años, en el ensayo STREAM, los estudios observacionales y los programas ha sido necesario sustituir este fármaco por moxifloxacina en dosis altas. Esto ha llevado a un aumento del precio general del esquema de tratamiento, en el que la moxifloxacina suele representar aproximadamente la mitad de los costos totales de los medicamentos, incluso aunque su costo haya disminuido recientemente como resultado de la disponibilidad de más preparados genéricos. La implementación de estas directrices en el nivel nacional debe garantizar que se disponga de cantidades suficientes de estos medicamentos para satisfacer la demanda y que no se produzca un agotamiento de las existencias. La dosis de todos los medicamentos del esquema de tratamiento acortado se mantiene según las recomendaciones del ensayo STREAM (61). El grupo de elaboración de las directrices también revisó los esquemas posológicos para los pacientes adultos y pediátricos paralelamente a la actualización de las directrices del 2018 (véase el anexo 2).

Durante el ensayo STREAM, el personal del consultorio, los miembros de la familia u otros miembros de la comunidad, dependiendo de las circunstancias locales, llevaron a cabo el TDO. Entre los participantes del ensayo que fallecieron, existen datos indicativos de que la adhesión al tratamiento fue peor que la de otros participantes en el estudio. Se propone que se aplique el TDO, con el apoyo al paciente, para ayudar a los pacientes a finalizar el esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR. En este contexto, el uso de enfoques centrados en el paciente (29), incluidas las tecnologías digitales para el apoyo de la adhesión (por ejemplo, el tratamiento asistido por video), podrían desempeñar una función, a medida que la evidencia de la efectividad de este tipo de apoyo se hace más firme (29). Además, es necesario establecer y utilizar la farmacovigilancia activa de los medicamentos contra la tuberculosis en los países que aplican el esquema acortado, con el fin de detectar, gestionar y notificar los EA o los efectos adversos, presuntos o confirmados, de los medicamentos (7, 11). La OMS ha publicado un marco para la farmacovigilancia activa de los medicamentos contra la tuberculosis, que proporciona

información sobre la implementación del seguimiento y el manejo activos de la toxicidad de los medicamentos contra la tuberculosis. Entre los elementos que se monitorizan en la farmacovigilancia activa de los medicamentos contra la tuberculosis en los pacientes que siguen el esquema acortado para la TB-MDR, los servicios de audiometría son importantes para determinar el nivel de audición y cualquier déficit auditivo que ya esté presente al inicio, y para vigilar la pérdida de audición a lo largo del tiempo.

Si se utiliza el esquema acortado, el grupo de elaboración de las directrices recomendó que:

1. el médico y el paciente compartan la toma de decisiones al optar entre un esquema acortado y uno alargado;
2. antes de iniciar el tratamiento, se haga hincapié en las pruebas de sensibilidad a las fluoroquinolonas y a los fármacos inyectables de segunda línea, así como a otros componentes del esquema de tratamiento, siempre que sea posible (por ejemplo, sensibilidad a la pirazinamida, detección de mutaciones asociadas a la resistencia a la isoniacida y a la etionamida);
3. se sustituya la kanamicina por amikacina (basándose en la evidencia de la efectividad comparativa de estos dos fármacos inyectables; véase la pregunta PICO 2 (TB-MDR/RR, 2018) en la sección 2);
4. se observen otros criterios de exclusión.

La menor duración del esquema de 9 a 12 meses es la principal ventaja para el paciente, y aumenta la probabilidad de que este lleve a cabo todo el tratamiento y regrese antes al trabajo y recupere la actividad social. Se espera que el costo reducido del esquema acortado supone para los pacientes y los servicios de salud favorezca la equidad, al liberar más recursos para cubrir la atención de más pacientes. Estos beneficios deben equilibrarse con las desventajas de este esquema que contiene fármacos inyectables, en comparación con enfoques de tratamiento más recientes.

Seguimiento y evaluación

Durante el tratamiento, se debe hacer el seguimiento de los pacientes que siguen un esquema acortado para la TB-MDR, usando pautas de realización de pruebas clínicas y de laboratorio pertinentes, que se han aplicado con éxito en los estudios en condiciones de uso sobre el terreno. Si fuera factible, es importante hacer un seguimiento de los pacientes tras finalizar el tratamiento para detectar posibles recaídas. Los resultados (provisionales) del ensayo STREAM indicaban que se produjo una recaída en el 3,3% de los pacientes del grupo de tratamiento, cifra que es superior a la que se dedujo a partir de los estudios observacionales. Sin embargo, los resultados finales del ensayo STREAM no evidenciaron una tasa más alta y estadísticamente significativa de reversión, recaída o falta de conversión en los pacientes que siguieron el esquema acortado.

Para garantizar que se toman las medidas apropiadas y se responde rápidamente a los EA, y para lograr un nivel aceptable de seguimiento de los EA, junto con el seguimiento de los resultados del tratamiento, es necesario aplicar el marco de la OMS para la farmacovigilancia activa de los medicamentos contra la tuberculosis. Todavía se recomienda el uso de la electrocardiografía, sobre todo en los pacientes que reciben la dosis de 800 mg/día de moxifloxacina. La audiometría también debe estar disponible.

Las mutaciones que confieren resistencia a las fluoroquinolonas y a fármacos inyectables de segunda línea detectadas mediante el ensayo MDRTB_{sl} deben considerarse una contraindicación para el esquema acortado. Asimismo, la presencia de las mutaciones *inhA* y *katG* es una contraindicación para el uso del esquema acortado. La resistencia a la pirazinamida (o a cualquier otro componente del esquema de tratamiento acortado), cuando se determina utilizando una PSD fiable, también se considera un criterio de exclusión. Sin embargo, actualmente no existe ninguna prueba rápida aprobada para determinar la sensibilidad a la pirazinamida. Como puede llevar varias semanas obtener los resultados de las PSD

fenotípicas, de estar disponibles, estas pruebas no se imponen como requisito previo para iniciar el tratamiento. Los pacientes pueden comenzar con el esquema de tratamiento acortado hasta que se disponga de los resultados de la prueba de sensibilidad a la pirazinamida. Si el resultado de la prueba muestra finalmente resistencia al tratamiento con el esquema acortado para la TB-MDR, el médico debe decidir si cambia a un esquema alargado para la TB-MDR teniendo en cuenta la respuesta del paciente al tratamiento y otras cuestiones.

Sección 5. Seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento de la TB-MDR mediante el cultivo

Recomendación

5.1 En pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas alargados, se recomienda realizar un cultivo de esputo además de la baciloscopia de esputo para hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento (recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones de la precisión de la prueba). Es aconsejable que el cultivo de esputo se repita mensualmente.

Justificación y evidencia

La recomendación de esta sección aborda la siguiente pregunta PICO (*véase el anexo 1*):

Pregunta PICO 7 (TB-MDR/RR, 2018). En los pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas de tratamiento alargados o acortados configurados según las directrices de la OMS, ¿es más probable que el seguimiento mediante cultivos mensuales, además de la baciloscopia, detecte la falta de respuesta al tratamiento?

En estudios anteriores se ha indicado que el cultivo mensual es la estrategia óptima para detectar cuanto antes la falta de respuesta, y la OMS lo recomendó condicionalmente en el 2011 como enfoque preferido (2, 68, 69). Se espera que los resultados de la revisión y el análisis de la evidencia realizados para esta pregunta influyan en la validez continua, en su forma actual, de la recomendación de la OMS del 2011 (2). Desde entonces, se han producido en todo el mundo cambios significativos en las prácticas de tratamiento de la TB-MDR a gran escala, como el uso más amplio de las fluoroquinolonas de última generación, la bedaquilina y el linezolid; una tendencia hacia una fase intensiva de mayor duración; y el uso generalizado del esquema acortado, que podría influir en la velocidad y la durabilidad de la conversión del cultivo durante la fase de continuación, en la que esta pregunta PICO es de la máxima trascendencia.

El logro de una conversión bacteriológica sostenida desde un resultado positivo a un resultado negativo se utiliza mucho para evaluar la respuesta al tratamiento tanto en la TB farmacosensible como en la farmacorresistente. En comparación con la baciloscopia directa de esputo y de otras muestras biológicas, el cultivo es una prueba más sensible para la confirmación bacteriológica de la TB. El cultivo también facilita la realización de pruebas fenotípicas para determinar la sensibilidad a los fármacos, un aspecto fundamental en el diagnóstico de la TB. Sin embargo, para realizar los cultivos se precisa una organización logística considerable y un laboratorio bien equipado para limitar la contaminación cruzada, asegurar el crecimiento bacteriano adecuado y cumplir otros estándares de calidad. Aparte de las necesidades de recursos, los resultados del cultivo están disponibles transcurrido un plazo considerable, de semanas o meses, lo que contrasta notablemente con la relativa inmediatez del resultado de la baciloscopia directa (si bien la baciloscopia no puede confirmar la viabilidad de las micobacterias). Aunque actualmente las técnicas moleculares pueden proporcionar un diagnóstico rápido y fiable, no

pueden sustituir al cultivo o a la baciloscopia para la vigilancia del estado bacteriológico durante el tratamiento.

La evidencia utilizada para estudiar el valor añadido del cultivo respecto a la baciloscopia de esputo sola, y la frecuencia óptima de seguimiento, se obtuvieron de un subconjunto de datos de pacientes individuales que Sudáfrica notificó a la OMS para la actualización del 2018. El conjunto de datos sudafricano constaba de 26 522 pacientes en total. De estos, 22 760 registros se excluyeron del conjunto de datos por los siguientes motivos: en 11 236 el desenlace del tratamiento fue el fallecimiento o la pérdida de contacto durante el seguimiento; en 698 el resultado del tratamiento fue satisfactorio, pero habían recibido menos de 17,5 meses de tratamiento; 1357 tenían menos de 6 muestras de cultivo registradas; 1632 no contaban con un cultivo inicial registrado; 2502 presentaron resultados negativos en el cultivo inicial; 2920 presentaron al inicio resultados negativos en la baciloscopia o faltaban los datos de la baciloscopia inicial, y 2415 no tenían suficientes datos de la baciloscopia para emparejarlos con los datos del cultivo. Tras esta exclusión quedaron 3762 pacientes con TB-MDR/RR (de los cuales 1,8% eran menores de 15 años) tratados con esquemas alargados para la TB-MDR entre el 2010 y el 2015, que contaban con datos de baciloscopias y cultivos realizados mensualmente durante todo el tratamiento para abordar la pregunta PICO 7 (TB-MDR/RR, 2018). Aproximadamente 60% de estos pacientes eran VIH+. El análisis se centró en si es necesario un cultivo mensual, en comparación con una baciloscopia mensual o un cultivo cada 2 meses, para no pasar por alto un fracaso del tratamiento en pacientes con TB-MDR/RR. También se comentaron las posibilidades de fracaso del tratamiento en pacientes que no muestran una conversión al cabo de 6 meses o más tarde (véanse el apartado *Consideraciones relativas a la implementación* y el cuadro 5.1). Con estos datos no se pudo abordar el resultado de la aparición (amplificación) de resistencia adicional a fármacos, ni evaluar directamente si la frecuencia de realización del cultivo o de la baciloscopia tenía un efecto idéntico sobre el fracaso del tratamiento en los pacientes que seguían el esquema acordado para la TB-MDR, de 9 a 12 meses, como se preveía en la pregunta PICO 7 original (TB-MDR/RR, 2018).

En el metanálisis de datos de pacientes individuales se compararon 1) el desempeño de los dos métodos en lo que se refiere a la sensibilidad y la especificidad, y 2) la realización de pruebas de cultivo una vez al mes en comparación con la periodicidad bimestral para evaluar la frecuencia mínima de realización de pruebas necesaria para no retrasar innecesariamente cualquier revisión del tratamiento. El análisis se centró en comparar el desempeño de las dos pruebas en lo que se refiere a la predicción del fracaso del tratamiento o de la recaída.

Los principales resultados del análisis eran que el cultivo mensual tenía mayor sensibilidad que la baciloscopia mensual (0,93 frente a 0,51), pero una especificidad ligeramente inferior (0,97 frente a 0,99). Asimismo, la sensibilidad del cultivo mensual es mucho mayor que cuando se realiza cada 2 meses (0,93 frente a 0,73), pero su especificidad es ligeramente inferior (0,97 frente a 0,98). El cultivo mensual aumenta el número de pacientes detectados con un resultado bacteriológico verdaderamente positivo en 13 de cada 1000 pacientes y reduce los resultados negativos falsos en 13 de cada 1000 pacientes en comparación con solo la baciloscopia de esputo. Por el contrario, se estima que el cultivo mensual da lugar a 17 por 1000 menos resultados negativos verdaderos y 17 por 1000 más resultados positivos falsos en lo que se refiere al fracaso del tratamiento, lo que implica que el tratamiento puede prolongarse en el caso de falsa positividad o no se detecta una negatividad auténtica. Se considera que los inconvenientes adicionales para el paciente y el programa son relativamente pequeños, dado que la obtención del esputo y muchas otras muestras biológicas suele ser una práctica no invasiva y habitual en muchos programas. En un entorno donde las pruebas se repitan a intervalos mensuales, es improbable que un solo resultado positivo falso resulte perjudicial para el paciente, ya que las decisiones de tratamiento suelen basarse al menos en dos resultados positivos consecutivos (para denotar la positividad o la reversión prolongadas)

y el efecto de un resultado falso solo duraría hasta que se notificaran los resultados de la prueba repetida 1 mes después.

Cuando se utilizó el cultivo, las posibilidades brutas de fracaso del tratamiento aumentaron constantemente con cada mes adicional sin conversión bacteriológica, desde 3,6 al final del primer mes hasta 45 en el octavo mes (cuadro 5.1). Sin embargo, no se pudo determinar ningún valor de corte discreto, que pudiera servir como marcador fiable de un esquema que fracasa, en el que las posibilidades de fracaso del tratamiento aumentarían drásticamente al hacer el seguimiento con la baciloscopia o el cultivo de esputo. Por lo tanto, el umbral para cambiar de tratamiento depende de la intención del médico de minimizar el riesgo de fracaso del tratamiento y, en particular, de limitar el riesgo de prolongar un esquema que fracasa.

Cuadro 5.1. Razones de probabilidades brutas (LC del 95%) del fracaso del tratamiento en pacientes con TB-MDR/RR sin conversión del esputo al final de meses sucesivos de tratamiento, en comparación con pacientes con conversión bacteriológica del esputo, por método de análisis utilizado, metanálisis de datos de pacientes individuales para la pregunta PICO 7 sobre la TB-MDR/RR, 2018 (Sudáfrica, N = 3762)

Razones de probabilidades (odds ratio) brutas según	Mes							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Cultivo	3,6	4,1	5,2	7,4	10,3	16,4	24,7	44,5
	(2,11, 5,97)	(2,76, 6,09)	(3,55, 7,55)	(5,00, 10,8)	(6,88, 15,38)	(10,72, 25)	(15,53, 39,20)	(26,53, 74,46)
Baciloscopia	1,9	2,7	3,2	4,2	6,8	10,4	16,5	28,9
	(1,27, 2,73)	(1,82, 3,88)	(2,11, 4,73)	(2,69, 6,48)	(4,19, 10,97)	(6,00, 17,92)	(9,15, 29,77)	(14,87, 56,14)

La certeza en las estimaciones de la exactitud de la prueba era moderada, y el grupo de elaboración de las directrices consideró que, en condiciones normales, el cultivo siempre sería una prueba más sensible del estado bacteriano positivo que la baciloscopia de esputo. Sin embargo, se consideró que la calidad general de la evidencia era baja. Los efectos observados pueden variar en pacientes o poblaciones con un perfil marcadamente diferente al de los incluidos en el análisis, tales como entornos de baja prevalencia de infección por el VIH, pacientes pediátricos, pacientes con formas extrapulmonares de la enfermedad o tratados con el esquema acortado para la TB-MDR. Los 3762 pacientes incluidos en el análisis tenían características clínicas muy similares a las de las 22 760 personas excluidas, aunque era algo menos probable que presentaran concomitantemente una infección por el VIH, que tuvieran antecedentes de tratamiento previo o que presentaran resistencia a medicamentos de segunda línea. Por otro lado, la tasa de fracaso del tratamiento en los pacientes incluidos en el análisis fue solo de 3%, en comparación con el 12,7% de los excluidos del análisis.

Consideraciones relativas a algunos subgrupos

La recomendación se aplicaría a cualquier esquema alargado, independientemente del número de medicamentos de los grupos A, B o C empleados y de si se llevó a cabo o no una fase con medicamentos inyectables (intensiva). El grupo de elaboración de las directrices consideró que los resultados podrían aplicarse a otros subgrupos clave de pacientes.

Los *pacientes menores de 15 años* con TB-MDR/RR eran menos de 2% en el metanálisis de datos de pacientes individuales correspondiente a la pregunta PICO 7 (TB-MDR/RR, 2018). Los niños más

pequeños generalmente no pueden producir espontáneamente una cantidad de esputo suficiente para hacer el diagnóstico bacteriológico (suele haber muchos niños con resultados negativos en la baciloscopia de esputo). En estos pacientes, el cultivo puede ser un medio más sensible para detectar bacilos tuberculosos viables, incluso aunque en el esputo u otras muestras haya muy pocos microorganismos viables, por debajo del umbral de detección de la baciloscopia. Sin embargo, en los niños que no pueden expectorar, se puede recurrir a la aspiración gástrica o a la inducción de los esputos, aunque es posible que la repetición mensual de tales pruebas no sea aceptable.

La **TB extrapulmonar** suele ser paucibacilar, de ahí que las muestras biológicas puedan contener pocos bacilos o incluso ninguno. En tal situación, la detección de la TB persistente es más probable con el cultivo, aunque la obtención de muestras a menudo plantea problemas. Se debe intentar la baciloscopia, dado que puede determinar la positividad mucho antes que el cultivo.

Las **personas que son negativas al VIH** que presentan también TB suelen tener mayor número de bacilos en el esputo, y la probabilidad de detectarlos en la baciloscopia es mayor. En tal situación, cabe esperar que la diferencia en la sensibilidad de la prueba entre la baciloscopia y el cultivo sea menos marcada, ya que serán menos los pacientes que tengan una cifra de bacterias por debajo del umbral. Sin embargo, se comunicaron resultados de estudios anteriores sobre conjuntos de datos de múltiples centros en los que la seropositividad era baja; estos datos llevaron a la OMS a recomendar, ya en el 2011, el uso conjunto de la baciloscopia y el cultivo, a ser posible mensualmente.

En los **pacientes que siguen el esquema acordado de tratamiento para la TB-MDR**, la duración de la fase intensiva y de todo el tratamiento es mucho menor. Reciben 7 medicamentos en la fase inicial y, si cumplen todos los criterios de inclusión y no presentan ninguna circunstancia que sea un criterio de exclusión, suelen tener un pronóstico más favorable que otros pacientes con TB-MDR. Por lo tanto, los programas pueden considerar que, para hacer el seguimiento de los pacientes tratados según un esquema acordado para la TB-MDR, quizá sea necesario hacer con menos frecuencia los cultivos o no hacer ninguno. Aunque en el análisis actual no se incluyó a pacientes tratados con esquemas acordados, el grupo de elaboración de las directrices propone que los programas que apliquen este esquema se orienten a la realización más frecuente de pruebas de cultivo, sobre todo después de la fase intensiva, para confirmar la curación bacteriológica en pacientes que finalizan el tratamiento sin presentar signos de fracaso del tratamiento. También se debe investigar cualquier signo de recaída después de terminar el tratamiento, usando para ello la baciloscopia de esputo, el cultivo de esputo y las PSD.

Consideraciones relativas a la implementación

Se necesitan muestras de esputo de buena calidad para asegurarse de que los laboratorios puedan diagnosticar la TB adecuadamente. Además, los laboratorios deben disponer de espacio suficiente para garantizar la calidad, la seguridad y la eficiencia de los servicios prestados a las personas cuyas muestras se analizan, y para garantizar la seguridad del personal de laboratorio, los pacientes y los visitantes (70). Algunos países tienen dificultades para implementar y garantizar la calidad del cultivo de esputo, lo que repercute en esta recomendación, pues depende del acceso a laboratorios de calidad garantizada que puedan ofrecer el cultivo del bacilo tuberculoso. La baciloscopia y el cultivo del esputo también dependen de la calidad de esputo producido, por lo que se debe tener cuidado para obtener muestras adecuadas y transportarlas al laboratorio de acuerdo con los procedimientos estándar con el propósito de mantener la viabilidad de los bacilos y que el resultado del cultivo sea válido.

En entornos programáticos, el médico encargado de tratar a los pacientes con TB-MDR no solo se guía por pruebas bacteriológicas, sino también por marcadores de la respuesta al tratamiento o de la progresión de la enfermedad, como el estado general del paciente, el aumento de peso con el tiempo, la resolución

de las manifestaciones de la enfermedad, los índices sanguíneos y los resultados de las pruebas de diagnóstico por imágenes (por ejemplo, la radiografía torácica). Todavía no se ha determinado el posible uso del ensayo Xpert MTB/RIF para el seguimiento de la respuesta al tratamiento (71, 72).

La realización de pruebas de cultivo con mayor frecuencia exigiría disponer de los recursos adecuados, tanto para los laboratorios que realizan las pruebas como en lo que respecta al paciente, ya que quizá deba emplear más tiempo en acudir a los centros y es posible que a veces tenga que pagar por las pruebas. Es necesario tener en cuenta los valores y las preferencias de los pacientes para garantizar un servicio más aceptable y la prestación de atención centrada en el paciente. El aumento del seguimiento no debe hacerse a expensas de sobrecargar los servicios de laboratorio o de comprometer la equidad en materia de salud al desplazar recursos desde otros componentes esenciales del programa.

Seguimiento y evaluación

Los resultados del cultivo y de la baciloscopia de las pruebas realizadas a pacientes que siguen tratamiento para la TB-MDR deben incluirse en el registro del tratamiento de segunda línea de la TB, así como en los respectivos registros de laboratorio (12). A veces estos registros pueden existir como parte de un laboratorio electrónico o de un sistema de información al paciente, lo que facilita enormemente el acceso a los datos en tiempo real por parte de múltiples usuarios y también puede ayudar a reducir los errores. Es importante que el director del programa evalúe las entradas del registro del tratamiento de segunda línea de la TB para determinar si se han realizado todas las pruebas — utilizando tanto el cultivo como la baciloscopia de esputo—, si existe alguna discordancia entre las dos modalidades y si las decisiones sobre los cambios de esquema o la asignación de los resultados son coherentes (por ejemplo, ¿cuenta un caso con suficientes resultados negativos en las pruebas de cultivo disponibles para que se lo pueda calificar como *curado*?). Los indicadores del desempeño ayudan a mejorar la calidad de la atención, como las tasas de contaminación, los tiempos de respuesta y la proporción de pruebas de cultivo realizadas sin que los resultados se registren en el sistema de información al paciente. En el caso de cultivos con resultados positivos repetidos, es importante repetir las pruebas de sensibilidad o resistencia a los fármacos.

Sección 6. Comienzo del tratamiento antirretroviral en pacientes que siguen esquemas de segunda línea contra la tuberculosis

Recomendación

6.1 Se recomienda administrar el tratamiento antirretroviral (TAR) a todos los pacientes con infección por el VIH y TB-DR que necesiten fármacos de segunda línea contra la tuberculosis, independientemente de la cifra de linfocitos CD4, tan pronto como sea posible (en las 8 primeras semanas) después del inicio del tratamiento contra la tuberculosis (recomendación firme, calidad de la evidencia muy baja).

Justificación y evidencia

La recomendación de esta sección aborda una pregunta PICO (véase el anexo 1):

Pregunta PICO 6 (TB-DR, 2011). En los pacientes con infección por el VIH y TB farmacorresistente que reciben TAR, ¿es más o menos probable que el uso de fármacos con efectos adversos superpuestos y posiblemente aditivos, en comparación con su evitación, dé lugar a la curación u otros resultados?²⁸

Se revisó la evidencia obtenida de 10 estudios (73-82) para evaluar los resultados del tratamiento de los pacientes cuando el TAR y los medicamentos de segunda línea contra la tuberculosis se utilizaron juntos. Ninguno de los datos procedía de ensayos comparativos aleatorizados. En total, se dispuso de datos individuales de 217 pacientes con TB farmacorresistente, de los cuales 127 recibieron TAR. El nivel de la evidencia en cada estudio observacional fue de calidad baja a muy baja.

Resumen de los resultados

Los datos de pacientes individuales combinados de estudios de cohortes longitudinales mostraron menor riesgo de muerte y mayor probabilidad de curación y resolución de los signos y síntomas de TB en los pacientes que recibieron TAR en comparación con los que no lo utilizaron (evidencia de calidad baja). Existe evidencia de calidad muy baja en lo que respecta a otros resultados a los que se considera cruciales o importantes para la toma de decisiones (por ejemplo, los EAG de los fármacos de segunda línea para la TB-DR, la aparición de conversión bacteriológica en la baciloscopia o el cultivo de esputo, las interacciones del TAR con los medicamentos contra la tuberculosis y el abandono del tratamiento). Los datos disponibles no permitieron evaluar otros resultados de interés, como la prevención de la aparición de resistencia adicional a medicamentos, la prevención de la transmisión de la TB, el mantenimiento de la curación sin recaídas, la determinación de la duración óptima del tratamiento de la TB-MDR, la prevención del tratamiento innecesario de la TB-MDR, la reducción de los costos y la mejora del acceso de la población a la atención adecuada.

²⁸ Los resultados considerados para esta pregunta fueron los siguientes: 1. curación (fracaso del tratamiento); 2. inicio temprano del tratamiento adecuado; 3. prevención de la aparición o la amplificación de la farmacorresistencia; 4. supervivencia (muerte por TB); 5. mantenimiento de la ausencia de enfermedad después del tratamiento; mantenimiento de la curación (recidiva); 6. retención de los casos de modo que el paciente con TB mantenga su adhesión al tratamiento (abandono o interrupción del tratamiento por falta de adhesión); 7. cobertura o acceso de la población al tratamiento apropiado de la TB farmacorresistente; 8. conversión de la baciloscopia o del cultivo durante el tratamiento; 9. detección acelerada de la farmacorresistencia; 10. evitación del tratamiento innecesario para la TB MDR; 11. cobertura o acceso de la población al diagnóstico de la tuberculosis farmacorresistente. 12. prevención o interrupción de la transmisión de la TB farmacorresistente a otras personas, incluidos otros pacientes y los trabajadores de salud; 13. duración del tratamiento lo más corta posible; 14. prevención de la toxicidad y de las reacciones adversas a los medicamentos contra la tuberculosis; 15. costo para el paciente, incluidos los costos médicos directos y otros costos tales como el transporte y los salarios perdidos debido a la discapacidad; 16. resolución de los signos y síntomas de TB; capacidad para reanudar las actividades habituales; 17. interacción de los medicamentos contra la tuberculosis con otros fármacos; y 18. costo para el programa de control de la TB (véase también el anexo 1).

Beneficios

La recomendación firme del uso del TAR se basa en parte en la evidencia indirecta de su utilización en cualquier paciente con TB activa, que muestra grandes efectos beneficiosos y una mortalidad muy alta cuando no se emplea el TAR (83), sobre todo en pacientes con gran inmunodepresión (cifra de linfocitos CD4 <50 células/mm³) (84, 85). A falta de otros datos específicos de los pacientes con TB-DR que reciben medicación de segunda línea, la decisión sobre cuándo iniciar el TAR no debe ser diferente del enfoque que se aplica a los pacientes VIH+ con TB farmacosenible. Por lo tanto, el TAR debe iniciarse independientemente de la cifra de linfocitos CD4 y tan pronto como se tolere el tratamiento contra la tuberculosis, a ser posible incluso en un plazo de 2 semanas y sin que hayan transcurrido más de 8 semanas desde el inicio del tratamiento contra la tuberculosis (83, 86).

Riesgos

La aplicación exitosa de esta recomendación dependerá de la disponibilidad de más prestadores capacitados específicamente en la atención de pacientes con infección por el VIH y TB-DR y de las interacciones farmacológicas. Es probable que se necesite un aumento sustancial de la disponibilidad y el acceso del paciente al tratamiento, así como apoyo adicional para garantizar la adhesión al mismo. La necesidad de una mayor integración de la atención a la infección por el VIH y a la TB para el manejo efectivo de los pacientes, la evaluación rápida de los EA y la retención de los casos a lo largo de todo el tratamiento exigirán más recursos. Para beneficio del usuario, cuando se publicaron estas directrices se incluyó un cuadro de EA en los que estaban implicados un medicamento antirretroviral y otro contra la tuberculosis, que posiblemente podrían interactuar entre sí. Actualmente se puede consultar en línea la información actualizada sobre las interacciones entre los medicamentos antirretrovirales y los antituberculosos (35).

Valores y preferencias

Se dio gran valor a resultados como la prevención de la muerte prematura y la transmisión de la TB, y menor valor a los recursos necesarios para que todos los pacientes con TB-MDR e infección por el VIH puedan acceder al TAR.

Sección 7. Tratamiento quirúrgico para los pacientes que siguen tratamiento farmacológico de la TB-MDR

Recomendación

7.1 En pacientes con TB-RR o TB-MDR, se puede utilizar la resección pulmonar parcial (lobectomía o resección cuneiforme) programada junto con un esquema de tratamiento recomendado para la TB-MDR (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).

Justificación y evidencia

La recomendación de esta sección aborda una pregunta PICO (véase el anexo 1):

Pregunta PICO 4 (TB-DR, 2016). En los pacientes que siguen tratamiento para la TB-MDR, ¿es probable que las dos intervenciones siguientes (retraso en el inicio del tratamiento e intervención quirúrgica programada) den lugar a la curación y otros resultados?²⁹

El tratamiento quirúrgico se ha empleado para tratar a los pacientes con TB desde antes del advenimiento de la quimioterapia antibacteriana. En muchos países, sigue siendo una de las opciones de tratamiento de la TB. Con la problemática perspectiva, en muchos entornos, de que los esquemas para tratar la TB-MDR-XDR sean inadecuados y el riesgo de secuelas graves, se está reevaluando el papel del tratamiento quirúrgico como medio para reducir la cantidad de tejido pulmonar con una afectación intratable, reducir la cantidad de bacterias presentes, y así mejorar el pronóstico. La revisión para esta pregunta se basó en un metanálisis de datos de pacientes individuales para evaluar la efectividad de diferentes formas de cirugía programada como complemento del tratamiento médico combinado para la TB-MDR (87), así como en una revisión sistemática y un metanálisis a nivel de estudio (88) (anexo 7, en línea; [TB-DR, 2016]). Los datos demográficos, clínicos, bacteriológicos, quirúrgicos y de resultados de pacientes con TB-MDR que seguían tratamiento se obtuvieron de los autores de 26 estudios de cohortes que contribuyeron a los datos de pacientes individuales adultos (42). Los análisis resumidos en los cuadros GRADE constan de tres estratos que comparan el éxito del tratamiento (por ejemplo, curación y finalización) con diferentes combinaciones de fracaso del tratamiento: recaída, muerte y pérdida de contacto durante el seguimiento. Se prepararon dos conjuntos de tales cuadros, correspondientes a 1) la resección pulmonar parcial y 2) la neumonectomía.

En el metanálisis en el nivel de estudio, en el que se examinaron todas las formas de tratamiento quirúrgico juntas, hubo una mejoría estadísticamente significativa en los resultados de curación y de tratamiento exitoso en los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico. Sin embargo, cuando en el metanálisis de los datos de pacientes individuales adultos se examinó a los pacientes que se sometieron a una resección pulmonar parcial y a los que se sometieron a una neumonectomía más radical, en comparación con los pacientes sin tratamiento quirúrgico, los que se sometieron a resección pulmonar parcial tuvieron tasas mayores (diferencia estadísticamente significativa) de éxito del tratamiento. Los pacientes a los que se les realizó una neumonectomía no tuvieron mejores resultados que los que no se sometieron a una intervención quirúrgica. El pronóstico pareció ser mejor cuando se llevó a cabo la resección parcial del pulmón después de la conversión del cultivo. Este efecto no se observó en los pacientes que se sometieron a una neumonectomía. Hay varias salvedades importantes a estos datos. Es probable que haya un sesgo sustancial, ya que solo se operaría a los pacientes a los que se hubiera

²⁹ Los resultados se enumeran en el anexo 1. Son los siguientes: 1. curación o tratamiento finalizado; 2. conversión del cultivo a los 6 meses; 3. fracaso del tratamiento; 4. recaída; 5. supervivencia (o muerte); 6. reacciones adversas (gravedad, tipo, clase de órganos afectados); y 7. adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento por falta de adhesión).

considerado aptos para el tratamiento quirúrgico. En los datos de pacientes individuales adultos, ningún paciente con infección concomitante por el VIH se sometió a una intervención de resección pulmonar. Por lo tanto, no se pudieron evaluar los efectos del tratamiento quirúrgico en los pacientes con infección por el VIH y TB-MDR. Las tasas de mortalidad no difirieron significativamente entre los pacientes que se sometieron a una intervención quirúrgica y los que recibieron únicamente tratamiento médico. Sin embargo, los resultados podrían estar sesgados, dado que el riesgo de muerte en los pacientes a los que se les indicó el tratamiento quirúrgico podría haber sido mucho mayor de no haber sido operados.

Consideraciones relativas a algunos subgrupos

Se espera que los beneficios relativos de las intervenciones quirúrgicas dependan sustancialmente de los subgrupos de población a los que se dirigen. El análisis no pudo proporcionar una diferenciación mejorada del tipo de paciente que sería el más adecuado para beneficiarse de la intervención quirúrgica o del tipo de intervención que se asociaría al mayor beneficio. Se espera que el efecto sea moderado en un paciente típico al que se considere apto para el tratamiento quirúrgico. Las probabilidades de éxito en los pacientes con TB-XDR fueron menores (diferencia estadísticamente significativa) cuando se sometieron a tratamiento quirúrgico, en comparación con otros pacientes (ORa: 0,4; LC del 95%: 0,2-0,9). Es probable que este efecto esté sesgado, dado que los pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico habrían presentado otros factores que predisponían a tener malos resultados, los cuales no pudieron ajustarse.

Consideraciones relativas a la implementación

La resección pulmonar parcial como tratamiento de los pacientes con TB-MDR solo debe considerarse si se dispone de buenas instalaciones quirúrgicas, se cuenta con cirujanos capacitados y experimentados, y se realiza una cuidadosa selección de los candidatos.

Seguimiento y evaluación

Las tasas de mortalidad en los datos de pacientes individuales correspondientes a los resultados quirúrgicos no difirieron significativamente entre los pacientes que se sometieron a una intervención quirúrgica y los que recibieron únicamente tratamiento médico. No hubo datos suficientes sobre los EA, las complicaciones quirúrgicas o las secuelas a largo plazo —algunas de las cuales pueden ser mortales— para que fuera posible realizar un análisis significativo. A pesar de la magnitud desconocida de las complicaciones perioperatorias, el grupo de elaboración de las directrices supuso que, en general, el tratamiento quirúrgico tiene un beneficio neto.

Sección 8. Atención y apoyo a los pacientes con TB-MDR/RR

Recomendaciones

8.1 Se debe proporcionar a los pacientes que reciben tratamiento contra la tuberculosis educación para la salud y asesoramiento sobre la enfermedad y la adhesión al tratamiento (recomendación firme, certeza moderada en la evidencia).

8.2 Se puede ofrecer a los pacientes que reciben tratamiento contra la tuberculosis un conjunto de intervenciones³⁰ para mejorar la adhesión al tratamiento, junto con la selección de una opción adecuada de administración de tratamiento³¹ (recomendación condicional, certeza baja en la evidencia).

8.3 Se puede ofrecer una o varias de las siguientes intervenciones para promover la adhesión al tratamiento (complementarias y no excluyentes entre sí) a los pacientes en tratamiento contra la tuberculosis o a los prestadores de atención de salud:

- a) mecanismos de seguimiento,³² monitores digitales para el control de la medicación³³ o ambos (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia);
- b) apoyo material al paciente³⁴ (recomendación condicional, certeza moderada en la evidencia);
- c) apoyo psicológico al paciente³⁵ (recomendación condicional, certeza baja en la evidencia);
- d) formación del personal³⁶ (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).

8.4 Se pueden ofrecer las siguientes opciones de administración a los pacientes en tratamiento contra la tuberculosis:

- a) Se recomienda el TDO en la comunidad o en el hogar, en lugar del TDO en establecimientos de salud o el tratamiento no supervisado (recomendación condicional, certeza moderada en la evidencia).
- b) Se recomienda el TDO administrado por prestadores no profesionales capacitados o por trabajadores de salud, en lugar del TDO administrado por miembros de la familia o del tratamiento no supervisado (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).
- c) El tratamiento observado por video (TOV) puede sustituir al TDO cuando se dispone de tecnología de comunicación por video y los prestadores de atención de salud y los pacientes pueden organizarla y utilizarla adecuadamente (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).

8.5 Se debe tratar a los pacientes con TB-MDR utilizando fundamentalmente la atención ambulatoria, en lugar de modelos de atención basados principalmente en la hospitalización (recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja).

8.6 En los pacientes que reciben tratamiento para la TB-MDR, se recomienda un modelo de atención descentralizado en lugar de un modelo centralizado (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).

³⁰ Entre las intervenciones para mejorar la adhesión al tratamiento se encuentran el apoyo social, como el apoyo material (por ejemplo, alimentos, incentivos financieros, gastos de transporte), el apoyo psicológico, mecanismos de seguimiento como visitas domiciliarias o las comunicaciones digitales (por ejemplo, SMS, llamadas telefónicas), los monitores digitales para el control de la medicación y la formación del personal. Las intervenciones deben seleccionarse sobre la base de una evaluación de las necesidades individuales del paciente, los recursos del prestador y las condiciones para la aplicación.

³¹ Las opciones de administración del tratamiento son el TDO, el TDO no diario, el TOV y el tratamiento sin supervisión.

³² Los mecanismos de seguimiento se refieren a la comunicación con el paciente, mediante visitas domiciliarias o mediante el servicio de mensajes cortos (SMS) o llamadas telefónicas (de voz).

³³ Un monitor digital para el control de la medicación es un dispositivo que puede medir el tiempo que transcurre entre las aperturas del pastillero. El monitor para el control de la medicación también puede ofrecer recordatorios sonoros o enviar un SMS para recordar al paciente que tome la medicación, junto con un registro de cuándo se abre el pastillero.

³⁴ El apoyo material puede consistir en alimentos o apoyo financiero: comidas, cestas de alimentos, complementos alimenticios, vales para alimentos, ayuda para el transporte, ayuda para gastos de manutención, incentivos para la vivienda o bonificaciones financieras. Este apoyo aborda los costos indirectos que asumen los pacientes o las personas que los atienden para acceder a los servicios de salud y, posiblemente, intenta mitigar las consecuencias de la pérdida de ingresos relacionada con la enfermedad.

³⁵ El apoyo psicológico puede consistir en sesiones de asesoramiento o en el apoyo de grupos de pares.

³⁶ La formación del personal puede consistir en educación sobre la adhesión, recordatorios gráficos o visuales, herramientas educativas y ayudas de escritorio para la toma de decisiones y recordatorios.

Justificación y evidencia

Las recomendaciones de esta sección abordan tres preguntas PICO (véase el anexo 1).

Pregunta PICO 10 (TB farmacosensible, 2017). En los pacientes con TB, ¿hay alguna intervención para promover la adhesión al tratamiento contra la tuberculosis que tenga mayor o menor probabilidad de asociarse a los resultados que se indican a continuación?³⁷

Pregunta PICO 7 (TB-DR, 2011). En los pacientes con TB-MDR, ¿el tratamiento ambulatorio, en comparación con el tratamiento en hospitalización, tiene más o menos probabilidades de dar lugar a los resultados que se indican a continuación?³⁸

Pregunta PICO 11 (TB farmacosensible, 2017). ¿Es más o menos probable que el tratamiento y la atención descentralizados de los pacientes con TB-MDR den lugar a los resultados que se enumeran a continuación?³⁹

Supervisión del tratamiento. Actualmente, la OMS define el TDO como cualquier persona que observa en tiempo real al paciente mientras toma la medicación. No es necesario que la persona que observa el tratamiento sea un trabajador de salud, sino que puede ser un amigo, un familiar o una persona no profesional que trabaja como persona de apoyo o supervisor del tratamiento. El tratamiento observado también se puede llevar a cabo con observación en tiempo real mediante video o grabación en vídeo. No obstante, en este documento, el TDO se refiere al tratamiento administrado bajo observación directa de otra persona. Las definiciones de la adhesión variaron de unos estudios a otros. Sin embargo, en general, la adhesión se definió como la toma de >90% de los medicamentos en condiciones de observación directa por otra persona.

La revisión sistemática realizada en apoyo de esta directriz se basó en la síntesis de datos de ensayos comparativos aleatorizados (89-96) y de estudios observacionales (97-110), en la que se dio preferencia a los resultados de los ensayos comparativos aleatorizados. Se compararon los resultados del TDO y del TAA administrados según la práctica habitual y sin ningún apoyo adicional. El TDO puede ser administrado por un trabajador de salud, un familiar o un miembro de la comunidad, tanto en el hogar del paciente como en su comunidad o en un consultorio. El TDO se solía administrar a diario. El grupo

³⁷ Los resultados se indican en el anexo 1 y son los siguientes: 1. adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento por falta de adhesión); 2. resultados del tratamiento convencional contra la tuberculosis: cura o finalización del tratamiento, fracaso del tratamiento, recaída, supervivencia o muerte; 3. reacciones adversas de los medicamentos contra la tuberculosis (severidad, tipo, clase de órganos afectados); 4. costo para el paciente (incluidos los costos médicos directos y otros costos, como el transporte y los salarios perdidos debido a la discapacidad); 5. costo para los servicios de salud.

³⁸ Los resultados se enumeran en el anexo 1. Son los siguientes: 1. curación (fracaso del tratamiento); inicio temprano del tratamiento adecuado; 3. prevención de la aparición o la amplificación de la farmacorresistencia; 4. supervivencia (muerte por TB); 5. mantenimiento de la ausencia de enfermedad después del tratamiento; mantenimiento de la curación (recidiva); 6. retención de los casos de modo que el paciente con TB mantenga su adhesión al tratamiento (abandono o interrupción del tratamiento por falta de adhesión); 7. cobertura o acceso de la población al tratamiento apropiado de la TB farmacorresistente; 8. conversión del frotis o del cultivo durante el tratamiento; 9. detección acelerada de la farmacorresistencia; 10. evitación del tratamiento innecesario para la TB MDR; 11. cobertura o acceso de la población al diagnóstico de la tuberculosis farmacorresistente. 12. prevención o interrupción de la transmisión de la TB farmacorresistente a otras personas, incluidos otros pacientes y los trabajadores de salud; 13. duración del tratamiento lo más corta posible; 14. prevención de la toxicidad y de las reacciones adversas a los medicamentos contra la tuberculosis; 15. costo para el paciente, incluidos los costos médicos directos y otros costos tales como el transporte y los salarios perdidos debido a la discapacidad; 16. resolución de los signos y síntomas de TB; capacidad para reanudar las actividades habituales; 17. interacción de los medicamentos contra la tuberculosis con otros medicamentos; y 18. costo para el programa de control de la TB (véase también el anexo 1).

³⁹ Los resultados se enumeran en el anexo 1. Son los siguientes: 1. adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento por falta de adhesión); 2. resultados del tratamiento convencional contra la tuberculosis: cura o finalización del tratamiento, fracaso del tratamiento, recaída, supervivencia o muerte; 3. reacciones adversas de los medicamentos contra la tuberculosis (severidad, tipo, clase de órganos afectados); 4. aparición (amplificación) de farmacorresistencia; 5. costo para el paciente (incluidos los costos médicos directos y otros costos, como el transporte y los salarios perdidos debido a la discapacidad); 6. costo para los servicios de salud.

de elaboración de las directrices se centró preferentemente en datos de ensayos comparativos aleatorizados procedentes de la revisión sistemática. Cuando los datos de ensayos comparativos aleatorizados eran escasos o no estaban disponibles, se examinaron los datos de los estudios observacionales y se presentaron sus resultados. Sin embargo, la interpretación de las asociaciones debe hacerse con precaución, dadas las limitaciones de los datos observacionales cuando las asociaciones se vieron dificultadas por diferentes factores. En estudios observacionales no comparativos, por ejemplo, es probable que se asigne el TDO a los pacientes con una enfermedad más grave o con mayor riesgo de falta de adhesión, y que se les asigne el TAA a los pacientes que están menos enfermos o que tienen menos probabilidad de no cumplir el tratamiento. Lo mismo puede aplicarse a la selección de la ubicación del TDO, el prestador del TDO u otras intervenciones en estudios de cohortes.

Cuando se comparó el TDO solo con el TAA, los pacientes que seguían el TDO tuvieron mayores tasas de éxito del tratamiento, adhesión y conversión del esputo a los 2 meses; asimismo, tuvieron tasas ligeramente menores de pérdida de contacto durante el seguimiento y de aparición de farmacoresistencia. Sin embargo, los pacientes bajo TDO tuvieron una tasa de recaída ligeramente mayor. El grupo de elaboración de las directrices consideró que, en general, la evidencia no era sólida en lo que respecta a mostrar una clara ventaja del TDO solo en comparación con el TAA o viceversa. Sin embargo, la evidencia mostró que algunos subgrupos de pacientes (por ejemplo, pacientes con TB e infección por el VIH) que presentaban factores que afectan a la adhesión al tratamiento probablemente se beneficien del TDO más que otros; o que es probable que determinados tipos de dispensación del TDO (por ejemplo, ubicaciones para el TDO o prestadores del TDO) funcionen mejor que otros. La evidencia también mostró que cuando los pacientes recibían intervenciones para fomentar la adhesión al tratamiento (por ejemplo, diferentes combinaciones de educación del paciente, formación del personal, apoyo material, apoyo psicológico, mecanismos de seguimiento y uso de monitores para el control de la medicación) junto con el TDO o el TAA, los resultados del tratamiento mejoraron significativamente en comparación con el TDO o el TAA solos (*véase más adelante*). Solo se disponía de estudios de cohortes para examinar el TDO y el TAA en pacientes con TB e infección por el VIH (111-127), y muchos de estos estudios se llevaron a cabo antes de la llegada del TAR o poco después de la introducción temprana del TAR en los pacientes con TB e infección por el VIH (123-126). Como ya se ha mencionado, el TDO lo podían haber administrado diversos tipos de personas en distintos entornos, como los hogares y los consultorios, y, ocasionalmente durante la fase inicial de tratamiento intensivo, en el hospital. Unos pocos estudios proporcionaron incentivos y facilitadores o proporcionaron el TDO solo para las personas a las que se consideró en mayor riesgo de pérdida de contacto durante el seguimiento. Los pacientes con TB e infección por el VIH que recibieron TAA presentaron menores tasas de éxito del tratamiento, finalización del tratamiento y curación. Tuvieron mayores tasas de mortalidad, fracaso del tratamiento y pérdida de contacto durante el seguimiento. La evidencia demostró que los pacientes con TB e infección por el VIH, como subgrupo, se benefician más del TDO que los pacientes con TB general, y que el TAA solo no es aconsejable en los pacientes con TB e infección por el VIH. Razones como el aumento de las tasas de interacciones farmacológicas y la presencia de una enfermedad más grave en esta cohorte pueden hacer que el TDO aventaje significativamente al TAA. En la revisión sistemática también se examinaron el TDO y el TAA en pacientes con TB-MDR. Sin embargo, se dispuso de muy pocos datos de un estudio de cohortes (114). Hubo mayores tasas de mortalidad y de falta de adhesión al tratamiento y menores tasas de finalización del tratamiento en los pacientes con TB-MDR bajo TAA en comparación con los pacientes bajo TDO, aunque las diferencias no fueron significativas.

Prestadores del TDO. Para examinar el efecto de los prestadores del TDO en comparación con el TAA se dispuso de ensayos comparativos aleatorizados (91, 93-95) y estudios observacionales (98, 99, 102, 104, 109, 112, 117, 119, 120, 122, 123, 127). Los prestadores se agruparon como trabajadores de salud, prestadores no profesionales y familiares. El grupo de los trabajadores de salud era variado e incluía a personal que trabajaba en diferentes niveles de los sistemas de atención de la salud y que habían recibido

capacitación en materia de salud. Los trabajadores de salud podían ser enfermeras, médicos o trabajadores de salud comunitarios capacitados. Los prestadores no profesionales también eran diversos y podían ser maestros, voluntarios de la comunidad o curanderos tradicionales. El TDO administrado por prestadores no profesionales se asoció a mayores tasas de éxito del tratamiento y de curación, y a una tasa ligeramente menor de pérdida de contacto durante el seguimiento en comparación con el TAA. Los pacientes que recibieron TDO administrado por un familiar tuvieron mayores tasas de éxito del tratamiento y menores tasas de pérdida de contacto durante el seguimiento en comparación con los pacientes que usaron el TAA. Cuando se comparó el TDO administrado por un trabajador de salud con el TAA, las tasas de curación y de adhesión al tratamiento fueron mayores, y las tasas de recidiva y de aparición de farmacoresistencia fueron menores con el TDO administrado por un trabajador de salud. También se examinó el efecto que los diferentes tipos de prestadores del TDO tuvieron sobre los resultados. Se comparó el TDO administrado por trabajadores de salud y el TDO administrado por prestadores no profesionales. Entre los artículos publicados solo había estudios observacionales (99, 102, 119, 128-132). Se observaron tasas de éxito ligeramente mayores, así como menores tasas de mortalidad, fracaso del tratamiento y pérdida del contacto durante el seguimiento, en los pacientes que recibieron el TDO administrado por un prestador de atención no profesional en comparación con un trabajador de salud, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Cuando se comparó el TDO administrado por un miembro de la familia y el administrado por un trabajador de salud, las tasas de mortalidad, pérdida de contacto durante el seguimiento y fracaso del tratamiento fueron mayores, y las tasas de éxito del tratamiento, curación y adhesión al tratamiento fueron menores en los pacientes que habían recibido TDO administrado por miembros de la familia. Por lo tanto, aunque el TDO a cargo de un trabajador de salud, un prestador de servicios no profesional y un miembro de la familia mostraron ventajas en comparación con el TAA, la prestación de servicios por parte de prestadores no profesionales capacitados y trabajadores de salud son las opciones preferidas para el TDO, y los miembros de la familia son los prestadores de TDO menos preferidos.

Ubicación de la prestación del TDO. En ensayos comparativos aleatorizados y estudios observacionales se examinó de qué manera la ubicación de la prestación del TDO afectaba al resultado del tratamiento. Las ubicaciones se agruparon por TDO en la comunidad o en el hogar, y TDO en instalaciones de atención de salud (91, 93, 95, 97, 104, 109, 117, 119, 122, 123, 133-170). El TDO en la comunidad o en el hogar se definió como el TDO administrado en la comunidad cercana al hogar o al lugar de trabajo del paciente. En general, el TDO en la comunidad o en el hogar se proporcionó cerca de los pacientes. El TDO en establecimientos de salud se definió como el TDO administrado en un centro de salud, un consultorio o un hospital. Hubo algunos casos de TDO en la comunidad o en el hogar que proporcionaron trabajadores de salud. Cuando se comparan las ubicaciones del TDO, el TDO en la comunidad o en el hogar tuvieron mayores tasas de éxito del tratamiento, curación, finalización del tratamiento y conversión del esputo a los 2 meses. El TDO en la comunidad o en el hogar también se asoció a menores tasas de mortalidad y de resultados desfavorables en comparación con el TDO en establecimientos de atención de salud. Cuando se comparó el TDO en la comunidad o el TDO en un establecimiento de atención de salud con el TAA, no hubo diferencias significativas en los resultados de los ensayos comparativos aleatorizados. Sin embargo, los estudios de cohortes mostraron mayores tasas de éxito del tratamiento y de adhesión al tratamiento, y menor tasa de pérdida de contacto durante el seguimiento con el TDO en la comunidad o el hogar que con el TAA. Los datos observacionales de estudios de cohortes también mostraron tasas más bajas de finalización del tratamiento y tasas ligeramente mayores de fracaso del tratamiento y de pérdida de contacto durante el seguimiento en el TDO en establecimientos de atención de salud, en comparación con el TAA. Por lo tanto, el TDO en la comunidad o en el hogar es la opción preferida en lugar del TDO en establecimientos de atención de salud y el TAA. Combinando la evidencia sobre los prestadores del TDO y las ubicaciones donde se administra, el TDO debe proporcionarse preferiblemente en el hogar o en la comunidad y preferentemente debe hacerlo un trabajador de salud o un prestador no profesional

capacitado. El TDO en un establecimiento de atención de salud, el TDO proporcionado por un miembro de la familia y el tratamiento no supervisado no son opciones preferidas.

Tratamiento observado por video (TOV). En lo que respecta al TOV, solo hubo dos estudios de cohortes de países de ingresos altos y no había datos de países de ingresos bajos y medianos (171, 172). En estos estudios se comparó el TDO en persona con el TOV en tiempo real. En lo que respecta a los pacientes a los que se les proporcionó el TOV, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la finalización del tratamiento y la mortalidad en comparación con los pacientes que recibieron TDO en persona. Aunque existe cierta preocupación en cuanto al carácter indirecto de la evidencia del TOV, debido a que los estudios se realizaron en países de ingresos altos, y a la incertidumbre de la evidencia en torno al uso del TOV, los resultados de los dos estudios de cohortes mostraron que el TDO en persona no era mejor que el TOV. El TDO ha sido el tratamiento de referencia al que aspiran muchos programas, incluso aunque en la práctica tengan que recurrir al TAA en muchos pacientes debido a la falta de recursos. Las ventajas de usar el TOV son su capacidad de observar la adhesión al tratamiento a distancia, e incluso cuando las personas viajan y no pueden visitar a un prestador del TDO o ser visitadas por él. Asimismo, el TOV es más flexible en su adaptación a los horarios de las personas, ya que ofrece una observación virtual a diferentes horas del día. El TOV podría ayudar a lograr mejores niveles de interacción con el paciente a un costo mucho menor y con menos inconvenientes en comparación con el TDO presencial. El TOV puede utilizarse para complementar al TDO presencial o a otras opciones de administración del tratamiento, o para sustituirlos. Por ejemplo, no se espera que un paciente reciba el TOV como única opción de supervisión mientras dure el tratamiento. Además, la tecnología que se necesita para el TOV (internet de banda ancha y teléfonos inteligentes) cada vez está más disponible en entornos con recursos limitados. Por otra parte, las opciones de provisión del TOV están evolucionando (por ejemplo, mayor posibilidad de comunicación en tiempo real además del vídeo grabado) y, por lo tanto, es probable que en los próximos años se desarrollen más la evidencia y las prácticas correctas, especialmente a partir de los ensayos comparativos aleatorizados en curso. Los beneficios del TOV pueden hacerse más evidentes a medida que los programas puedan elegir las formas de TOV que mejor satisfagan sus necesidades. De hecho, el TOV puede ser particularmente útil para aliviar la carga del sistema de atención de la salud en los países de ingresos bajos y medios.

Conjunto de intervenciones combinadas para fomentar la adhesión al tratamiento. Se revisaron ensayos comparativos aleatorizados y estudios observacionales en los que se examinaron los efectos de intervenciones combinadas para fomentar la adhesión al tratamiento (137-143, 172-178). Cuando se comparó a pacientes que recibieron intervenciones combinadas para fomentar la adhesión al tratamiento junto con el TDO o el TAA con los que solo recibieron el TDO o TAA, los pacientes que recibieron intervenciones combinadas para fomentar la adhesión al tratamiento tuvieron mayores tasas de éxito del tratamiento, finalización del tratamiento, curación y adhesión al tratamiento, así como menores tasas de mortalidad y de pérdida de contacto durante el seguimiento. La combinación de los tipos de intervenciones para fomentar la adhesión al tratamiento fue variada (cuadro 8.1). Entre estas intervenciones se encontraban diferentes combinaciones de educación del paciente, formación del personal, apoyo material (por ejemplo, alimentos, incentivos financieros, gastos de transporte, primas por alcanzar los objetivos del tratamiento), apoyo psicológico y asesoramiento. Las intervenciones de adhesión al tratamiento también incluían mecanismos de seguimiento como visitas domiciliarias, el uso de comunicaciones de salud digital (por ejemplo, SMS, llamadas telefónicas) o un monitor para el control de la medicación. Las intervenciones deben seleccionarse basándose en una evaluación de las necesidades de cada paciente, los recursos del prestador y las condiciones para la implementación.

Cuadro 8.1. Intervenciones para fomentar la adhesión al tratamiento

Intervención para fomentar la adhesión al tratamiento	Descripción
Educación del paciente	Educación en materia de salud y asesoramiento.
Formación del personal	Educación, recordatorio gráfico o visual, herramienta educativa y ayuda de escritorio para la toma de decisiones y recordatorio.
Apoyo material	Alimentos o apoyo financiero como comidas, cestas de alimentos, complementos alimenticios, vales de alimentos, ayudas para el transporte, ayudas para gastos de subsistencia, incentivos para la vivienda o bonificaciones financieras. Este apoyo aborda costos indirectos que afrontan los pacientes o las personas que los atienden al acceder a los servicios de atención de salud y, posiblemente, intenta mitigar las consecuencias de la pérdida de ingresos relacionada con la enfermedad.
Apoyo psicológico	Sesiones de asesoramiento o apoyo de grupos de pares.
Mecanismos de seguimiento	Comunicación con el paciente, incluida la visita domiciliaria o mediante comunicación por teléfono móvil, por ejemplo, mediante SMS o una llamada telefónica (de voz).
Monitor digital para el control de la medicación	Un monitor digital para el control de la medicación es un dispositivo que puede medir el tiempo que transcurre entre las ocasiones en que se abre el pastillero. El monitor para el control de la medicación puede tener recordatorios sonoros o enviar un SMS para recordar al paciente que debe tomar los medicamentos, junto con un registro de los momentos en que se abre el pastillero.

Mecanismos de seguimiento e intervenciones digitales para la atención de salud en lugar del TOV. Se incluyeron diversos mecanismos de seguimiento en ensayos comparativos aleatorizados y en estudios observacionales (171, 172, 179-191). Estas intervenciones podían incluir SMS, llamadas o recordatorios telefónicos automatizados. Los pacientes que no acudieron a las citas o que no recogieron sus medicamentos recibieron cartas de recordatorio o visitas domiciliarias de los trabajadores de salud. También se utilizaron monitores para el control de la medicación o sistemas informáticos en el consultorio para ayudar a los trabajadores de salud a localizar a los pacientes. Los monitores para el control de la medicación pueden medir el tiempo que transcurre entre las aperturas del pastillero, dar recordatorios sonoros, grabar cuándo se abre el pastillero o enviar recordatorios por SMS para que el paciente tome los medicamentos. Hubo mayores tasas de éxito del tratamiento, adhesión al tratamiento y conversión del esputo a los 2 meses, y menores tasas de mortalidad, pérdida de contacto durante el seguimiento y aparición de farmacoresistencia con los métodos de seguimiento, ya sea a través de visitas domiciliarias o de la comunicación por telefonía móvil (SMS o llamada telefónica). Cuando las intervenciones de telefonía móvil (SMS o llamada telefónica) se examinaron por separado, hubo mayores tasas de éxito del tratamiento, curación y conversión del esputo a los 2 meses, y menores tasas de fracaso del tratamiento, pérdida de contacto durante el seguimiento, cumplimiento deficiente y resultados desfavorables con los recordatorios mediante telefonía móvil en comparación con la ausencia de intervención. Los monitores para el control de la medicación se asociaron a mejores tasas de adhesión y resultados favorables, y las intervenciones combinadas con SMS y monitores para el control de la medicación también se asociaron a una mayor adhesión en comparación con la ausencia de intervención. Cabe señalar, sin embargo, que solo se disponía de un pequeño número de estudios para todas las intervenciones de salud digital. Con todas las intervenciones digitales y todos los mecanismos de seguimiento, incluido el TOV, se debe preservar el apoyo al paciente y la capacidad de que este interactúe con los trabajadores de salud. De hecho, estas intervenciones deben considerarse como herramientas que

permiten una mejor comunicación con el prestador de atención de salud y no como sustitutos de otras intervenciones para fomentar la adhesión. En la práctica, se espera que los SMS, las llamadas telefónicas y el TOV sustituyan al TDO en persona durante determinados períodos y no durante toda la duración del tratamiento, y que promuevan enfoques de atención centrados en el paciente. Las intervenciones de telefonía móvil, los mecanismos de seguimiento y el TOV también pueden aumentar la equidad en materia de salud si se reduce la necesidad de viajar a un consultorio de salud o a la casa de un paciente. Sin embargo, la capacidad de los pacientes de participar en estos programas depende de si viven en una zona con buenas infraestructuras de telecomunicaciones.

Apoyo material para los pacientes. Se examinaron los efectos del apoyo material tanto en ensayos comparativos aleatorizados (150-153) como en estudios observacionales (159, 192-199). Las intervenciones incluyeron la entrega de comidas con el TDO, vales de alimentos mensuales, cestas de alimentos, suplementos alimenticios y vitaminas. El apoyo alimentario para los pacientes y los miembros de la familia es un incentivo importante para los pacientes con TB y también ayuda a proteger a los pacientes de los costos catastróficos asociados a la TB. La comida puede ser un incentivo, pero también puede mejorar biológicamente el resultado debido a la reducción de la desnutrición y a la consiguiente mejora de la función inmunitaria. Otro apoyo material podría ser el apoyo financiero en forma de incentivos financieros, ayudas para el transporte, ayudas para gastos de subsistencia, incentivos para la vivienda o bonificaciones financieras después de alcanzar las metas del tratamiento. Se observaron mayores tasas de éxito del tratamiento, finalización del tratamiento y conversión del esputo en los pacientes que recibieron apoyo material, y menores tasas de fracaso del tratamiento y pérdida de contacto durante el seguimiento en los pacientes que no recibieron apoyo material. Cabe destacar que todos estos estudios se realizaron en países de ingresos bajos y medianos, por lo que presumiblemente estos incentivos fueron de gran valor para los pacientes en estos entornos. Sin embargo, el apoyo material sería de gran valor para los pacientes con TB incluso en países de ingresos más altos, sobre todo en los países que no tienen un buen sistema de bienestar social, ya que la TB es una enfermedad propia de la pobreza. En los estudios de esta revisión se encontró que el apoyo material se daba generalmente a los grupos más vulnerables y, por lo tanto, la equidad en materia de salud mejoró presumiblemente con esta intervención. Sin embargo, si estos incentivos no se aplican equitativamente, las disparidades en materia de salud pueden aumentar. Es probable que la distribución del apoyo material dependa del contexto del país y pueda tener efectos diferentes dentro de cada país y de unos países a otros.

Educación del paciente o asesoramiento. En el análisis del beneficio de la educación del paciente se incluyeron ensayos comparativos aleatorizados (145-148) y un estudio observacional (156). Los pacientes que recibieron educación o asesoramiento tuvieron mayores tasas de éxito del tratamiento, finalización del tratamiento, curación y adhesión al tratamiento, así como menores tasas de pérdida de contacto durante el seguimiento. Cabe señalar que, en este caso, el “asesoramiento” se refiere al asesoramiento educativo y no a la orientación psicológica. La educación del paciente podría incluir la educación oral o escrita a través de los trabajadores de salud o de los farmacéuticos. La educación puede realizarse una sola vez en el momento del alta de la fase intensiva del tratamiento o cada vez que el paciente acuda para recibir atención de seguimiento. La sesión educativa puede incluir solo al trabajador de salud o podría involucrar a la red social del paciente y a los miembros de su familia. Es importante asegurarse de que la educación y el asesoramiento se realicen de una manera culturalmente apropiada. Por otro lado, es posible que determinadas poblaciones marginadas requieran medidas educativas especiales.

Formación del personal. La formación del personal puede incluir la capacitación entre pares, ayudas visuales que faciliten el inicio de conversaciones con los pacientes, otras herramientas que ayuden en la toma de decisiones y como recordatorios, y la formación del personal de laboratorio. Esta intervención se examinó tanto en ensayos comparativos aleatorizados como en estudios observacionales (149, 150,

199, 200). Con la formación del personal, se registraron mayores tasas de éxito en el tratamiento y tasas ligeramente menores de mortalidad y pérdida de contacto durante el seguimiento. Con mejor formación del personal, es probable que el tratamiento de los pacientes mejore y que disminuya cualquier estigma que los trabajadores de salud puedan tener hacia los pacientes, a medida que los trabajadores de salud entiendan mejor la enfermedad y el tratamiento de la TB.

Apoyo psicológico. El apoyo psicológico fue variado y podía incluir grupos de autoayuda, asesoramiento para abandonar el consumo de alcohol y clubes de TB (137, 155, 201). Los pacientes con acceso al apoyo psicológico tuvieron mayores tasas de finalización del tratamiento y de curación, así como menores tasas de fracaso del tratamiento y de pérdida de contacto durante el seguimiento. Sin embargo, al grupo de elaboración de las directrices le preocupaba la confusión en estos estudios debida a la gravedad de la enfermedad en los grupos que recibieron apoyo. Además, la asignación de pacientes a los grupos de apoyo no siempre fue aleatoria. Al considerar estos datos, también se debe tener en cuenta que los tipos de apoyo psicológico son muy variados y quizá no estén adecuadamente representados en esta revisión. Para maximizar la equidad en materia de salud, el apoyo psicológico debe dirigirse a las poblaciones más marginadas.

Atención ambulatoria. Se compararon los resultados de los modelos de atención de la TB-MDR basados principalmente en el tratamiento ambulatorio en consultorios con los que usaban principalmente el tratamiento hospitalario. Los datos utilizados provienen de estudios de costo-efectividad realizados en cuatro países (Estonia y la Federación de Rusia [Tomsk oblast] [202], Perú [203] y Filipinas [204]). El diseño de estos estudios observacionales no permitió hacer una comparación directa de los efectos entre los modelos de atención. Dado que ninguno de los estudios tenía un diseño comparativo y aleatorizado, se consideró que la evidencia era de calidad muy baja. Se creó un modelo de costo-efectividad para todos los posibles Estados Miembros de la OMS en un análisis probabilístico de los datos procedentes de estos cuatro países (205).

Se dio un gran valor a la conservación de los recursos y a los resultados de los pacientes, como la prevención de la muerte y de la transmisión de la TB-MDR como resultado del retraso en el diagnóstico y del tratamiento hospitalario. Siempre debe haber un centro de respaldo para el abordaje de los pacientes que necesitan tratamiento hospitalario. Esto puede ser necesario en ciertos grupos de pacientes en situación de riesgo, como los niños durante la fase intensiva, en los que puede ser necesario un seguimiento estrecho durante cierto período de tiempo.

Atención descentralizada. A medida que se amplíe el uso de la prueba Xpert MTB/RIF, aumentará el número de pacientes a los que se les diagnostique e incluya en el tratamiento de la TB-MDR. La prestación de tratamiento y atención en centros de salud descentralizados es un enfoque práctico para aumentar la escala del tratamiento y la atención a los pacientes que reúnen los requisitos para recibir tratamiento para la TB-MDR. Por lo tanto, se realizó una revisión sistemática del tratamiento y la atención a los pacientes con TB-MDR confirmada bacteriológicamente o diagnosticada clínicamente en sistemas descentralizados en comparación con sistemas centralizados para reunir evidencia sobre si es probable que la calidad del tratamiento y de la atención se vea comprometida con un enfoque descentralizado. Se analizaron datos de ensayos comparativos aleatorizados y de estudios observacionales, la mayoría de los cuales procedían de países de ingresos bajos y medianos (201, 206-213). El examen aportó valor adicional a la recomendación de las directrices anteriores (2) sobre la preferencia por los modelos de atención ambulatoria antes que la atención hospitalaria en los pacientes con TB-MDR, cuando la evidencia se examinó solo en lo que respecta al tratamiento y la atención de los pacientes fuera o dentro de los hospitales. En el examen, la atención descentralizada se definió como la atención prestada, en la comunidad local donde vive el paciente, por centros de salud no especializados o periféricos, por

trabajadores de salud o enfermeras de la comunidad, médicos no especializados, voluntarios de la comunidad o personas que apoyan el tratamiento.

La atención puede prestarse en lugares de encuentro locales o en el hogar o el lugar de trabajo del paciente. El tratamiento y la atención incluían el TDO y el apoyo al paciente, además de las inyecciones durante la fase intensiva. En este grupo, se aceptó una breve fase de hospitalización de menos de 1 mes para los pacientes que lo necesitaban en la fase inicial del tratamiento o cuando tenían alguna complicación del tratamiento. La atención centralizada se definió como la atención y el tratamiento hospitalarios proporcionados únicamente por centros o equipos especializados en la TB-DR durante la fase intensiva del tratamiento o hasta la conversión del cultivo o la baciloscopia. Posteriormente, los pacientes podían recibir atención descentralizada. La atención centralizada solía estar a cargo de médicos o enfermeras especializados y podía incluir consultorios ambulatorios centralizados (instalaciones para pacientes ambulatorios ubicadas en el hospital centralizado o cerca de él). El análisis de los datos mostró que el éxito del tratamiento y la pérdida de contacto durante el seguimiento mejoraron con la atención descentralizada en comparación con la atención centralizada. Las diferencias en los riesgos de fallecimiento y de fracaso del tratamiento fueron mínimas entre los pacientes que recibieron atención descentralizada y los que recibieron atención centralizada.

Los datos sobre las reacciones adversas, la adhesión al tratamiento, la farmacorresistencia adquirida y el costo eran escasos. En los estudios revisados se incluyó a personas sin infección por VIH y a personas con infección por el VIH; sin embargo, en estos estudios no se estratificó a los pacientes según la presencia o ausencia de infección por el VIH. Hubo cierto debate con respecto a la calidad de los datos. El grupo de elaboración de las directrices expresó su preocupación por el hecho de que los trabajadores de salud pudieran haber seleccionado para los grupos de atención centralizada a los pacientes que, en su opinión, podrían tener peor pronóstico. Ninguno de los estudios controló este riesgo de sesgo.

Consideraciones relativas a algunos subgrupos

Administración del tratamiento. Aunque las pruebas revisadas no permitieron formular conclusiones acerca de las ventajas del TDO sobre el TAA, o viceversa, en los pacientes con TB, en un análisis de subgrupos de pacientes con TB e infección por el VIH, el TDO mostró un beneficio claro, con resultados del tratamiento significativamente mejores. Es probable que el TDO no sea beneficioso para todos los pacientes, pero es probable que tenga más beneficios en ciertos subgrupos de pacientes con TB. Aparte de los pacientes con TB e infección por el VIH, otros factores o grupos de pacientes que tenían más o menos probabilidades de adhesión al tratamiento y que, por lo tanto, requerían el TDO, no se encontraban dentro del alcance de la revisión sistemática.

Atención descentralizada. Es posible que la atención descentralizada no sea apropiada para los pacientes con TB grave, formas extremadamente infecciosas de la enfermedad, enfermedades concomitantes graves o pacientes para los cuales la adhesión al tratamiento constituye un problema. Las medidas para proteger la seguridad de los pacientes que siguen esquemas de tratamiento para la TB-MDR, en especial los que contienen medicamentos nuevos o novedosos, deben mantenerse en los ámbitos ambulatorios. Estas recomendaciones para la atención descentralizada no deben llevar a descartar la hospitalización si procediera. En esta revisión no se incluyó a pacientes que necesitaban tratamiento quirúrgico.

Consideraciones relativas a la implementación

Intervenciones para fomentar la adhesión al tratamiento. Es probable que la supervisión del tratamiento por sí sola no sea suficiente para lograr que el tratamiento de la TB tenga buenos resultados, por lo que es necesario proporcionar intervenciones adicionales para fomentar la adhesión al tratamiento. Se debe

proporcionar a todos los pacientes educación sobre el tratamiento de la TB. También es necesario ofrecer a los pacientes que reciben tratamiento contra la tuberculosis o un conjunto de otras intervenciones para fomentar la adhesión al tratamiento. Las intervenciones deben seleccionarse basándose en una evaluación de las necesidades de cada paciente, los recursos del prestador y las condiciones para la implementación. Con respecto a las intervenciones telefónicas o asistidas por vídeo, puede haber renuencia a utilizar nuevas tecnologías, lo que dificulta su aplicación. Puede haber problemas de privacidad en torno a la seguridad de los datos telefónicos, por lo que será necesario considerar el cifrado y otras medidas para salvaguardar la privacidad. La viabilidad de la aplicación de este tipo de intervenciones depende de la infraestructura de telecomunicaciones, la disponibilidad de teléfonos y los costos de conexión. Múltiples organizaciones han iniciado programas como estos, de ahí que los programas de TB quizá encuentren útil colaborar y comunicarse con otros programas de prestación de servicios médicos que ya cuentan con infraestructuras. Puede haber renuencia por parte de los encargados de la implementación (por ejemplo, los gobiernos nacionales o locales, los asociados en materia de salud) a pagar incentivos. Es posible que los encargados de la implementación estén más dispuestos a pagar por el apoyo material para subgrupos más pequeños con un riesgo particularmente alto (por ejemplo, los pacientes con TB-MDR). Sin embargo, uno de los componentes de la Estrategia Fin de la TB (206) es proporcionar “protección social y alivio de la pobreza” a los pacientes con TB. Esta publicación hace un llamamiento específico para que se tomen medidas para “aliviar la carga que entrañan la pérdida de ingresos y los costos no médicos que supone buscar atención y recibirla”. En estas protecciones sugeridas se incluyen las ayudas de asistencia social, los vales para alimentos y los paquetes de alimentos. El beneficio del apoyo material que se ha encontrado en esta revisión respalda estos componentes de la estrategia Fin de la TB (206). Para distribuir el apoyo material, sería necesario contar con una infraestructura gubernamental o de organizaciones no gubernamentales (ONG), que incluya mecanismos antifraude (por ejemplo, identificadores personales únicos y fiables) y una contabilidad adecuada para garantizar que los incentivos se distribuyan equitativamente y a las personas que más los necesitan. Los países deben elegir los incentivos más apropiados para su situación.

Administración del tratamiento. El TDO en la comunidad o en el hogar tiene más ventajas que el TDO en establecimientos de salud, aunque los miembros de la familia no deben ser la primera o la única opción para administrar el TDO. El TDO se proporciona mejor en el hogar o en la comunidad y por parte de prestadores no profesionales o trabajadores de salud capacitados. Puede haber dificultades para que los trabajadores de salud proporcionen el TDO en la comunidad o en el hogar, debido al aumento del número de trabajadores de salud necesarios y al aumento de los costos de tiempo del personal y de los viajes diarios a la comunidad o al hogar de los pacientes. Es más factible la provisión del TDO en la comunidad o en el hogar por parte de prestadores locales no profesionales capacitados. Otra opción es la combinación de un prestador no profesional y un trabajador de salud para la prestación de servicios de salud en la comunidad o en el hogar. Es más probable que el TDO en la comunidad o en el hogar sea aceptable y accesible para los pacientes, en comparación con otras formas de TDO. Sin embargo, el estigma puede seguir siendo un problema con el TDO administrado en la comunidad o en el hogar. El hecho de que un trabajador de salud acuda regularmente a la casa de un paciente puede ser estigmatizante, y la sensación de ser “vigilado” puede ser desalentadora para los pacientes. Otras formas de TDO (por ejemplo, por parte de un pariente o un amigo cercano que brinde apoyo emocional) pueden ser más aceptables, pero también pueden ser estigmatizantes. Dada la compleja dinámica social de la familia, es posible que los miembros de la familia no siempre sean las mejores personas para supervisar el tratamiento, y la idoneidad de estos supervisores de la adhesión al tratamiento debe analizarse cuidadosamente en cada contexto nacional o local. Si son familiares quienes proporcionan el TDO, es necesario seleccionarlos y capacitarlos cuidadosamente. Aun así se necesita una supervisión adicional por parte de las personas que apoyan el tratamiento o los trabajadores de salud locales, ya que no se puede depender de los miembros de la familia como única opción para la atención. Los pacientes seguirán necesitando apoyo social, incluso si los miembros de la familia proporcionan el TDO. Al principio del tratamiento, los trabajadores

de salud deben tener en cuenta la evaluación de los posibles factores de riesgo de mala adhesión al tratamiento, para decidir qué opción de administración del tratamiento se debe seleccionar para el paciente. Algunos grupos de pacientes menos proclives a cumplir el tratamiento pueden beneficiarse del TDO más que otros. Otro factor que se debe considerar cuando se seleccionen las opciones de administración del tratamiento es que algunos pacientes con responsabilidades laborales o familiares inflexibles quizá no estén en condiciones de llevar a cabo el TDO. Cualquier opción de administración del tratamiento que se ofrezca a un paciente debe proporcionarse junto con la atención médica adecuada, incluida la recolección regular de medicamentos contra la tuberculosis, las consultas con un médico u otros trabajadores de salud cuando sea necesario, el tratamiento gratuito contra la tuberculosis y el suministro al paciente de información esencial sobre el tratamiento de la TB.

Atención ambulatoria. El costo varió ampliamente en los diversos entornos modelados. El costo por año de vida ajustado en función de la discapacidad (AVAD) evitado por un modelo de atención ambulatoria en un entorno fue a veces mayor que el costo por AVAD evitado mediante un modelo de hospitalización en otro entorno. Sin embargo, el costo por AVAD evitado fue menor en la atención ambulatoria que en la atención hospitalaria en la gran mayoría (al menos el 90%) de los entornos para los que se diseñó un modelo de costo-efectividad. La variación de la costo-efectividad entre los distintos entornos se correlacionó más notablemente con la variación en el costo de los servicios generales de atención de la salud y otros costos no relacionados con medicamentos. Pese a las limitaciones de los datos disponibles, no hubo ninguna evidencia que estuviera en conflicto con la recomendación y que indicara que el tratamiento en un modelo de atención hospitalaria se asocia a un resultado del tratamiento más favorable.

Con un modelo ambulatorio se puede mejorar la costo-efectividad general de la atención de los pacientes que reciben tratamiento para la TB-MDR. Los beneficios incluyen la reducción del uso de recursos, y al menos el mismo número de muertes evitadas entre los casos primarios y los secundarios en comparación con los modelos de hospitalización. Este resultado se basa en el tratamiento ambulatorio en el consultorio (los pacientes acuden a un establecimiento de atención de salud); en algunos entornos, el tratamiento ambulatorio domiciliario (proporcionado por un trabajador de salud en la comunidad) podría mejorar aún más la costo-efectividad. El beneficio de la reducción de la transmisión solo puede esperarse si se aplican las medidas adecuadas de control de infecciones en el consultorio. Se puede minimizar la posible exposición a personas que son infecciosas reduciendo o evitando la hospitalización cuando sea posible, disminuyendo el número de consultas ambulatorias, evitando el hacinamiento en las salas y en las zonas de espera, y dando prioridad a los enfoques de atención comunitaria para el abordaje de la TB (214). El esquema que se utilizó en uno de los estudios sobre la atención ambulatoria se remonta a una época en que las combinaciones de medicamentos aún no estaban optimizadas, por lo que los resultados obtenidos fueron probablemente inferiores a los que se pueden obtener con los esquemas que se emplean actualmente. El ingreso hospitalario de pacientes en los que no esté justificado también puede tener consecuencias sociales y psicológicas importantes que deben tenerse en cuenta.

Puede haber algunas barreras importantes para acceder a la atención ambulatoria en consultorios, como la distancia que se debe recorrer y otros costos que afronta cada paciente. Se debe evitar el desplazamiento de costos desde el prestador de servicios hacia el paciente, y es posible que la implementación deba ir acompañada de los facilitadores adecuados. Si bien cabe esperar que la administración de un tratamiento adecuado a los pacientes reduzca la carga bacteriana y la transmisión de la TB-DR, las medidas de control de infecciones en el domicilio y en el consultorio deberán formar parte de un modelo ambulatorio de atención para reducir el riesgo de transmisión en los hogares, la comunidad y los consultorios. Los programas de control de la TB tendrán que considerar si son capaces de reasignar recursos del hospital para apoyar la atención ambulatoria con el fin de emprender los cambios necesarios en el abordaje de los pacientes. La elección entre estas opciones afectará a la viabilidad de la implementación de la recomendación en un programa concreto.

Atención descentralizada. Los programas nacionales de TB deben tener directrices estandarizadas con respecto a qué pacientes cumplen los requisitos para recibir atención descentralizada. Se debe dar un gran valor a las preferencias de los pacientes cuando elijan la atención centralizada o descentralizada.

La atención descentralizada de los pacientes con TB-MDR requiere una supervisión adecuada del tratamiento, educación del paciente y apoyo social, capacitación del personal, prácticas de control de las infecciones y garantía de calidad. Las opciones óptimas de supervisión del tratamiento y las intervenciones para fomentar la adhesión al tratamiento que se recomiendan en esta sección deben considerarse en el caso de los pacientes con TB-MDR que reciben atención descentralizada.

En varios de los estudios de la revisión se abordaron los costos del tratamiento. Sin embargo, se constató que las estimaciones de los costos variaban mucho y que no se podían hacer recomendaciones concretas en función de los costos. Es probable que las necesidades de recursos varíen debido a que los programas de tratamiento de la TB son muy variables, por lo que los costos de estos programas varían de un país a otro. El grupo de elaboración de las directrices planteó varios temas para que los programas de TB los consideraran. Aunque generalmente se considera que la hospitalización es más costosa que la atención ambulatoria, los costos de los programas ambulatorios de buena calidad también pueden ser significativos. Además, los costos de los servicios ambulatorios pueden variar significativamente según los servicios prestados. Una medida de ahorro de costos que se debe considerar en la atención descentralizada es que los pacientes pueden recibir tratamiento más rápido. Entre los beneficios financieros de la atención descentralizada se encuentran el hecho de encontrar a los pacientes antes de que estén muy enfermos y necesiten más atención médica, mientras que el hecho de tratar a las personas antes de que la TB pueda transmitirse a sus contactos sería un beneficio para la salud pública.

Si un paciente vive con una persona de un grupo de alto riesgo, como una persona con infección por el VIH o un niño pequeño, puede haber complicaciones si se envía al paciente a casa para que reciba tratamiento. Sin embargo, el riesgo que plantean estos grupos de alto riesgo varía significativamente, dependiendo de si el programa de TB ofrece tratamiento preventivo a las personas de alto riesgo. Se están llevando a cabo estudios que incluyen el tratamiento preventivo de la TB-MDR.

Otro problema de aplicación que se debe considerar es que en algunos entornos puede ser ilegal tratar a pacientes con TB-MDR en un entorno descentralizado, sobre todo cuando el tratamiento incluye la aplicación de inyecciones. Es necesario abordar estos problemas jurídicos.

Prioridades en materia de investigación

Además de resumir la evidencia disponible, las revisiones realizadas para estas directrices unificadas revelaron varias lagunas en los conocimientos actuales sobre aspectos cruciales del tratamiento y la atención de la TB-DR. A las estimaciones del efecto para los estudios realizados en pacientes se les asignó comúnmente una calificación de certeza baja o muy baja, lo cual es una de las principales razones por las que la mayoría de las recomendaciones de estas guías son condicionales. Persisten algunas de las lagunas identificadas en las anteriores directrices sobre el tratamiento de la TB (6). Al completar los marcos de toma de decisiones basada en la evidencia del sistema GRADE, se observó una carencia de estudios sobre cómo los pacientes, los cuidadores y otros interesados directos valoran las diferentes opciones de tratamiento y los distintos resultados, como el tiempo necesario para la conversión del esputo, la curación, el fracaso del tratamiento y la recaída, la muerte y los EAG. La investigación en materia de implementación, los estudios sobre el uso de recursos, el costo incremental, la aceptabilidad, la viabilidad, la equidad, los valores y las preferencias de los pacientes y los trabajadores de salud, así

como la inclusión de indicadores de la calidad de vida, serían pertinentes para muchas cuestiones prioritarias en el manejo programático de la TB-DR.

Las prioridades en materia de investigación que identificaron los sucesivos grupos de elaboración de las directrices se agrupan en las secciones respectivas de estas directrices, aunque algunas de ellas están interrelacionadas.

Sección 1. Esquemas de tratamiento para la tuberculosis resistente a la isoniácida (TB-Hr)

La elaboración de las recomendaciones actuales fue posible gracias a la disponibilidad de datos de pacientes individuales sobre la TB-Hr a escala mundial. Al igual que en otros análisis de datos de pacientes individuales que se han realizado en los últimos años para fundamentar las directrices de tratamiento de la OMS, el análisis de datos de pacientes individuales sobre la TB-Hr facilitó la comparación de diferentes grupos de pacientes, algunos ajustes en función de covariables y una mejor interpretación de los resultados (43). Es importante que los investigadores y los programas nacionales sigan contribuyendo con registros de pacientes a los datos de pacientes individuales sobre la TB-Hr, para aumentar su valor como fuente de información para futuras políticas de tratamiento.

Cabe señalar que todas las recomendaciones eran condicionales y se basaron en una certeza muy baja en las estimaciones del efecto. Por lo tanto, se necesita realizar más investigaciones para fundamentar el refinamiento de las políticas con el fin de optimizar el tratamiento de la TB-Hr. El grupo de elaboración de las directrices identificó varias prioridades en materia de investigación, incluidas las que se indican a continuación:

- La necesidad de ensayos comparativos y aleatorizados en los que se evalúen la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de esquemas para la TB-Hr y para los casos con resistencia adicional a otros fármacos, como el etambutol o la pirazinamida (por ejemplo, polirresistencia).
- La investigación para aclarar los posibles beneficios y los riesgos del tratamiento con isoniácida en dosis altas.
- Estudios de gran calidad sobre la optimización de la composición y duración de los esquemas en pacientes pediátricos y adultos, en particular en lo que se refiere a la isoniácida en dosis altas, las fluoroquinolonas y otros medicamentos de segunda línea, y sobre la reducción de la duración del tratamiento con pirazinamida.
- Estudios de modelado para estimar el número necesario de pacientes a los que se debe tratar para el uso empírico de un esquema de tratamiento de la TB-Hr, equilibrando los riesgos y los beneficios.
- Estudios de gran calidad sobre la prolongación del tratamiento en los pacientes con infección por el VIH.
- Estudios de gran calidad en los que se evalúen esquemas para la TB extrapulmonar o diseminada.
- La viabilidad de desarrollar combinaciones en dosis fijas solo para REZ (con o sin integración de la levofloxacina).
- El seguimiento de la respuesta de los pacientes mediante genotipos de resistencia a la isoniácida (por ejemplo, mutaciones *katG* en comparación con las mutaciones *inhA*), ya se trate de un paciente en concreto o de la distribución de genotipos en una población.
- La costo-efectividad de los diferentes enfoques de las PSD, incluidas las pruebas rápidas de detección de la resistencia a la isoniácida y a la rifampicina, en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento.
- La investigación mediante acción participativa dentro de las comunidades y con otros interesados directos (por ejemplo, profesionales de campo, trabajadores de la comunidad) para explorar los factores socioculturales que pueden facilitar la adhesión al tratamiento e influir en los resultados.

- El efecto de la polirresistencia de fondo a las fluoroquinolonas o la isoniacida en los resultados del tratamiento.
- La exactitud diagnóstica de los LPA de segunda línea en pacientes con TB sensible a la rifampicina.

Sección 2. Composición de los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR

- La combinación de medicamentos y el enfoque óptimos para diseñar esquemas para pacientes adultos y pediátricos con TB-MDR/RR con o sin resistencia adicional a fármacos clave.
- Los ensayos comparativos aleatorizados, especialmente los que incluyen nuevos fármacos y esquemas, siguen siendo poco frecuentes. La publicación de los resultados de los primeros ensayos de fase III de la TB-MDR ha dado lugar a un debate sustancial sobre la trascendencia clínica del diseño y los criterios de valoración elegidos para estos estudios, lo que requiere a veces un análisis adicional de los datos fuera del protocolo para examinar el posible valor añadido de las intervenciones experimentales.
- Inclusión y notificación por separado de los resultados de subgrupos clave en los ensayos comparativos aleatorizados, en particular los pacientes pediátricos, las embarazadas y las mujeres que amamantan, así como los pacientes con VIH que siguen tratamiento.
- Estudios de farmacocinética y seguridad para determinar la dosis óptima del fármaco (especialmente en el embarazo) y el efecto de la manipulación extemporánea de las formas farmacéuticas existentes.
- El registro completo de los EA y datos estandarizados sobre la clase de órgano, la gravedad, la intensidad y la certeza de la asociación para permitir la comparación significativa, entre estudios, subgrupos de pacientes y diferentes esquemas, de la asociación entre los EA y la exposición a distintos medicamentos.
- La determinación del número mínimo de fármacos y la duración mínima del tratamiento (sobre todo en pacientes que han recibido con anterioridad tratamiento para la TB-MDR).
- La mejora de los métodos de diagnóstico y de las PSD (por ejemplo, pruebas para determinar la sensibilidad a la pirazinamida, especialmente en el caso de medicamentos para los que no se dispone actualmente de métodos moleculares rápidos sobre el terreno).
- Las investigaciones y los desarrollos adicionales serían particularmente útiles en lo que atañe a los siguientes fármacos:
 - *levofloxacin*: optimización de la dosis (el estudio Opti-Q proporcionará en breve nueva información al respecto [215]);
 - *bedaquilina*: uso en niños para determinar las propiedades farmacocinéticas óptimas; análisis de costo-efectividad revisados basados en el metanálisis de datos de pacientes individuales; optimización de la duración tanto en adultos como en pacientes pediátricos;
 - *linezolid*: optimización de la dosis y la duración tanto en adultos como en pacientes pediátricos; factores predictivos de las reacciones adversas propios de los pacientes;
 - *clofazimina*: optimización de la dosis, especialmente en los pacientes pediátricos; cualquier valor añadido al usar una dosis de carga; disponibilidad de métodos para las PSD;
 - *cicloserina o terizidona*: diferencias de eficacia entre ambos medicamentos; enfoques para analizar la sensibilidad a ellos; mejores prácticas en la atención psiquiátrica de las personas que toman estos fármacos;
 - *delamanid*: mejor conocimiento de su papel en los esquemas de tratamiento de la TB-MDR, incluido los pacientes pediátricos (farmacocinética y farmacodinámica), las personas con infección por el VIH y las embarazadas; mecanismos de desarrollo de la resistencia a los medicamentos; optimización de la duración tanto en adultos como en pacientes pediátricos;
 - *pirazinamida*: pruebas moleculares para la detección de farmacoresistencia (ya sea con LPA o con otro método);
 - *fármacos carbapenémicos*: dada su efectividad en las revisiones de la evidencia, es importante realizar más investigaciones sobre su papel en los esquemas de tratamiento de la TB-MDR, incluidos

el posible papel y la costo-efectividad del ertapenem (que puede administrarse por vía intramuscular) como sustituto del meropenem y de la combinación imipenem-cilastatina;

- *amikacina*: seguridad y efectividad de la administración tres veces por semana en una dosis mayor (alrededor de 25 mg/kg al día) (54).

Sección 3. Duración de los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR

- Identificación de los factores que determinan la duración óptima del tratamiento (por ejemplo, antecedentes de tratamiento, patrones de resistencia iniciales, parte del cuerpo afectada por la enfermedad, edad).
- Exploración de estrategias para optimizar el equilibrio entre los beneficios y los daños de la duración de los esquemas de tratamiento mediante enfoques de estratificación de riesgos.

Sección 4. Uso del esquema acortado estandarizado para el tratamiento de la TB-MDR

- La efectividad y la seguridad de variantes del esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR en las que el fármaco inyectable se sustituye por un fármaco oral (por ejemplo, bedaquilina) y la duración total se reduce a 6 meses o menos.
- La comparación de la efectividad de estas variantes del esquema acortado sería útil en:
 - subgrupos de pacientes que a menudo han sido excluidos sistemáticamente de los estudios o de las cohortes de los programas de los países, como los pacientes pediátricos, los pacientes con resistencia adicional, los que presentan TB extrapulmonar y las mujeres durante el embarazo o la lactancia;
 - entornos donde la resistencia de fondo a fármacos distintos de las fluoroquinolonas y a los fármacos inyectables de segunda línea es elevada (por ejemplo, pirazinamida o resistencia de alto nivel a la isoniacida).

Sección 5. Seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento de la TB-MDR mediante el cultivo

- El análisis futuro de los factores predictivos y biomarcadores del fracaso del tratamiento (relacionados con la cepa, el esquema y el huésped), además de la respuesta bacteriológica, en los siguientes subgrupos importantes sería útil para identificar más opciones de ahorro de recursos y para reducir el tiempo necesario para tomar decisiones:
 - pacientes <15 años,
 - pacientes con TB extrapulmonar (diferentes formas),
 - pacientes que siguen esquemas de tratamiento de la TB-MDR acortados (variantes estandarizadas o completamente orales).
- También será útil seguir evaluando el posible papel de las pruebas moleculares rápidas de futura generación más allá de las pruebas diagnósticas, para hacer también el seguimiento de la respuesta al tratamiento.
- Deben evaluarse los desafíos de ingeniería para aplicar sistemas de cultivo de líquidos más asequibles.

Sección 7. Tratamiento quirúrgico para los pacientes que siguen tratamiento farmacológico de la TB-MDR

- Es necesario definir mejor el papel del tratamiento quirúrgico (es decir, las decisiones sobre cuándo operar y el tipo de intervención quirúrgica, los patrones de farmacoresistencia);
- Mejora de la obtención, notificación y estandarización de los datos sobre el tratamiento quirúrgico, incluida la supervivencia a largo plazo después de la intervención.

Sección 8. Atención y apoyo a los pacientes con TB-MDR

- Intervenciones de apoyo al paciente y de supervisión del tratamiento que se adapten mejor a determinadas poblaciones.
- Intervenciones de apoyo al paciente que son más efectivas en los países de ingresos bajos y medianos.
- Análisis de la costo-efectividad de diferentes tipos de incentivos.
- Investigación sobre la eficacia del TOV en países de ingresos bajos y medianos, ya que los datos disponibles proceden de países de ingresos altos.
- Tipos de apoyo psicológico que son los más apropiados.
- Evaluación del riesgo de transmisión de la TB en diferentes entornos, es decir, ¿el tratamiento centrado en la atención hospitalaria o en los consultorios para pacientes ambulatorios supone un riesgo de transmisión mayor?
- Estudios adicionales de la costo-efectividad de la atención descentralizada en comparación con la atención centralizada.
- Recopilación y publicación sistemáticas de datos sobre la atención descentralizada. Muchos programas ofrecen atención descentralizada, pero muy pocos han publicado los datos.

Agradecimientos

Las recomendaciones y observaciones de estas directrices de política son el resultado de la colaboración de profesionales de una amplia gama de especialidades que cuentan con amplios conocimientos y experiencia en materia de políticas de salud pública, gestión de programas y atención de pacientes con TB-DR. La OMS les agradece su tiempo y apoyo. En estas directrices unificadas se han incluido distintos grupos de elaboración de directrices para cada una de las directrices, por lo que los reconocimientos que figuran a continuación son específicos de cada una de las directrices de la OMS.

Directrices de la OMS del 2018 sobre el tratamiento de la tuberculosis resistente a la isoniacida

Grupo de elaboración de las directrices

Los presidentes del *grupo de elaboración de las directrices* fueron Nancy SANTESSO (especialista en la metodología GRADE; Canadá) y Kelly DOOLEY (farmacóloga clínica, especialista en enfermedades infecciosas; Estados Unidos). Además, los siguientes expertos formaron parte del grupo de elaboración de las directrices: Farhana AMANULLAH (pediatra, práctica clínica; Pakistán), Tsira CHAKHAIA (representante de los pacientes y representante de la sociedad civil; Georgia), Daniela CIRILLO (especialista de laboratorio; Italia), Luis Gustavo DO VALLE BASTOS (gestión y adquisición de medicamentos; Suiza), Philipp DU CROS (director de programas, médico; Reino Unido), Raquel DUARTE (gestión de programas, salud pública; Portugal), Christopher KUABAN (gestión de programas; Camerún), Rafael LANIADO-LABORIN (médico [sector privado], especialista en salud pública; México), Gary MAARTENS (farmacología; Sudáfrica), Andrei MARYANDYSHEV (médico; Federación de Rusia), Ignacio MONEDERO-RECUERO (médico; España), Maria Imelda Josefa QUELAPIO (médica, implementación de programas; Países Bajos), Wipa REECHAIPICHITKUL (médica, salud pública; Tailandia), Michael RICH (experto en TB-DR; Estados Unidos), Radojka (Rada) SAVIC (especialista en farmacocinética y farmacodinámica; Estados Unidos), Welile SIKHONDZE (gestora de programas; Swazilandia) y Armand VAN DEUN (microbiólogo; Bélgica).

Equipo de examen externo

Agradecemos a los siguientes miembros del *grupo de examen externo* (GEE) su revisión del documento final de las directrices y sus valiosos aportes: Charles L. DALEY (gestión clínica; Estados Unidos), Essam ELMOGHAZI (gestión de programas; Egipto), James JOHNSTON (gestión clínica; Canadá), Enos MASINI (gestión de programas, usuario final; Kenya), Ingrid OXLEY (representante de los pacientes; Sudáfrica), Rohit SARIN (gestión de programas, usuario final; India), Simon SCHAAF (pediatra; Sudáfrica), Helen STAGG (docente; Reino Unido), Carlos A. TORRES-DUQUE (organismo técnico, médico; Colombia), Kitty VAN WEEZENBEEK (organismo técnico, usuario final; Países Bajos), Irina VASILYEVA (usuaria final; Federación de Rusia) y Piret VIKLEPP (gestora de programas; Estonia).

Observadores y asociados externos

Giovanni Battista MIGLIORI (Centro Colaborador de la OMS para la Tuberculosis y otras Enfermedades Pulmonares; Italia), YaDiul MUKADI (Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional; Estados Unidos), Payam NAHID (American Thoracic Society; Estados Unidos) y Timothy RODWELL (FIND; Suiza), Mohammed YASSIN (Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria; Suiza).

Equipo de la revisión sistemática

Queremos mostrar nuestro agradecimiento a Richard (Dick) MENZIES y Federica FREGONESE, de la McGill University (Canadá), por realizar las revisiones sistemáticas, coordinar el análisis de los datos de pacientes individuales, llevar a cabo el análisis, elaborar perfiles de evidencia GRADE y presentar estos datos al grupo de elaboración de las directrices durante los debates previos y durante la reunión del grupo de elaboración de las directrices del 27 de abril del 2017.

Comité de orientación de la OMS para las directrices

Los siguientes miembros del personal actuaron como comité de orientación de la OMS para la elaboración de las directrices de política actuales: Dennis FALZON, Medea GEGIA, Christopher GILPIN, Licé GONZÁLEZ-ANGULO, Ernesto JARAMILLO, Linh NGUYEN, Karin WEYER y Matteo ZIGNOL del Programa Mundial de la OMS sobre la Tuberculosis (OMS/GTB); Meg DOHERTY del Departamento de VIH de la OMS; Piero OLLIARO del Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR); y Edward KELLEY del Departamento de Prestación de Servicios y Seguridad de la OMS. El texto de las directrices fue redactado por Dennis FALZON y Licé GONZÁLEZ-ANGULO, con contribuciones de Alexei KOROBITSYN, bajo la dirección y supervisión de Ernesto JARAMILLO y Karin WEYER, y la dirección general de Mario RAVIGLIONE, director del OMS/GTB. El documento se examinó y concluyó tras recibir los aportes del grupo de elaboración de las directrices, el grupo de examen externo y el comité de orientación de la OMS para las directrices en junio del 2017.

Financiamiento

Agradecemos a la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) su apoyo financiero para el proceso de elaboración de las directrices (reunión del grupo de elaboración de las directrices; revisiones sistemáticas; administración de apoyo salarial de la OMS; y producción de las directrices) a través de la subvención de la OMS-USAID (número de subvención GHA-G00-09-00003/US-2014-827). La McGill University coordinó la consolidación de la base de datos que comprende datos a nivel individual sobre pacientes con TB resistente a isoniacida (TB-Hr), simultáneamente con una actualización del análisis de los datos de pacientes individuales sobre los resultados de la TB multirresistente o resistente a la rifampicina (TB-MDR/RR),⁴⁰ que fue financiado por la American Thoracic Society (ATS), la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos. La ATS, los CDC y la IDSA, así como el OMS/GTB acordaron el intercambio mutuo de los resultados de los dos análisis para que sirvieran como base para la revisión de sus respectivas directrices sobre la TB.

Directrices de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y la tuberculosis resistente a la rifampicina, actualización del 2018

Las recomendaciones y observaciones que figuran en este documento fueron el resultado de los debates de un grupo de elaboración de directrices convocado por el Programa Mundial sobre la Tuberculosis (GTB) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Versoix (Suiza) del 16 al 20 de julio del 2018 ([anexo 3, en línea](#)). La OMS expresa su gratitud a los numerosos pacientes con TB-MDR/RR cuyos datos permitieron elaborar las nuevas directrices de la OMS. La OMS agradece las contribuciones realizadas por este grupo antes, durante y después de esta reunión por sus miembros, en particular por Holger

⁴⁰ Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med. 2012;9(8):e1001300.

SCHÜNEMANN (presidente y experto en la metodología GRADE) y Geraint (Rhys) DAVIES (copresidente), así como el resto de miembros del grupo de elaboración de las directrices: Eden ABADIANO MARIANO, Susan ABDEL RAHMAN, Sarabjit S CHADHA, Daniela CIRILLO, Fernanda DOCKHORN COSTA JOHANSEN, Bernard FOURIE, Edwin HERRERA-FLORES, Ayuko HIRAI, Alexander KAY, Rafael LANIADO-LABORIN, Lawrence MBUAGBAW, Payam NAHID, Austin Arinze OBIEFUNA, Cristina POPA, Wipa REECHAIPICHITKUL, Maria RODRIGUEZ, Adman Skirry SHABANGU, Sabira TAHSEEN, Carrie TUDOR, Zarir UDWADIA y Andrew VERNON ([anexo 4, en línea](#)). Asimismo, la OMS quiere agradecer su labor al equipo de la McGill University (Montreal, Canadá), que llevó a cabo las revisiones sistemáticas y la recopilación y el análisis de datos de pacientes individuales, compuesto por Syed ABIDI, Faiz AHMAD KHAN, Jonathon CAMPBELL, Zhiyi LAN y Dick MENZIES.

La OMS también agradece a los expertos del grupo de examen externo (GEE) que formularon observaciones sobre el borrador del documento antes de su finalización: Essam ELMOGHAZI, Mildred FERNANDO-PANCHO, Anna Marie Celina GARFIN, Barend (Ben) MARAIS, Andrei MARYANDYSHEV, Alberto MATTEELLI, Giovanni Battista MIGLIORI, Thato MOSIDI, Nguyen Viet NHUNG, Rohit SARIN, Welile SIKHONDZE, Ivan SOLOVIC, Pedro SUAREZ y Carlos TORRES.

La redacción de estas directrices fue coordinada por Dennis FALZON (OMS/GTB) y Kerri VINEY (ponente de la OMS), bajo la dirección y supervisión de Ernesto JARAMILLO y Karin WEYER (OMS/GTB), y la dirección general de Tereza KASAEVA, directora del OMS/GTB. Los autores agradecen la contribución en la producción de estas directrices de otros miembros del personal de la OMS que trabajan en el comité de orientación sobre las directrices: Nicola COCCO, Giuliano GARGIONI, Christopher GILPIN, Licé GONZALEZANGULO, Malgorzata GRZEMSKA, Alexei KOROBITSYN, Corinne MERLE, Fuad MIRZAYEV, Lorenzo MOJA, Piero Luigi OLLIARO, Andreas Alois REIS, Satvinder SINGH y Matteo ZIGNOL. El documento se concluyó tras una serie de comentarios de los miembros del grupo de elaboración de las directrices, el grupo de examen externo y el comité de orientación de la OMS sobre las directrices, antes de la presentación para la validación del comité de examen de las directrices de la OMS en noviembre del 2018, de conformidad con el proceso interno de aprobación de la OMS.

La OMS agradece a las personas que contribuyeron a la notificación de los registros del estudio en respuesta a su solicitud pública de datos (46), incluidos los diversos programas nacionales contra la tuberculosis, Challenge TB (Gunta DRAVICIENE, Mavluda MAKHMUDOVA, Yulia ALESHKINA), el proyecto Fin de la TB (Carole MITNICK, Francis VARAINE), Johnson & Johnson Services, Inc. (Tine DE MAREZ, Chrispin KAMBILI), Otsuka (Marc DESTITO, Lawrence GEITER, Rajesh GUPTA, Jeffery HAFKIN, Keiso YAMASAKI), el ensayo STREAM (Sarah MEREDITH, Andrew NUNN, Patrick PHILLIPS, Ira D. RUSEN) y La Unión (Alberto PIUBELLO, Valérie SCHWOEBEL, Arnaud TREBUCQ) (*véase también el [anexo 9, en línea](#)*). Yinyin XIA y Andrei MARYANDYSHEV ayudaron con los estudios disponibles en chino y en ruso, respectivamente. Los miembros del Grupo mundial de trabajo de la OMS sobre farmacocinética y farmacodinámica (FC/FD) de los medicamentos contra la tuberculosis contribuyeron a la actualización de los esquemas de administración de los medicamentos (*anexo 2*). La OMS reconoce la contribución de la American Thoracic Society, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, la Infectious Diseases Society of America, la European Respiratory Society y los Canadian Institutes of Health Research por su apoyo a la McGill University para consolidar los primeros registros de esquemas alargados en el conjunto de datos de pacientes individuales que se utilizaron en la actualización del 2018 (43).

Se dispuso de financiamiento para actualizar las directrices a través de las subvenciones del gobierno ruso “Aceleración de las acciones multisectoriales para poner fin a la epidemia mundial de tuberculosis: 2018-2020” (WCCPRD6702601) y de la subvención n.º 2016-10-WHO Tuberculosis 19-2017-e del UNITAID (Mecanismo Internacional de Compra de Medicamentos).

Directrices para el manejo programático de la tuberculosis multirresistente, actualización del 2011

Esta actualización del 2011 de las *Directrices para el manejo programático de la tuberculosis drogorresistente* fue coordinada por Dennis FALZON bajo la orientación de Ernesto JARAMILLO y Léopold BLANC, del Departamento Alto a la Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud. Se agradece sinceramente la contribución de los siguientes expertos y grupos técnicos.

Grupo de elaboración de las directrices (el área de especialización se muestra entre paréntesis)

Jaime BAYONA, Socios en Salud Sucursal, Perú (gestión de programas, salud pública)
José A. CAMINERO, Hospital General Universitario de Gran Canaria, España, y La Unión, París, Francia (práctica clínica)
Charles L. DALEY, National Jewish Health, Estados Unidos (práctica clínica)
Agnes GEBHARD, KNCV Tuberculosis Foundation, Países Bajos (gestión de programas)
Myriam HENKENS, Médicos Sin Fronteras, Francia (gestión de programas)
Timothy H. HOLTZ, Programa de investigación sobre la infección por el VIH y las enfermedades de transmisión sexual, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, Oficina Regional de Asia, Tailandia (epidemiología, vigilancia, evaluación de programas)
Joël KERAVEC, Ciencias de Gestión para la Salud, Brasil (gestión de fármacos)
Salmaan KESHAVJEE, Harvard Medical School, Estados Unidos (gestión de programas, salud pública)
Aamir J. KHAN, Programa de tuberculosis del Indus Hospital, Pakistán (epidemiología, gestión de programas)
Vaira LEIMANE, Centro Estatal de Infectología, Clínica de Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares, Letonia (gestión de programas, práctica clínica)
Andrey MARYANDYSHEV, Northern State Medical University, Archangelsk, Federación de Rusia (práctica clínica)
Carole D. MITNICK, Harvard Medical School, Estados Unidos (epidemiología, apoyo de programas)
Gloria NWAGBONIWE, Alliance for Hope, Nigeria (sociedad civil)
Domingo PALMERO, Departamento de Neumología, Hospital Muñiz, Argentina (práctica clínica)
M.^a Imelda QUELAPIO, Tropical Disease Foundation, Filipinas (gestión de programas)
Michael L. RICH, Partners In Health, Estados Unidos (práctica clínica)
Sarah ROYCE, PATH, Estados Unidos (vigilancia, salud pública)
Sabine RÜSCH-GERDES, Centro Nacional de Referencia para Micobacterias, Alemania (especialista de laboratorio)
Archil SALAKAIA, Ciencias de Gestión para la Salud, Estados Unidos (gestión de programas)
Rohit SARIN, LRS Institute of TB and Allied Diseases, India (práctica clínica)
Holger SCHÜNEMANN, McMaster University, Canadá (presidente del grupo de elaboración de las directrices; epidemiología, metodología de las directrices)
Elena SKACHKOVA, Centro Federal de Seguimiento de la Tuberculosis, Federación de Rusia (vigilancia)
Francis VARAINE, Médicos Sin Fronteras, Francia (gestión clínica y de programas)

Sede de la OMS, Ginebra (Suiza)

Departamento Alto a la Tuberculosis: Léopold BLANC, Dennis FALZON, Christopher FITZPATRICK, Katherine FLOYD, Haileyesus GETAHUN, Malgorzata GRZEMSKA, Christian GUNNEBERG, Ernesto JARAMILLO, Christian LIENHARDT, Fuad MIRZAYEV, Paul NUNN, Mario C. RAVIGLIONE, Delphine SCULIER, Fraser WARES, Karin WEYER, Matteo ZIGNOL.

Departamento de VIH: Chris DUNCOMBE, Marco Antonio DE AVILA VITORIA

Grupo de examen externo (el área de especialización se muestra entre paréntesis en lo que respecta al personal no perteneciente a la OMS)

Samiha BAGHDADI, Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental, Egipto

Mercedes BECERRA, Harvard Medical School, Estados Unidos (universidad)

Viña BHATIA, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental, India

Masoud DARA, Oficina Regional de la OMS para Europa, Dinamarca

Mirtha DEL GRANADO, Oficina Regional de la OMS para la Región de las Américas, Estados Unidos

Reuben GRANICH, Departamento de VIH de la OMS, Suiza

Lindiwe MVUSI, Departamento de Salud, Sudáfrica (gestión de programas)

Nani NAIR, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental, India

Norbert NDJEKA, Departamento de Salud, Sudáfrica (gestión de programas, práctica clínica)

Wilfred A. C. NKHOMA, Oficina Regional de la OMS para África, Zimbabwe

Katsunori OSUGA, Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental, Filipinas

Hendrik Simon SCHAAF, Departamento de Pediatría y Salud Infantil, Stellenbosch University y Tygerberg Children's Hospital, Sudáfrica (práctica clínica, TB-MDR pediátrica, vigilancia)

Catharina VAN WEEZENBEEK, Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental, Filipinas

Irina VASILYEVA, Instituto Central de Investigación de la TB de RAMS, Federación de Rusia (investigación, práctica clínica)

Wang Xie XIU, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Tianjin, China (vigilancia)

Richard ZALESKIS, Oficina Regional de la OMS para Europa, Dinamarca

Equipos de revisión de la evidencia

Chunling LU, Carole D. MITNICK, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos;

Richard A. WHITE, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Gail KENNEDY, George RUTHERFORD, Karen STEINGART, Universidad de California, San Francisco, California, Estados Unidos

Matthew ARENTZ, David HORNE, Patricia PAVLINAC, Judd L. WALSON, Universidad de Washington, Seattle, Washington, Estados Unidos

Melissa BAUER, Richard (Dick) MENZIES, Olivia OXLADE, McGill University, Montreal, Quebec, Canadá

Consultora: Patricia WHYTE, Griffith University, Queensland, Australia (elaboración de directrices)

La elaboración y publicación de la actualización del 2011 de estas directrices contó con el apoyo de la generosa contribución financiera de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID).

Directrices de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente, actualización del 2016

Las recomendaciones y observaciones que figuran en este documento fueron el resultado de los debates de un grupo especial de elaboración de directrices convocado por el Programa Mundial sobre la Tuberculosis (GTB) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra (Suiza) del 9 al 11 de noviembre del 2015 ([anexo 3, en línea](#)). La OMS agradece las contribuciones realizadas por este grupo antes, durante y después de esta reunión por sus miembros, en particular por Holger SCHÜNEMANN (presidente y experto en la metodología GRADE) y Charles L DALEY (copresidente), así como otros expertos: Farhana AMANULLAH, Jose A CAMINERO, Tsira CHAKHAIA, Daniela CIRILLO, Kelly DOOLEY, Luis Gustavo DO VALLE BASTOS, Michel GASANA, Agnes GEBHARD, Armen HAYRAPETYAN, Antonia KWIECIEN, Sundari MASE, Lindsay MCKENNA, Nguyen Viet NHUNG, Maria RODRIGUEZ, James SEDDON, Tom SHINNICK, Alena SKRAHINA y Carlos TORRES-DUQUE ([anexo 4, en línea](#)). La OMS también quiere expresar su agradecimiento a los expertos del grupo de examen externo (GEE) que aportaron sus observaciones en la preparación de la reunión y sobre el borrador del documento antes de su finalización: ChenYuan CHIANG, Vaira LEIMANE, Guy MARKS, Norbert NDJEKA, Lee REICHMAN, Rohit SARIN y Dalene VON DELFT.

La redacción de estas directrices fue coordinada por Dennis FALZON y Elizabeth HARAUSZ (consultora), bajo la dirección y supervisión de Ernesto JARAMILLO y Karin WEYER, y la dirección general de Mario RAVIGLIONE, director del GTB. Los autores agradecen la contribución en la producción de estas directrices de otros miembros del personal de la OMS que forman parte del comité de orientación de la OMS sobre las directrices: Nathan FORD, Giuliano GARGIONI, Haileyesus GETAHUN, Malgorzata GRZEMSKA, Avinash KANCHAR, Soleil LABELLE, Christian LIENHARDT, Knut LONNROTH, Fuad MIRZAYEV, Linh NHAT NGUYEN, Marco Antonio VITORIA, Fraser WARES, Diana WEIL y Matteo ZIGNOL. El siguiente personal de las oficinas regionales de la OMS recibió un borrador final del documento de las directrices para su examen: Masoud DARA (Europa), Mirtha DEL GRANADO (Región de las Américas), Daniel KIBUGA (África), Hyder KHURSHID (Asia Sudoriental), Mohammed ABDEL AZIZ (Mediterráneo Oriental) y Nobuyuki NISHIKIORI (Pacífico Occidental). El documento se concluyó tras una serie de comentarios, a principios del 2016, de los miembros del grupo de elaboración de las directrices, el grupo de examen externo y el comité de orientación de la OMS sobre las directrices, antes de su presentación al comité de examen de las directrices de la OMS en marzo del 2016, según el proceso interno de aprobación de la OMS. La Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) proporcionó los fondos para la actualización de las directrices a través de la subvención unificada n.º GHA-G-00-09-00003/US-2014-735 de la USAID-OMS.

Guías para el tratamiento de la tuberculosis farmacosensible y la atención al paciente, actualización del 2017

Las recomendaciones y observaciones que figuran en este documento fueron formuladas por un grupo de elaboración de directrices convocado por el Programa Mundial de la OMS sobre la Tuberculosis (GTB) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra (Suiza) del 11 al 13 de julio del 2016. La OMS agradece las contribuciones de los miembros del grupo de elaboración de las directrices.

Holger SCHÜNEMANN (experto en la metodología GRADE) presidió la reunión del grupo de elaboración de las directrices que recopiló, sintetizó y evaluó la evidencia presentada durante la reunión que hizo posible la revisión de este documento de orientación del 2017.

También se agradece la labor de los expertos del grupo de elaboración de las directrices que proporcionaron asesoramiento antes, durante y después de la reunión: Si Thu AUNG; Frank BONSU, Jeremiah CHAKAYA, Lucy CHESIRE, Daniela CIRILLO, Poonam DHAVAN, Kelly DOOLEY, Kathy FIEKERT, Mike FRICK, Andrei MARYANDYSHEV, Nguyen Viet NHUNG, Ejaz QADEER, Abdul Hamid SALIM, Simon SCHAAF, Pedro SUAREZ, Carrie TUDOR, Justin Wong Yun YAW.

Es importante señalar que este trabajo no habría concluido sin la contribución de la American Thoracic Society, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y la Infectious Diseases Society of America (ATS/CDC/IDSA), con un acuerdo para compartir en una etapa temprana los perfiles de evidencia y los resultados de las revisiones sistemáticas sobre el tratamiento de la TB farmacosensible que se encargaron para la actualización de las directrices sobre el tratamiento de la TB de la ATS/CDC/IDSA.⁴¹ Esta asociación también permitió que el comité de orientación de la OMS estableciera una excelente colaboración con los mismos equipos de investigación en la preparación y presentación de los perfiles de evidencia para la reunión del grupo de elaboración de las directrices. La OMS desea expresar su agradecimiento a las siguientes instituciones: Universidad de California, San Francisco (EUA); McGill University en Montreal (Canadá); Universidad de Sydney (Australia); Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Estados Unidos; y la Universidad de la Columbia Británica, Vancouver, Canadá; así como a sus colegas (Narges ALIPANAH, Lelia CHAISSON, Gregory FOX, Jennifer HO, James JOHNSTON, Richard MENZIES, Cecily MILLER, Payam NAHID).

También se agradece la labor de los revisores externos que examinaron el texto concluido: Riitta DLODLO, Celine GARFIN, Vaira LEIMANE, Lee REICHMAN, Rohit SARIN, Dalene VON DELFT, Fraser WARES. El siguiente personal de las oficinas regionales de la OMS revisó el borrador final del documento de las directrices: Mohamed AZIZ (Mediterráneo Oriental), Masoud DARA (Europa), Mirtha DEL GRANADO (Región de las Américas), Hyder KHURSHID (Asia Sudoriental), Daniel KIBUGA (África) y Nobuyuki NISHIKIORI (Pacífico Occidental).

La redacción de estas directrices fue coordinada por Giuliano GARGIONI, Linh NGUYEN y Elizabeth HARAUSZ, bajo la dirección de Malgorzata GRZEMSKA y con la dirección general de Mario RAVIGLIONE, director del GTB. Los autores reconocen la contribución del personal de la OMS que participó en el comité de orientación de la OMS sobre las directrices, que proporcionó orientación técnica durante la elaboración de estas, a saber: Dennis FALZON, Ernesto JARAMILLO, Avinash KANCHAR, Soleil LABELLE, Christian LIENHARDT, Knut LÖNNROTH, Nicola MAGRINI, Fuad MIRZAYEV, Marco VITORIA, Diana WEIL, Karin WEYER y Matteo ZIGNOL. También se reconoce la contribución de Soleil LABELLE en lo que se refiere al apoyo de secretaría y la gestión de las declaraciones de interés, y de Annabel BADDELEY y Lana SYED en la revisión de las secciones sobre la TB y la infección por el VIH y sobre la atención al paciente. Natacha BARRAS brindó apoyo administrativo.

El documento se finalizó tras una serie de comentarios, a finales de 2016, de los miembros del grupo de elaboración de las directrices, los revisores externos y el comité de orientación de la OMS sobre las directrices, antes de su presentación al comité de examen de las directrices de la OMS en enero de 2017 como parte del proceso interno de aprobación de la OMS. La OMS agradece a la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) su apoyo financiero a través de las subvenciones USAID-OMS US-2015-823 y US-2015-827. El contenido de esta publicación no refleja necesariamente los puntos de vista de la USAID o del gobierno de los Estados Unidos.

⁴¹ También se invitó a miembros del personal del OMS/GTB a participar en la elaboración de las directrices de la ATS/CDC/IDSA.

Referencias

1. Manual de la OMS para la elaboración de directrices, 2.^a edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://www.who.int/publications/guidelines/WHO_hb_for_guideline_development_2ed_Spanish.pdf, consultado el 15 de febrero del 2019).
2. Directrices para el manejo programático de la tuberculosis drogoresistente, actualización del 2011. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6; <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/Guias-Tecnicas-MPTD-2011-Spanish-2011.pdf>, consultado el 15 de febrero del 2019).
3. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.6; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf, consultado el 15 de febrero del 2019).
4. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (WHO/HTM/TB/2014.23; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf, consultado el 15 de febrero del 2019).
5. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.14; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250614/1/9789241549899-eng.pdf>, consultado el 15 de febrero del 2019).
6. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>, consultado el 15 de febrero del 2019).
7. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (WHO/HTM/TB/2014.11; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf, consultado el 15 de febrero del 2019).
8. Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.11; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf, consultado el 15 de febrero del 2019).
9. Wiseman CA, Gie RP, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF et al. A Proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(4):347–52.
10. Institutos Nacionales de Salud (Instituto Nacional del Cáncer) de los EE. UU. Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE). Versión 4.0. Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos; 2009 (https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf, consultado el 15 de febrero del 2019).
11. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.28; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf, consultado el 15 de febrero del 2019).
12. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de la tuberculosis - Revisión del 2013. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111016/9789243505343_spa.pdf?sequence=1, consultado el 15 de febrero del 2019).
13. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(6):640–5.
14. Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest.* 2001;119(6):1730–6.
15. Nolan C, Goldberg S. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(11):952–8.
16. Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Lim SY et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2008;8(1):6.
17. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2018;6(4):265–75.
18. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(7):1431–46.
19. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations-United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50(34):733.
20. Voogt GR, Schoeman HS. Ototoxicity of aminoglycoside drugs in tuberculosis treatment. *S Afr J Commun Disord.* 1996;43:3–6.

21. Gülbay BE, Gürkan ÖU, Yıldız ÖA, Önen ZP, Erkeköl FÖ, Baççioğlu A et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med.* 2006;100(10):1834–42.
22. Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, Riekstina V, Skripconoka V, Kammerer S et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(3):275–81.
23. Oxlade O, Falzon D, Menzies D. The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2012;39(3):626–34.
24. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.16; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf, consultado el 15 de febrero del 2019).
25. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.121; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250586/1/9789241511261-eng.pdf?ua=1>, consultado el 15 de febrero del 2019).
26. Bollela V, Namburete N, Feliciano C, Macheque D, Harrison L, Caminero J. Detection of katG and inhA mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(8):1099–104.
27. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(4):603.
28. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55(8):1154–63.
29. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.05; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf>; consultado el 15 de febrero del 2019).
30. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH. Recomendaciones para un enfoque de salud pública, 2.ª edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/129493/9789243505725_spa.pdf?sequence=1, consultado el 15 de febrero del 2019).
31. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1185–92.
32. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.07; <http://www.who.int/tb/publications/lpa-mdr-diagnostics/en/>, consultado el 15 de febrero del 2019).
33. Ramachandran G, Kumar AH, Srinivasan R, Geetharani A, Sugirda P, Nandhakumar B et al. Effect of rifampicin & isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. *Indian J Med Res.* 2012;136(6):979.
34. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32(2):101–19.
35. HIV drug interactions. En: University of Liverpool [sitio web] (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>, consultado el 1 de marzo del 2019).
36. Lempens P, Meehan CJ, Vandelanootte K, Fissette K, de Rijk P, Van Deun A et al. Isoniazid resistance levels of Mycobacterium tuberculosis can largely be predicted by high-confidence resistance-conferring mutations. *Sci Rep.* 2018;8(1):3246.
37. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):e147–95.
38. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7; <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf>, consultado el 15 de febrero del 2019).
39. Lista de productos del Servicio Farmacéutico Mundial (GDF). En: Stop TB Partnership [sitio web]. Ginebra: Alianza Alto a la Tuberculosis (http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_diagnostic.asp, consultado el 15 de febrero del 2019).
40. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2.ª edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (WHO/TB/2014.03; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf, consultado el 15 de febrero del 2019).
41. Global tuberculosis report 2018. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.20; <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf>, consultado el 15 de febrero del 2019).

42. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med.* 2012;9(8):e1001300.
43. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. *Lancet.* 2018;392(10150):821–34.
44. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredt T, Seddon JA et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLOS Med.* 2018;15(7):e1002591.
45. Seddon JA, Hesselning AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax.* 2014;69(5):458–64.
46. WHO-Tuberculosis (TB). Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis. En: Organización Mundial de la Salud [sitio web] (http://www.who.int/tb/features_archive/public_call_treatment_RR_MDR_TB/en/, consultado el 1 de marzo del 2019).
47. Safety and efficacy trial of delamanid for 6 months in patients with multidrug resistant tuberculosis. En: NIH. US Library of Medicine; ClinicalTrials.gov [sitio web] (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>, consultado el 1 de marzo del 2019).
48. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.20; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258941/1/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf>, consultado el 15 de febrero del 2019).
49. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J.* 2015;45(1):161–70.
50. 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.
51. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis.* 2010;90(6):375–92.
52. 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.
53. OMS, Fondo Mundial, GDF. Frequently asked questions on the WHO Rapid Communication: key changes to the treatment of multidrug- and rifampicin-resistant TB. 2018 (http://www.who.int/tb/areas-of-work/drugresistant-tb/treatment/MDR_RRR-TB-TaskForce-FAQs-v1.pdf, consultado el 1 de marzo del 2019).
54. Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Ginebra; Organización Mundial de la Salud; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.6; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260440/1/WHO-CDS-TB-2018.6-eng.pdf>, consultado el 15 de febrero del 2019).
55. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. Ginebra: Organización Mundial de la Salud/FIND; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.19; <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDSTB-2018.19-eng.pdf>, consultado el 15 de febrero del 2019).
56. Directrices para la vigilancia de la farmacorresistencia en la tuberculosis, 5.ª edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (WHO/TB/2015.13; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204279/9789243549132_spa.pdf?sequence=1, consultado el 15 de febrero del 2019).
57. BRIEFING PACKAGE Division of Anti-Infective Products Office of Antimicrobial Products CDER, FDA. Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) For the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). Solicitante: Janssen Research and Development, LLC. Reunión del Comité Asesor sobre Medicamentos Antiinfecciosos de la FDA, Silver Spring (Maryland, Estados Unidos) Fecha: 28 de noviembre del 2012. (http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1-01-FDA_Backgrounder.pdf, consultado el 8 de marzo del 2019).
58. Sirturo (bedaquilina). En: Agencia Europea de Medicamentos [sitio web] (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002614/human_med_001730.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, consultado el 1 de marzo del 2019).
59. Delytba (delamanid). En: Agencia Europea de Medicamentos [sitio web] (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delytba>, consultado el 1 de marzo del 2019).
60. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (WHO/HTM/TB/2011.22; http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564465_eng.pdf, consultado el 15 de febrero del 2019).

61. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PJJ, Chiang C-Y et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:353.
62. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/WHO/PositionStatementShorterRegimensSTREAMStage1.pdf>, consultado el 14 de marzo del 2019).
63. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):684–92.
64. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébuq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(5):517–24.
65. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(10):1188–94.
66. Trébuq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(1):17–25.
67. WHO position statement on the use of the shorter MDR-TB regimen. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.2; <http://www.who.int/tb/publications/2018/>, consultado el 15 de febrero del 2019).
68. Kurbatova EV, Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, Falzon D et al. Frequency and type of microbiological monitoring of multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(11):1553–5.
69. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1160–70.
70. Manual de bioseguridad en el laboratorio de tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (WHO/HTM/TB/2012.11; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92661/9789243504636_spa.pdf?sequence=1, consultado el 15 de febrero del 2019).
71. Friedrich SO, Rachow A, Saathoff E, Singh K, Mangu CD, Dawson R et al. Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. *Lancet Respir Med*. 2013;1(6):462–70.
72. Jayakumar A, Savic RM, Everett CK, Benator D, Alland D, Heilig CM et al. Xpert MTB/RIF assay shows faster clearance of *Mycobacterium tuberculosis* DNA with higher levels of rifapentine exposure. *J Clin Microbiol*. 2016;54(12):3028–33.
73. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schechter G et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):968–75.
74. Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375(9728):1798–807.
75. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(11):1700–6.
76. El Sahly HM, Teeter LD, Pawlak RR, Musser JM, Graviss EA. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. *J Infect*. 2006;53(1):5–11.
77. Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, Sture I, Kammerer S, Chen MP et al. Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004. *Eur Respir J*. 2010;36(3):584–93.
78. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungousova OS et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J*. 2007;30(4):623–6.
79. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Poggi S, Güemes Gurtubay J, Alberti F et al. Tuberculosis multirresistente en pacientes con sida a comienzos del milenio. *Medicina (B. Aires)*. 2006;66(5):399–404.
80. Shean KP, Willcox PA, Siwendu SN, Laserson KF, Gross L, Kammerer S et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winelands, South Africa, 1992–2002. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(10):1182–9.
81. Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S, Mankatittham W, Sirinak C, Sattayawuthipong W et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2009;9(1):42.
82. Jamal LF, Guibu IA, Tancredi MV, Ramalho MO, Vasconcelos GM, Cota IN et al. Reliability and usefulness of TB/HIV co-infection data proceeding from developing countries. En: XV Conferencia Internacional sobre el Sida, del 11 al 16 de julio del 2004; 15. [Resumen n.º ThPeA6953]. (https://gateway.nlm.nih.gov/result_am?query=Reliability%20and%20usefulness%20of%20TB/HIV%20co-infection%20data%20proceeding%20from%20developing%20countries&id=102280737&itemnum=1&amhighlight=Yes&amsort=Relevance; consultado el 1 de marzo del 2019).

83. Guía de tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Revisión del 2010. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44539/9789243599762_spa.pdf?sequence=1, consultado el 15 de febrero del 2019).
84. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010;362:697–706.
85. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, QasbaSS et al., for the AIDS Clinical Trials Group Study A5521. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1482–91.
86. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekeciewicz C, Nerrienet E et al. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis. 18ª Conferencia Internacional sobre el Sida, Viena (Austria), del 18 al 23 de julio del 2010 (www.natap.org/2010/IAS/IAS_91.htm, consultado el 1 de marzo del 2019).
87. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y et al. Surgery as an Adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62(7):887–95.
88. Harris RC, Khan MS, Martin LJ, Allen V, Moore DAJ, Fielding K et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):262 (<http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1585-0>, consultado el 1 de marzo del 2019).
89. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet.* 1995;345(8964):1545–8.
90. Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, Kasetjaroen Y, Akksilp S, Tulaporn C et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93(5):552–7.
91. MacIntyre CR, Goebel K, Brown GV, Skull S, Starr M, Fullinaw RO. A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed country setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):848–54.
92. Tuberculosis Research Centre. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997;1(6):509–17.
93. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet.* 2001;357(9257):664–9.
94. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet.* 1998;352(9137):1340–3.
95. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. A randomised controlled trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(6):550–4.
96. Tandon M, Gupta M, Tandon S, Gupta KB. DOTS versus self-administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomised trial at a tertiary care hospital. *Indian J Med Sci.* 2002;56(1):19–21.
97. Akksilp S, Rasmithat S, Maher D, Sawert H. Direct observation of tuberculosis treatment by supervised family members in Yasothorn Province, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(12):1061–5.
98. Balasubramanian VN, Oommen K, Samuel R. DOT or not? Direct observation of anti-tuberculosis treatment and patient outcomes, Kerala State, India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(5):409–13.
99. Mathema B, Pande S, Jochem K, Houston R, Smith I, Bam D et al. Tuberculosis treatment in Nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(10):912–9.
100. Ormerod L, Horsfield N, Green R. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988–2000. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(8):662–5.
101. Tsuchida K, Koyanagi H. Outcome of directly observed therapy for tuberculosis in Yokohama City, Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(8):730–4.
102. Nirupa C, Sudha G, Santha T, Ponnuraja C, Fathima R, Chandrasekaran V et al. Evaluation of directly observed treatment providers in the Revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian J Tuberc.* 2005;52(2):73–7.
103. Daniel OJ. Pre-and post-directly observed treatment era in the management of TB: a teaching hospital experience. *Trop Doct.* 2006;36(3):163–5.
104. Okanurak K, Kitayaporn D, Wanarangsikul W, Koompong C. Effectiveness of DOT for tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Bangkok, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(7):762–8.
105. Abassi A, Mansourian AR. Efficacy of DOTS strategy in treatment of respiratory tuberculosis in Gorgan, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J.* 2007;13(3):664–9.
106. Siemion-Szcześniak I, Kuś J. Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis. *Adv Respir Med.* 2009;77(1):11–22.
107. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM et al. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res.* 2009;10(1):121.

108. Zvavamwe Z, Ehlers VJ. Experiences of a community-based tuberculosis treatment programme in Namibia: a comparative cohort study. *Int J Nurs Stud.* 2009;46(3):302–9.
109. Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. *BMC Health Serv Res.* 2009;9(1):169.
110. Abuaku B, Tan H, Li X, Chen M, Huang X. Treatment default and death among tuberculosis patients in Hunan, China. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(4):281–7.
111. Ershova JV, Podewils LJ, Bronner LE, Stockwell HG, Dlamini S, Mametja LD. Evaluation of adherence to national treatment guidelines among tuberculosis patients in three provinces of South Africa. *S Afr Med J.* 2014;104(5):362–8.
112. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med.* 1994;330(17):1179–84.
113. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest.* 2001;120(5):1514–9.
114. Olle-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. The experience of Hôpital Albert Schweitzer. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(2):137–41.
115. Punggrassami P, Johnsen SP, Chongsuvivatwong V, Olsen J. Has directly observed treatment improved outcomes for patients with tuberculosis in southern Thailand? *Trop Med Int Health.* 2002;7(3):271–9.
116. Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, Kawamura LM, Osmond DH, Daley CL. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared with self-administered therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(5):561–6.
117. Cavalcante SC, Soares ECC, Pacheco AGF, Chaisson RE, Durovni B, Team DE. Community DOT for tuberculosis in a Brazilian favela: comparison with a clinic model. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(5):544–9.
118. Radilla-Chávez P, Laniado-Laborín R. Results of directly observed treatment for tuberculosis in Ensenada, Mexico: not all DOTS programs are created equally. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(3):289–92.
119. Anuwatnonthakate A, Limsomboon P, Nateniyom S, Wattanaamornkiat W, Komsakorn S, Moolphate S et al. Directly observed therapy and improved tuberculosis treatment outcomes in Thailand. *PLoS One.* 2008;3(8):e3089.
120. Kapella BK, Anuwatnonthakate A, Komsakorn S, Moolphate S, Charusuntonsri P, Limsomboon P et al. Directly observed treatment is associated with reduced default among foreign tuberculosis patients in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(2):232–7.
121. Vieira AA, Ribeiro SA. Compliance with tuberculosis treatment after the implementation of the directly observed treatment, short-course strategy in the city of Carapicuíba, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(2):223–31.
122. Ong'ang'o JR, Mwachari C, Kipruto H, Karanja S. The effects on tuberculosis treatment adherence from utilising community health workers: a comparison of selected rural and urban settings in Kenya. *PLoS One.* 2014;9(2):e88937.
123. Das M, Isaakidis P, Armstrong E, Gundipudi NR, Babu RB, Qureshi IA et al. Directly-observed and self-administered tuberculosis treatment in a chronic, low-intensity conflict setting in India. *PLoS One.* 2014;9(3):e92131.
124. Alwood K, Keruly J, Moore-Rice K, Stanton DL, Chaulk CP, Chaisson RE. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS.* 1994;8(8):1103–8.
125. Alvarez-Uria G, Midde M, Pakam R, Naik PK. Directly-observed intermittent therapy versus unsupervised daily regimen during the intensive phase of antituberculosis therapy in HIV infected patients. *BioMed Res Int.* 2014;2014 (Article ID 937817).
126. Juan G, Lloret T, Perez C, Lopez P, Navarro R, Ramón M et al. Directly observed treatment for tuberculosis in pharmacies compared with self-administered therapy in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(2):215–21.
127. Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Valles X, Galdós-Tangüis H. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(4):458–64.
128. Colvin M, Gumede L, Grimwade K, Maher D, Wilkinson D. Contribution of traditional healers to a rural tuberculosis control programme in Hlabisa, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):S86–91.
129. Singh AA, Parasher D, Shekhavat GS, Sahu S, Wares DF, Granich R. Effectiveness of urban community volunteers in directly observed treatment of tuberculosis patients: a field report from Haryana, North India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(6):800–2.
130. Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiophon W, Jongpaibulpatana J, Anuwatnonthakate A. Effectiveness of and results from directly observed treatment of tuberculosis patients by health-care workers vs. family members, Vachira Phuket Hospital, 2005–2006. *J Health Syst Res.* 2008;2(2):1127–34.
131. Tripathy SK, Kumar P, Sagili KD, Enarson DA. Effectiveness of a community-based observation of antituberculosis treatment in Bangalore City, India, 2010–2011. *Public Health Action.* 2013;3(3):230–4.
132. Wilkinson D, Davies GR. Coping with Africa's increasing tuberculosis burden: are community supervisors an essential component of the DOT strategy? *Trop Med Int Health.* 1997;2(7):700–4.
133. Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J et al. Evaluation of efficacy of community-based vs. institutional-based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. *Trop Med Int Health.* 2003;8(3):204–10.

134. Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(10):1248–54.
135. Wright J, Walley J, Philip A, Pushpanathan S, Dlamini E, Newell J et al. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Trop Med Int Health.* 2004;9(5):559–65.
136. Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9514):903–9.
137. Farmer P, Robin S, Ramilus SL, Kim JY. Tuberculosis, poverty, and “compliance”: lessons from rural Haiti. *Semin Respir Infect.* 1991;6(4):254–60.
138. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(12):1360–6.
139. Soares EC, Vollmer WM, Cavalcante SC, Pacheco AG, Saraceni V, Silva JS et al. Tuberculosis control in a socially vulnerable area: a community intervention beyond DOT in a Brazilian favela. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(12):1581–6.
140. Yassin MA, Datiko DG, Tulloch O, Markos P, Aschalew M, Shargie EB et al. Innovative community-based approaches doubled tuberculosis case notification and improve treatment outcome in Southern Ethiopia. *PLoS One.* 2013;8(5):e63174.
141. Chan P-C, Huang S-H, Yu M-C, Lee S-W, Huang Y-W, Chien S-T et al. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients - a retrospective cohort study. *PLoS One.* 2013;8(2):e57719.
142. Gärden B, Samarina A, Stavchanskaya I, Alsterlund R, Övregaard A, Taganova O et al. Food incentives improve adherence to tuberculosis drug treatment among homeless patients in Russia. *Scand J Caring Sci.* 2013;27(1):117–22.
143. Davidson BL. A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. *Chest.* 1998;114(5):1239–43.
144. Puchalski Ritchie LM, Schull MJ, Martiniuk AL, Barnsley J, Arenovich T van Lettow M, et al. A knowledge translation intervention to improve tuberculosis care and outcomes in Malawi: a pragmatic cluster randomized controlled trial. *Implement Sci.* 2015;10(1):38.
145. Datiko DG, Lindtjørn B. Health extension workers improve tuberculosis case detection and treatment success in southern Ethiopia: a community randomized trial. *PLoS One.* 2009;4(5):e5443.
146. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(5):497–505.
147. Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. *Respiration.* 2005;72(4):375–80.
148. Liefvooghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran M-B, De Muynck A. A randomised trial of the impact of counselling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(12):1073–80.
149. Baral SC, Aryal Y, Bhattarai R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. *BMC Public Health.* 2014;14(1):46.
150. Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomised controlled trial in Dili, Timor-Leste. *BMJ.* 2009;339:b4248.
151. Lutge E, Lewin S, Volmink J, Friedman I, Lombard C. Economic support to improve tuberculosis treatment outcomes in South Africa: a pragmatic cluster-randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14(1):154.
152. Jahnavi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Singapore Med J.* 2010;51(12):957.
153. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD006086.
154. Álvarez Gordillo G del C, Álvarez Gordillo JF, Dorantes Jiménez JE. Estrategia educativa para incrementar el cumplimiento del régimen antituberculoso en Chiapas, México. *Rev Panam Salud Pública.* 2003;14(6):402–8.
155. Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through “TB clubs” in rural North Ethiopia. *Soc Sci Med.* 2003;56(10):2009–18.
156. Dick J, Lombard C. Shared vision—a health education project designed to enhance adherence to antituberculosis treatment [planning and practice]. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997;1(2):181–6.
157. Banerjee A, Harries AD, Mphasa N, Nyirenda TE, Veen J, Ringdal T et al. Evaluation of a unified treatment regimen for all new cases of tuberculosis using guardian-based supervision. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(4):333–9.
158. Becx-Bleumink M, Wibowo H, Apriani W, Vrakking H. High tuberculosis notification and treatment success rates through community participation in central Sulawesi, Republic of Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(10):920–5.

159. Dobler CC, Korver S, Batbayar O, Oyuntsetseg S, Tsolmon B, Wright C et al. Success of community-based directly observed anti-tuberculosis treatment in Mongolia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(6):657–62.
160. Dudley L, Azevedo V, Grant R, Schoeman JH, Dikweni L, Maher D. Evaluation of community contribution to tuberculosis control in Cape Town, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):S48–55.
161. Maciel ELN, Guidoni LM, Brioshi AP, Prado TN do, Fregona G, Hadad DJ et al. Household members and health care workers as supervisors of tuberculosis treatment. *Rev Saude Publica.* 2010;44(2):339–43.
162. Miti S, Mfungwe V, Reijer P, Maher D. Integration of tuberculosis treatment in a community-based home care programme for persons living with HIV/AIDS in Ndola, Zambia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):S92–8.
163. Moalosi G, Floyd K, Phatshwane J, Moeti T, Binkin N, Kenyon T. Cost-effectiveness of home-based care versus hospital care for chronically ill tuberculosis patients, Francistown, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):S80–5.
164. Niazi AD, Al-Delaimi AM. Impact of community participation on treatment outcomes and compliance of DOTS patients in Iraq. *East Mediterranean Health J.* 2003;9(4):709–17.
165. Wares D, Akhtar M, Singh S. DOT for patients with limited access to health care facilities in a hill district of eastern Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(8):732–40.
166. Arora VK, Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS execution - a study from New Delhi. *Indian J Tuberc.* 2003;50:143–50.
167. Kironde S, Meintjies M. Tuberculosis treatment delivery in high burden settings: does patient choice of supervision matter? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(7):599–608.
168. van den Boogaard J, Lyimo R, Irongo CF, Boeree MJ, Schaalma H, Aarnoutse RE et al. Community vs. facility-based directly observed treatment for tuberculosis in Tanzania's Kilimanjaro Region. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(12):1524–9.
169. Manders AJE, Banerjee A, Van den Borne HW, Harries AD, Kok GJ, Salaniponi FML. Can guardians supervise TB treatment as well as health workers? A study on adherence during the intensive phase. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(9):838–42.
170. Akhtar S, Rozi S, White F, Hasan R. Cohort analysis of directly observed treatment outcomes for tuberculosis patients in urban Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(1):90–6.
171. Chuck C, Robinson E, Macaraig M, Alexander M, Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(5):588–93.
172. Wade VA, Karnon J, Elliott JA, Hiller JE. Home videophones improve direct observation in tuberculosis treatment: a mixed methods evaluation. *PLoS One.* 2012;7(11):e50155.
173. Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. *J Med Assoc Thai.* 2013;96(3):365–73.
174. Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q.* 1990;17(3):253–66.
175. Drabo M, Zerbo R, Berthe A, Ouedrago L, Konfe S, Mugisho É et al. Implication communautaire aux soins tuberculeux dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso. *Santé Publique.* 2009;21(5):485–97.
176. Thiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(4):380–6.
177. Hsieh C-J, Lin L-C, Kuo BI-T, Chiang C-H, Su W-J, Shih J-F. Exploring the efficacy of a case management model using DOTS in the adherence of patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Nurs.* 2008;17(7):869–75.
178. Atkins S, Lewin S, Jordaan E, Thorson A. Lay health worker-supported tuberculosis treatment adherence in South Africa: an interrupted time-series study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(1):84–9.
179. Iribarren S, Chirico C, Echevarria M, Cardinali D. TextTB: a parallel design randomized control pilot study to evaluate acceptance and feasibility of a patient-driven mobile phone based intervention to support adherence to TB treatment. *J Mob Technol Med.* 2012;1(4S):23–4.
180. Krishnaswami KV, Somasundaram PR, Tripathy SP, Vaidyanathan B, Radhakrishna S, Fox W. A randomised study of two policies for managing default in out-patients collecting supplies of drugs for pulmonary tuberculosis in a large city in South India. *Tubercle.* 1981;62(2):103–12.
181. Kunawararak P, Pongpanich S, Chantawong S, Pokaew P, Traisathit P, Srithanaviboonchai K et al. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2011;42(6):1444–51.
182. Mohan A, Nassir H, Niazi A. Does routine home visiting improve the return rate and outcome of DOTS patients who delay treatment? *East Mediterr Health J.* 2003;9(4):702–8.
183. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. *Indian J Tuberc.* 1993;40:185–90.
184. Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. *Med Care.* 1994;32(4):380–9.
185. Moulding TS, Caymittes M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(4):313–9.

- 186.Liu X, Lewis JJ, Zhang H, Lu W, Zhang S, Zheng G et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. *PLoS Med.* 2015;12(9):e1001876.
- 187.Bronner LE, Podewils LJ, Peters A, Somnath P, Nshuti L, van der Walt M et al. Impact of community tracer teams on treatment outcomes among tuberculosis patients in South Africa. *BMC Public Health.* 2012;12(1):621.
- 188.Snidal SJ, Barnard G, Atuhairwe E, Amor YB. Use of eCompliance, an innovative biometric system for monitoring of tuberculosis treatment in rural Uganda. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(6):1271–9.
- 189.Thomson KA, Cheti EO, Reid T. Implementation and outcomes of an active defaulter tracing system for HIV, prevention of mother to child transmission of HIV (PMTCT), and TB patients in Kibera, Nairobi, Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011;105(6):320–6.
- 190.Al-Hajjaj MS, Al-Khatim IM. High rate of non-compliance with anti-tuberculosis treatment despite a retrieval system: a call for implementation of directly observed therapy in Saudi Arabia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(4):345–9.
- 191.Broomhead S, Mars M. Retrospective return on investment analysis of an electronic treatment adherence device piloted in the Northern Cape Province. *Telemed J E Health.* 2012;18(1):24–31.
- 192.Ngamvithayapong-Yanai J, Luangjina S, Nedsuwan S, Kantipong P, Wongyai J, Ishikawa N. Engaging women volunteers of high socioeconomic status in supporting socioeconomically disadvantaged tuberculosis patients in Chiang Rai, Thailand. *West Pac Surveill Response J.* 2013;4(1):34–8.
- 193.Zou G, Wei X, Witter S, Yin J, Walley J, Liu S et al. Incremental cost-effectiveness of improving treatment results among migrant tuberculosis patients in Shanghai. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(8):1056–64.
- 194.Lu H, Yan F, Wang W, Wu L, Ma W, Chen J et al. Do transportation subsidies and living allowances improve tuberculosis control outcomes among internal migrants in urban Shanghai, China? *West Pac Surveill Response J.* 2013;4(1):19.
- 195.Wei X, Zou G, Yin J, Walley J, Yang H, Kliner M et al. Providing financial incentives to rural-to-urban tuberculosis migrants in Shanghai: an intervention study. *Infect Dis Poverty.* 2012;1(1):9.
- 196.Cantalice Filho JP. Food baskets given to tuberculosis patients at a primary health care clinic in the city of Duque de Caxias, Brazil: effect on treatment outcomes. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):992–7.
- 197.Sripad A, Castedo J, Danford N, Zaha R, Freile C. Effects of Ecuador's national monetary incentive program on adherence to treatment for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(1):44–8.
- 198.Tsai W-C, Kung P-T, Khan M, Campbell C, Yang W-T, Lee T-F et al. Effects of pay-for-performance system on tuberculosis default cases control and treatment in Taiwan. *J Infect.* 2010;61(3):235–43.
- 199.Bock NN, Sales RM, Rogers T, DeVoe B. A spoonful of sugar...: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(1):96–8.
- 200.Safdar N, Hinderaker SG, Baloch NA, Enarson DA, Khan MA, Morkve O. Childhood tuberculosis deskguide and monitoring: an intervention to improve case management in Pakistan. *BMC Health Serv Res.* 2011;11(1):187.
- 201.Shin S, Livchits V, Connery HS, Shields A, Yanov S, Yanova G et al. Effectiveness of alcohol treatment interventions integrated into routine tuberculosis care in Tomsk, Russia. *Addiction.* 2013;108(8):1387–96.
- 202.Floyd K, Hutubessy R, Kliiman K, Centis R, Khurieva N, Jakobowiak W et al. Cost and cost-effectiveness of multidrug-resistant tuberculosis treatment in Estonia and Russia. *Eur Respir J.* 2012;40(1):133–42.
- 203.Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcón E, Rapiti E, Ramos G et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet.* 2002;359(9322):1980–9.
- 204.Tupasi TE, Gupta R, Quelapio MID, Orillaza RB, Mira NR, Mangubat NV et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Med.* 2006;3(9):e352.
- 205.Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics.* 2012;30(1):63–80. Erratum in: *Pharmacoeconomics.* 2012;30(1):81.
- 206.End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<http://www.who.int/tb/strategy/en/>, consultado el 15 de febrero del 2019).
- 207.Cox H, Hughes J, Daniels J, Azevedo V, McDermid C, Poolman M et al. Community-based treatment of drug-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(4):441–8.
- 208.Gler MT, Podewils LJ, Munez N, Galipot M, Quelapio MID, Tupasi TE. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(7):955–60.
- 209.Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot B et al. Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(2):163–71.
- 210.Musa BM, John D, Habib AG, Kuznik A. Cost-optimization in the treatment of multidrug resistant tuberculosis in Nigeria. *Trop Med Int Health.* 2016;21(2):176–82.
- 211.Sinanovic E, Ramma L, Vassall A, Azevedo V, Wilkinson L, Ndjeka N et al. Impact of reduced hospitalisation on the cost of treatment for drug-resistant tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(2):172–8.
- 212.Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994–1997. *Chest.* 2001;120(2):343–8.

213. Ho J, Byrne AL, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2017;95(8):584–93.
214. WHO Policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2009. (WHO/HTM/TB/2009.419).
215. Efficacy and safety of levofloxacin for the treatment of MDR-TB (Opti-Q). En: NIH US Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [sitio web] (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01918397>; acceso más reciente: 1 de marzo del 2019).

Anexo 1: Preguntas PICO

1a. Pregunta PICO de las Directrices de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis resistente a la isoniacida, 2018

PI. En los pacientes con tuberculosis resistente a la isoniacida (aparte de la TB-MDR), ¿qué composición y duración del esquema de tratamiento, en comparación con 6 o más meses de rifampicina-pirazinamida-etambutol, se asocia a una mayor probabilidad de éxito con el menor riesgo de daño posible?

Población	Intervención	Tratamiento de comparación	Resultados
Casos de TB resistente a la isoniacida:	6REZ	>6REZ	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento finalizado o curación bacteriológica al final del tratamiento • Fracaso del tratamiento ± recaída • Supervivencia (o muerte) • Reacciones adversas a los medicamentos contra la tuberculosis (gravedad, tipo, clase de órganos afectados) • Aparición (amplificación) de farmacorresistencia
con o sin mutación <i>katG</i> y uso de isoniacida en dosis normales o dosis altas			
con o sin mutación del promotor <i>inhA</i> y uso de isoniacida en dosis normales o dosis altas	6 + RE + 2Z + fluoroquinolona	6 + REZ	
casos en los que es poco probable que el etambutol, la pirazinamida o los fármacos inyectables funcionen	6 + REZ + fluoroquinolona	6 + REZ	
Pacientes que anteriormente habían recibido tratamiento contra la tuberculosis			
Pacientes con TB extendida	6 + REZ + fármaco inyectable	6 + REZ	
Pacientes con infección por el VIH			
Pacientes con infección por el VIH que reciben TAR			
Pacientes pediátricos (0-14 años)			
Pacientes con diabetes			

E: etambutol; H: isoniacida; R: rifampicina; Z: pirazinamida

1b. Preguntas PICO de las directrices de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y resistente a la rifampicina, actualización del 2018

PI. En los pacientes con TB multirresistente o resistente a la rifampicina (TB-MDR/RR), ¿es más o menos probable que un esquema de tratamiento acortado (9-12 meses) mejore de manera segura los resultados en comparación con esquemas alargados configurados según las directrices de la OMS?⁴²

⁴² En el momento en que se formuló esta pregunta PICO, las características de los esquemas alargados y acortados eran las descritas en las directrices de la OMS para el tratamiento de la TB farmacorresistente, actualización del 2016 (apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf). La recomendación anterior de la OMS de un esquema alargado puede encontrarse en la edición del 2011 de las directrices ([whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf](https://www.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf)). Los esquemas alargados recomendados por la OMS a los que se hace referencia en el presente anexo tienen una duración de 18 meses o más.

Población	Intervención	Tratamiento de comparación	Resultados
Pacientes con TB-MDR/RR			
a. Tratados previamente con fármacos de segunda línea o no	- Duración de 9-12 meses	- Uso de al menos 4 medicamentos efectivos de segunda línea más pirazinamida	<ul style="list-style-type: none"> • Conversión del cultivo en 6 meses
b. Con enfermedad grave (cavernas en la radiografía de tórax)	- Fármaco inyectable durante 4-6 meses	- Fármaco inyectable administrado durante aproximadamente 8 meses, al menos 4 meses después de la conversión del cultivo	<ul style="list-style-type: none"> • Finalización exitosa del tratamiento (o ausencia de finalización exitosa)
c. Con patrones de resistencia adicional a medicamentos (para fármacos de primera y segunda línea; especificidad sobre la mutación H, Z, ETO, fluoroquinolona, fármaco inyectable, etc.)	- Combinación de medicamentos (normalmente 7 en la fase intensiva y 4-5 en la fase de continuación)	- Tratamiento total durante unos 20 meses, y al menos 18 meses después de la fecha de conversión del cultivo a negativo	<ul style="list-style-type: none"> • Curación bacteriológica al final del tratamiento
d. Con antecedentes de uso de etambutol, etionamida o pirazinamida por el paciente		- Fármaco inyectable administrado hasta la conversión de la baciloscopia y tratamiento total durante al menos 12 meses después de la conversión de la baciloscopia	<ul style="list-style-type: none"> • Adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento debido a la falta de adhesión)
e. Pacientes pediátricos (0-14 años) y adultos (adolescentes de 10-19 años de estar disponibles)			<ul style="list-style-type: none"> • Fracaso del tratamiento o recaída
f. Personas con infección por el VIH (con o sin TAR);			<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia (o muerte)
g. Embarazadas			<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas a los medicamentos contra la tuberculosis
h. Personas con diabetes			<ul style="list-style-type: none"> • Aparición (amplificación) de farmacorresistencia.
i. Personas con TB extrapulmonar			
j. Personas con desnutrición			

ARV: antirretroviral (fármaco); Eto: etionamida; H: isoniácida; TB: tuberculosis; TB-MDR/RR: tuberculosis multirresistente/resistente a la rifampicina; Z: pirazinamida

2. En los pacientes con TB multirresistente o resistente a la rifampicina (TB-MDR/RR), ¿qué fármacos individuales tienen más probabilidades de mejorar los resultados cuando forman parte de un esquema alargado configurado según las directrices de la OMS?⁴³

⁴³ La evidencia para esta pregunta PICO se utilizará para revisar la cascada actualmente recomendada para diseñar un esquema alargado (véase el cuadro 6 de [6]). Entre otras cosas, se examinará la mejor utilización de la bedaquilina y la delamanid y su uso combinado.

Población	Intervención	Tratamiento de comparación	Resultados
a. TB-MDR/RR sin resistencia o sin intolerancia grave a los fármacos de segunda línea	Un esquema de segunda línea según las directrices de la OMS que INCLUYE : ⁴⁴		<ul style="list-style-type: none"> • Conversión del cultivo en 6 meses • Finalización exitosa del tratamiento (o ausencia de finalización exitosa) • Curación bacteriológica al final del tratamiento • Adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento debido a la falta de adhesión) • Fracaso del tratamiento o recaída • Supervivencia (o muerte) • Reacciones adversas a los medicamentos contra la tuberculosis • Aparición (amplificación) de farmacoresistencia.
b. TB-MDR/RR con resistencia o intolerancia grave a: <ul style="list-style-type: none"> • fluoroquinolonas, incluidos el Ofx y el Cpx (por patrón de mutación) • fármacos inyectables de segunda línea, ambas clases • fluoroquinolonas + fármacos inyectables de segunda línea (es decir, TB-XDR ± otra resistencia) • pirazinamida • fármacos del grupo C (etionamida, protionamida, cicloserina, terizidona, linezolid y clofazimina) 	- fluoroquinolonas (Mfx/Lfx/Gfx)	- sin fluoroquinolonas o una fluoroquinolona de una generación diferente (Ofx/Mfx/Lfx/Gfx)	
c. Niños (0-14 años) y adultos (adolescentes de 10-19 años de estar disponibles)	- fármacos inyectables (Km/Am/CM) ⁴⁵	- sin fármaco inyectable o un fármaco inyectable diferente (Km/Am/CM)	
d. Personas con infección por el VIH (± ARV)	- protionamida o etionamida	- sin protionamida ni etionamida	
e. Embarazadas	- cicloserina o terizidona	- sin cicloserina o terizidona	
f. Pacientes diabéticos	- linezolid	- sin linezolid	
g. Personas con TB extrapulmonar	- clofazimina	- sin clofazimina	
h. Personas con desnutrición	- pirazinamida	- sin pirazinamida	
	- isoniacida en dosis altas	- sin isoniacida en dosis altas	
	- etambutol	- sin etambutol	
	bedaquilina	sin bedaquilina	
	delamanid	sin delamanid	
	fármaco del grupo D3 ⁴⁶	fármaco del grupo D3 ⁴⁶ ausente	
	sutezolid ⁴⁷	sin sutezolid	
	interferón G ⁴⁸	sin interferón γ	
	perclozón ⁴⁸	sin perclozón	

⁴⁴ Se conocen muy pocos estudios en los que se hayan realizado comparaciones directas de medicamentos para la TB MDR en diferentes dosis. Si tal información estuviera disponible, se utilizará para guiar la revisión sistemática y la presentación de los efectos.

⁴⁵ Sería interesante conocer más detalles sobre la efectividad y la seguridad de los fármacos inyectables utilizados 3 veces por semana (en dosis de 15 mg o 25 mg/kg/día) en comparación con la administración diaria.

⁴⁶ **Fármacos del grupo D3**: ácido *p*-aminosalicílico (PAS), imipenem-cilastatina, meropenem, amoxicilina-clavulanato (utilizado solo o con fármacos carbapenémicos), tioacetazona.

⁴⁷ Hasta ahora sin autorización de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) u otras autoridades sanitarias estrictas.

Am: amikacina; ARV: fármaco antirretroviral; Cm: capreomicina; Cpx: ciprofloxacina; Eto: etionamida; Gfx: gatifloxacina; H: isoniácida; Km: kanamicina; Lfx: levofloxacina; Mfx: moxifloxacina; Ofx: ofloxacina; TB: tuberculosis; TB-MDR/RR: tuberculosis multirresistente/resistente a la rifampicina; TB-XDR: tuberculosis extensamente resistente; Z: pirazinamida.

P3. En los pacientes con TB multirresistente o resistente a la rifampicina (TB-MDR/RR) que siguen esquemas alargados configurados según las directrices de la OMS, ¿los resultados mejoran de forma segura con menos o más de cinco medicamentos efectivos en la fase intensiva?⁴⁸

Población	Intervención ⁴⁴	Tratamiento de comparación (recomendación actual de la OMS)	Resultados
Pacientes con TB-MDR/RR	- Más fármacos: fase intensiva con >5 medicamentos contra la tuberculosis que probablemente sean efectivos; fase de continuación con 4 o más medicamentos que probablemente sean efectivos	Fase intensiva con 5 fármacos que probablemente sean efectivos; fase de continuación con 4 fármacos que probablemente sean efectivos	<ul style="list-style-type: none"> • Conversión del cultivo en 6 meses • Finalización exitosa del tratamiento (o ausencia de finalización exitosa) • Curación bacteriológica al final del tratamiento • Adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento debido a la falta de adhesión) • Fracaso del tratamiento o recaída • Supervivencia (o muerte) • Reacciones adversas a los medicamentos contra la tuberculosis • Aparición (amplificación) de farmacoresistencia.
a. TB-XDR frente a ausencia de TB-XDR	- Menos fármacos: fase intensiva con 4 medicamentos; fase de continuación con 3 medicamentos		
b. Sustituto de la enfermedad avanzada (TB cavitaria en la radiografía o BK+)	Especificación del grupo al que pertenecen los medicamentos (A, B, C, D1, D2, D3) y su efectividad probable		
c. Uso de bedaquilina, delamanid y otros medicamentos individuales más allá de los 6 meses			
d. Niños (0-14 años) y adultos (adolescentes de 10-19 años, de estar disponibles)			
e. Personas con infección por el VIH (± ARV)			
f. Embarazadas			
g. Pacientes diabéticos			
h. Personas con TB extrapulmonar			
i. Personas con desnutrición			

ARV: antirretroviral (medicamento); BK+: baciloscopia de esputo positiva; TB-MDR/RR: tuberculosis multirresistente/resistente a la rifampicina; TB-XDR: tuberculosis extensamente resistente.

Fármacos del grupo A: levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina

Fármacos del grupo B: amikacina, capreomicina, kanamicina (estreptomicina)

Fármacos del grupo C: etionamida o protionamida, cicloserina o terizidona, linezolid, clofazimina

Fármacos del grupo D1: pirazinamida, etambutol, isoniácida en dosis altas

Fármacos del grupo D2: bedaquilina, delamanid

⁴⁸ *Consúltese* la definición de “fármacos efectivos” en el apartado *Consideraciones relativas a la implementación* de la sección 2. La evidencia para esta pregunta PICO se utilizará para revisar la cascada actualmente recomendada para diseñar un esquema alargado (véase el cuadro 6 de [6]).

Fármacos del grupo D3: ácido *p*-aminosalicílico, imipenem-cilastatina, meropenem, amoxicilina-clavulanato (tioacetazona)

P4. En los pacientes con TB multirresistente o resistente a la rifampicina (TB-MDR/RR) que siguen esquemas alargados configurados según las directrices de la OMS, ¿los resultados mejoran de forma segura con una fase intensiva con una duración inferior o superior a 8 meses?

Población	Intervención	Tratamiento de comparación	Resultados
Pacientes con TB-MDR/RR a. Con tratamiento anterior con un esquema de primera línea (para casos nuevos o de retratamiento) b. Tratamiento anterior de la TB-MDR c. Con TB-XDR frente a ausencia de TB-XDR d. Sustituto de la TB avanzada (TB cavitaria en la radiografía o BK+) e. Uso de bedaquilina, delamanid y otros medicamentos individuales más allá de los 6 meses f. Niños (0-14 años) y adultos (adolescentes de 10-19 años, de estar disponibles) g. Personas con infección por el VIH (\pm ARV) h. Personas con TB extrapulmonar	- Duración de la fase intensiva de 8 meses o más (en diferentes categorías) Emparejamiento por: - número de fármacos probablemente efectivos	- Duración de la fase intensiva menor de 8 meses (en diferentes agrupamientos mensuales)	<ul style="list-style-type: none"> • Conversión del cultivo en 6 meses • Finalización exitosa del tratamiento (o ausencia de finalización exitosa) • Curación bacteriológica al final del tratamiento • Adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento debido a la falta de adhesión) • Fracaso del tratamiento o recaída • Supervivencia (o muerte) • Reacciones adversas a los medicamentos contra la tuberculosis • Aparición (amplificación) de farmacorresistencia.

ARV: fármaco antirretroviral; BK+: baciloscopia de esputo positiva; TB-MDR/RR: tuberculosis multirresistente/resistente a la rifampicina; TB-XDR: tuberculosis extensamente resistente.

P5. En los pacientes con TB multirresistente o resistente a la rifampicina (TB-MDR/RR) que siguen esquemas alargados configurados según las directrices de la OMS, ¿los resultados mejoran de forma segura con una duración total inferior o superior a 20 meses?

Población	Intervención	Tratamiento de comparación	Resultados
Pacientes con TB-MDR/RR	<ul style="list-style-type: none"> - Duración total del tratamiento de hasta 20 meses Emparejamiento por: <ul style="list-style-type: none"> - número de fármacos probablemente efectivos 	<ul style="list-style-type: none"> - Duración total del tratamiento superior a 20 meses (en diferentes agrupamientos mensuales) 	<ul style="list-style-type: none"> • Conversión del cultivo en 6 meses • Finalización exitosa del tratamiento (o ausencia de finalización exitosa) • Curación bacteriológica al final del tratamiento • Adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento debido a la falta de adhesión) • Fracaso del tratamiento o recaída • Supervivencia (o muerte) • Reacciones adversas a los medicamentos contra la tuberculosis • Aparición (amplificación) de farmacorresistencia.
a. Con tratamiento anterior con un esquema de primera línea (para casos nuevos o de retratamiento)			
b. Tratamiento anterior de la TB-MDR			
c. Con TB-XDR frente a ausencia de TB-XDR			
d. Sustituto de la TB avanzada (TB cavitaria en la radiografía o BK+)			
e. Uso de bedaquilina, delamanid y otros medicamentos individuales más allá de los 6 meses			
f. Niños (0-14 años) y adultos (adolescentes de 10-19 años, de estar disponibles)			
g. Personas con infección por el VIH (± ARV)			
h. Personas con TB extrapulmonar			

ARV: fármaco antirretroviral; BK+: baciloscopia de esputo positiva; TB-MDR/RR: tuberculosis multirresistente/resistente a la rifampicina; TB-XDR: tuberculosis extensamente resistente.

P6. En los pacientes con TB multirresistente o resistente a la rifampicina (TB-MDR/RR) que siguen esquemas alargados configurados según las directrices de la OMS, ¿cuál es la duración mínima del tratamiento después de la conversión del cultivo con mayor probabilidad de mejorar los resultados?

Población	Intervención	Tratamiento de comparación	Resultados
Pacientes con TB-MDR/RR	Duración del tratamiento después de la conversión del cultivo de hasta 12 meses (en diferentes categorías) Emparejamiento por: - duración de la fase intensiva - número de fármacos probablemente efectivos	Duración del tratamiento después de la conversión del cultivo >12 meses (en diferentes agrupamientos mensuales)	<ul style="list-style-type: none"> • Conversión del cultivo en 6 meses • Finalización exitosa del tratamiento (o ausencia de finalización exitosa) • Curación bacteriológica al final del tratamiento • Adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento debido a la falta de adhesión) • Fracaso del tratamiento o recaída • Supervivencia (o muerte) • Reacciones adversas a los medicamentos contra la tuberculosis • Aparición (amplificación) de farmacorresistencia.
a. Con conversión del cultivo de esputo en el mes 6 en comparación con los que no presentan conversión			
b. Con tratamiento anterior con un esquema de primera línea (para casos nuevos o de retratamiento)			
c. Tratamiento anterior de la TB-MDR			
d. Con TB-XDR frente a ausencia de TB-XDR			
e. Sustituto de la TB avanzada (TB cavitaria en la radiografía o BK+)			
f. Uso de bedaquilina, delamanid y otros medicamentos individuales más allá de los 6 meses			
g. Niños (0-14 años) y adultos (adolescentes de 10-19 años, de estar disponibles)			
h. Personas con infección por el VIH (\pm ARV)			
i. Personas con TB extrapulmonar			

ARV: fármaco antirretroviral; BK+: baciloscopia de esputo positiva; TB-MDR/RR: tuberculosis multirresistente/resistente a la rifampicina; TB-XDR: tuberculosis extensamente resistente

P7. En los pacientes con TB multirresistente o resistente a la rifampicina (TB-MDR/RR) que siguen esquemas de tratamiento alargados o acortados configurados según las directrices de la OMS, ¿es más probable que el seguimiento mediante cultivos mensuales, además de la baciloscopia, detecte la falta de respuesta al tratamiento?

Población	Intervención	Tratamiento de comparación	Resultados
Pacientes con TB-MDR/RR	Varía: - el tiempo transcurrido hasta la conversión del cultivo o número de meses con resultados negativos en los cultivos - la compuesta por la conversión del cultivo + otros indicadores de la respuesta al tratamiento (por ejemplo, cambios radiográficos, necesidad de cambiar de esquema)	Baciloscopia y cultivo de esputo mensuales ⁴⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Conversión del cultivo en 6 meses • Fracaso del tratamiento o recaída • Aparición (amplificación) de farmacoresistencia adquirida.
a. Con esquemas alargados en comparación con un esquema acortado			
b. Con tratamiento anterior con un esquema de primera línea (para casos nuevos o de retratamiento)			
c. Tratamiento anterior de la TB-MDR			
d. Con TB-XDR frente a ausencia de TB-XDR			
e. Sustituto de la TB avanzada (TB cavitaria en la radiografía o BK+)			
f. Número de fármacos probablemente efectivos			
g. Personas con infección por el VIH (± ARV)			

ARV: antirretroviral (fármaco); BK+: baciloscopia de esputo positiva; TB-MDR/RR: tuberculosis multirresistente/resistente a la rifampicina; TB-XDR: tuberculosis extensamente resistente.

1.c. Preguntas PICO de las directrices para el manejo programático de la tuberculosis farmacoresistente, actualización del 2011

P6. En los pacientes con infección por VIH y TB farmacoresistente que reciben tratamiento antirretroviral, ¿es más o menos probable que el uso de fármacos con efectos adversos superpuestos y posiblemente aditivos, en comparación con su evitación, dé lugar a los resultados que se enumeran en el cuadro 2?

P7. En los pacientes con TB-MDR, ¿el tratamiento ambulatorio, en comparación con el tratamiento en hospitalización, tiene más o menos probabilidades de dar lugar a los resultados que se indican en el cuadro 2?

Cuadro 2: Resultados posibles más importantes cuando se tomen decisiones sobre la elección de las estrategias de realización de pruebas y de tratamiento en la TB farmacoresistente

Resultados (el texto entre paréntesis muestra el mismo resultado formulado en negativo)	Puntuación promedio	Importancia relativa
1. Curación (fracaso del tratamiento)	8,7	Crucial
2. Inicio inmediato del tratamiento apropiado	8,3	Crucial
3. Prevención de la aparición o la amplificación de la farmacoresistencia	8,1	Crucial
4. Supervivencia (muerte por TB)	7,9	Crucial

⁴⁹ Esta recomendación se hizo en las directrices de tratamiento de la OMS del 2011 y se basó en la modelación de datos de pacientes que seguían esquemas alargados, que mostraban mayor riesgo de fracaso del tratamiento a medida que disminuía la frecuencia de realización de las pruebas de cultivo en la fase de continuación (69).

5. Mantenimiento sin enfermedad después del tratamiento; mantenimiento de la curación (recaída)	7,6	Crucial
6. Retención de casos para que el paciente con TB mantenga su adhesión al tratamiento (abandono o interrupción del tratamiento a causa de la falta de adhesión)	7,6	Crucial
7. Cobertura o acceso de la población al tratamiento adecuado de la TB farmacorresistente	7,5	Crucial
8. Conversión de la baciloscopia o el cultivo durante el tratamiento	7,4	Crucial
9. Detección acelerada de la farmacorresistencia	7,4	Crucial
10. Evitación del tratamiento innecesario de la TB-MDR	7,2	Crucial
11. Cobertura o acceso de la población al diagnóstico de la TB farmacorresistente	7,1	Crucial
12. Prevención o interrupción de la transmisión de la TB farmacorresistente a otras personas, incluidos otros pacientes y los trabajadores de salud	6,9	Importante pero no crucial
13. Duración más corta posible del tratamiento	6,7	Importante pero no crucial
14. Prevención de la toxicidad y las reacciones adversas a los medicamentos contra la tuberculosis	6,5	Importante pero no crucial
15. Costo para el paciente, incluidos los costos médicos directos y otros costos, como el transporte y los salarios perdidos debido a la discapacidad	6,4	Importante pero no crucial
16. Resolución de los signos y síntomas de TB; capacidad para reanudar las actividades habituales	6,3	Importante pero no crucial
17. Interacción de los medicamentos contra la tuberculosis con otro tipo de medicamentos	5,6	Importante pero no crucial
18. Costo para el programa de control de la TB	5,4	Importante pero no crucial

TB-MDR: TB multirresistente.

En el cuadro 2 se resumen los resultados puntuados que fueron seleccionados por el grupo de elaboración de las directrices. Catorce miembros presentaron puntuaciones de los resultados que consideraron más cruciales a la hora de tomar decisiones sobre la elección de las estrategias de realización de pruebas y de tratamiento. Se pidió a los miembros que adoptaran una perspectiva social al calificar los resultados. La importancia relativa se calificó según una escala incremental:

1-3 puntos: No importante para hacer recomendaciones sobre la elección de las estrategias de realización de pruebas y de tratamiento en la TB farmacorresistente*

4-6 puntos: Importante pero no crucial para hacer recomendaciones sobre la elección de las estrategias de realización de pruebas y de tratamiento

7-9 puntos: Crucial para hacer recomendaciones sobre la elección de las estrategias de realización de pruebas y de tratamiento

* Ninguno de los resultados se calificó en esta categoría.

1d. Pregunta PICO de las directrices de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente, actualización del 2016

P4. *En los pacientes que siguen tratamiento para la TB-MDR, ¿es probable que las dos intervenciones siguientes (retraso en el inicio del tratamiento e intervención quirúrgica programada) den lugar a los resultados que se enumeran a continuación?*⁵⁰

Población	Intervención	Tratamiento de comparación	Resultados
<ul style="list-style-type: none"> Pacientes que siguen tratamiento de la TB-MDR 	Comienzo del tratamiento adecuado en el plazo de 4 semanas desde el diagnóstico (o desde la sospecha en firme)	Tratamiento iniciado más de 4 semanas después del diagnóstico (o sospecha en firme)	<ul style="list-style-type: none"> Curación o finalización del tratamiento Conversión del cultivo en 6 meses

⁵⁰ Se espera que las poblaciones difieran en lo que respecta a las dos subpreguntas: los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente son más propensos a tener TB XDR y las personas con infección por el VIH que siguen TAR serían particularmente importantes para la primera subpregunta.

<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que siguen tratamiento de la TB-XDR 	Intervención quirúrgica programada (diferentes tipos y etapas de la enfermedad)	Sin intervención quirúrgica programada	<ul style="list-style-type: none"> • Fracaso del tratamiento • Recaída • Supervivencia (o muerte) • Reacciones adversas (gravedad, tipo, clase de órganos afectados) • Adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento debido a la falta de adhesión)
<ul style="list-style-type: none"> • Niños (0-14 años) en comparación con los adultos 			
<ul style="list-style-type: none"> • Personas con infección por el VIH (con TAR) 			
<ul style="list-style-type: none"> • Embarazadas y pacientes con diabetes 			

TB-MDR: tuberculosis multirresistente; TB-XDR: tuberculosis extensamente resistente.

1e. Preguntas PICO de las *Directrices para el tratamiento y la atención al paciente con tuberculosis farmacosensible, actualización del 2017*

P10. *En los pacientes con TB, ¿hay alguna intervención para promover la adhesión al tratamiento contra la tuberculosis que tenga mayor o menor probabilidad de asociarse a los resultados que se indican a continuación?*

Población	Intervención	Tratamiento de comparación	Resultados
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que siguen tratamiento para la TB farmacosensible • Pacientes que siguen tratamiento para la TB-MDR • Niños (0-14 años) y adultos • Personas con o sin infección por el VIH • Pacientes con TB 	Cualquier intervención para promover la adhesión al tratamiento <ul style="list-style-type: none"> • Supervisión del tratamiento (TDO, tratamiento observado virtualmente [video]) • Medidas para mejorar la adhesión al tratamiento (por ejemplo, monitores para el control de la medicación o recordatorios mediante llamadas telefónicas o SMS) • Apoyo social (educativo, psicológico, material) • Combinaciones de las intervenciones anteriores 	Práctica habitual ⁵¹	<ul style="list-style-type: none"> • Adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento debido a la falta de adhesión) • Resultados del tratamiento convencional contra la tuberculosis: curación o finalización del tratamiento, fracaso del tratamiento, recaída, supervivencia o muerte • Reacciones adversas a los medicamentos contra la tuberculosis (gravedad, tipo, clase de órganos afectados) • Costo para el paciente (incluidos los costos médicos directos y otros costos como el transporte, los salarios perdidos debido a la discapacidad) • Costo para los servicios de salud

TDO: tratamiento directamente observado; TB-MDR: tuberculosis multirresistente.

⁵¹ Práctica habitual: cuando sea necesario, se pueden recoger los medicamentos contra la tuberculosis y consultar al médico u otros trabajadores de salud; el tratamiento de la TB es gratuito; se proporciona información y educación sanitaria esenciales en relación con el tratamiento de la TB.

P11. *¿Es más o menos probable que el tratamiento y la atención descentralizados para los pacientes con TB-MDR den lugar a los resultados que se enumeran a continuación?*

Población	Intervención	Tratamiento de comparación	Resultados
Pacientes que siguen tratamiento para la TB-MDR	Tratamiento y atención descentralizados (proporcionados por centros de salud no especializados o periféricos; por trabajadores de salud de la comunidad, voluntarios de la comunidad o personas que apoyan el tratamiento) <ul style="list-style-type: none"> • TDO y apoyo a los pacientes • Inyección durante la fase intensiva • Atención especializada para afecciones concomitantes (por ejemplo, infección por el VIH, diabetes, enfermedades pulmonares crónicas u otras afecciones como disfunción auditiva, renal, hepática, neurológica, oftálmica) 	Tratamiento y atención proporcionados únicamente por centros o equipos especializados en la TB farmacorresistente	<ul style="list-style-type: none"> • Adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento debido a la falta de adhesión) • Resultados del tratamiento convencional contra la tuberculosis: curación o finalización del tratamiento, fracaso del tratamiento, recaída, supervivencia o muerte • Reacciones adversas a los medicamentos contra la tuberculosis (gravedad, tipo, clase de órganos afectados) • Aparición (amplificación) de farmacorresistencia. • Costo para el paciente (incluidos los costos, como el transporte, los salarios perdidos debido a la discapacidad) • Costo para los servicios de salud

TDO: tratamiento directamente observado; TB-MDR: tuberculosis multirresistente.

Anexo 2: Dosis por franja de peso para los medicamentos utilizados en los esquemas de tratamiento de la TB-MDR, adultos y pacientes pediátricos

Posología de los medicamentos utilizados en esquemas de segunda línea para la TB-MDR, por franja de peso, en pacientes mayores de 14 años

Grupo	Medicamento	Dosis diaria en función del peso	Formulación	Franjas de peso para pacientes mayores de 14 años ^a					Dosis diaria superior habitual ^b	Comentarios
				30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg	>70 kg		
A	Fluoroquinolonas Levofloxacin	- ^c	250 mg, comp	3	3	4	4	4	1,5 g	
			500 mg, comp	1,5	1,5	2	2	2		
			750 mg, comp	1	1	1,5	1,5	1,5		
	Moxifloxacin	Dosis estándar ^{c, d}	400 mg, comp	1	1	1	1	1	400 mg	
		Dosis alta ^{c, d}	400 mg, comp	1 o 15	1,5	1,5 o 2	2	2	800 mg	Como se usa en el esquema estandarizado acordado para la TB-MDR
	Bedaquilina	- ^c	100 mg, comp	4 comp 1 v/d durante las 2 primeras semanas; luego 2 comp 1 v/d L/M/V durante 22 semanas					400 mg	
	Linezolid	- ^c	600 mg, comp	(<15 años)	(<15 años)	1	1	1	1,2 g	
B	Clofazimina	- ^c	50 mg, cáp o comp	2	2	2	2	2	100 mg	
			100 mg, cáp o comp	1	1	1	1	1	100 mg	
	Cicloserina o terizidona	10-15 mg/kg	250 mg, comp	2	2	3	3	3	1 g	
C	Etambutol	15-25 mg/kg	400 mg, comp	2	2	3	3	3	-	
	Delamanid	- ^c	50 mg, comp	2, 2 v/d	2, 2 v/d	2, 2 v/d	2, 2 v/d	2, 2 v/d	200 mg	
	Pirazinamida	20-30 mg/kg	400 mg, comp	3	4	4	4	5	-	
			500 mg, comp	2	3	3	3	4		
	Imipenem-cilastatina	- ^c	0,5 g + 0,5 g, vial	2 viales (1 g + 1 g) 2 v/d					-	Se puede usar con ácido clavulánico.
	Meropenem	- ^c	1 g, vial (20 ml)	1 vial 3 v/d o 2 viales 2 v/d					-	Se puede usar con ácido clavulánico.
	Amikacina	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml, vial ^e	2,5 ml	3 ml	3 a 4 ml	4 ml	4 ml	1 g	
	Estreptomycin	12-18 mg/kg	1 g, vial ^e	Calcular según la dilución utilizada					1 g	

Grupo	Medicamento	Dosis diaria en función del peso	Formulación	Franjas de peso para pacientes mayores de 14 años ^a					Dosis diaria superior habitual ^b	Comentarios
				30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg	>70 kg		
	Etionamida o protonamida	15-20 mg/kg	250 mg, comp	2	2	3	3	4	1 g	Se aconseja una dosis 1 v/d, pero se puede comenzar dividiéndola en 2 tomas hasta que mejore la tolerabilidad.
	Ácido <i>p</i> -aminosalicílico	8-12 g/día repartidos en 2-3 tomas	Sal sódica del PAS (4 g), sobre	1, 2 v/d	1, 2 v/d	1, 2 v/d	1, 2 v/d	1 a 1,5 2 v/d	12 g	
			Ácido PAS (4 g), sobre	1, 2 v/d	1, 2 v/d	1, 2 v/d	1, 2 v/d	1 a 1,5 2 v/d		
Otros medicamentos	Isoniacida	4-6 mg/kg (dosis estándar) ^d	300 mg, comp	2/3	1	1	1	1	-	Un comprimido de 100 mg de isoniacida puede facilitar la administración de ciertas dosis.
		10-15 mg/kg (dosis alta)	300 mg, comp	1,5	1,5	2	2	2		Piridoxina administrada con isoniacida en los pacientes en riesgo (como los que tienen infección por el VIH, desnutrición)
	Ácido clavulánico ^g	- ^c	125 mg, comp ^g	1 2 v/d	1 2 v/d	1 2 v/d	1 2 v/d	1 2 v/d	-	Solo debe usarse junto con fármacos carbapenémicos.
	Kanamicina	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml, vial ^e	2 a 2,5 ml	2,5 a 3 ml	3 a 4 ml	4 ml	4 ml	1 g	La administración de aminoglucósidos los L/M/V en dosis de 25 mg/kg/día puede limitar la toxicidad y las molestias cuando los fármacos inyectables se utilizan en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR
	Capreomicina	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml, vial ^e	2,5 ml	3 ml	3 a 4 ml	4 ml	4 ml	1 g	
	Gatifloxacina	- ^c	400 mg, comp	2	2	2	2	2	800 mg	No se utiliza en menores de 18 años (actualmente no se dispone de ningún producto de calidad asegurada)
	Tioacetazona	- ^c	150 mg, comp	1	1	1	1	1	-	No se utiliza en menores de 18 años (actualmente no se dispone de ningún producto de calidad asegurada)

(<15 años): se debe seguir el esquema de administración para los pacientes menores de 15 años; 2 v/d: dos veces al día; cáp: cápsula; comp: comprimido; g: gramo; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; kg: kilogramo; L/M/V: lunes, miércoles, viernes; mg: miligramo; ml: mililitro; sol: solución; susp: suspensión.

- ^a El grupo de elaboración de las directrices para las *Directrices de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis resistente a la rifampicina y la tuberculosis multirresistente, actualización del 2018*, y el Grupo mundial de trabajo sobre farmacocinética y farmacodinámica (FC/FD) de los medicamentos contra la tuberculosis de la OMS y otros expertos, establecieron las dosis. Se basan en las revisiones más recientes y las mejores prácticas en el tratamiento de la TB-MDR/RR. Para ciertos fármacos, las posologías se fundamentaron en resultados del modelado farmacocinético sobre la base del principio de escalado alométrico (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:303-32). Debido a las propiedades farmacocinéticas de determinados medicamentos, las dosis propuestas pueden superar los intervalos de mg/kg/día que se muestran aquí, con el fin de alcanzar concentraciones en sangre similares a las que se pretenden obtener en un paciente adulto promedio. En los pacientes con un peso <30 kg, se debe seguir la pauta para los menores de 15 años, a menos que se indique lo contrario. Si se dan múltiples opciones de dosis para una franja de peso, seleccione la opción inferior o superior dependiendo de si el paciente se encuentra en el límite inferior o superior del intervalo de peso corporal. La posología más cercana al objetivo de mg/kg/día debe ser la adecuada, y es más factible con líquidos orales o parenterales y cuando se dispone de formas sólidas de diferentes dosis. De ser posible, se evitará fraccionar los comprimidos por la mitad o en fracciones más pequeñas. Se aconseja la vigilancia farmacológica cuando la dosis se encuentra en los extremos superior e inferior del intervalo, con el fin de minimizar las consecuencias adversas de la sobreexposición y la subexposición al tratamiento, respectivamente (sobre todo en el caso de los fármacos inyectables, el linezolid y las fluoroquinolonas).
- ^b En determinados casos, los médicos pueden optar por superar estos valores para mejorar el efecto terapéutico.
- ^c No se propone una posología en función del peso.
- ^d A menos que exista riesgo de toxicidad, se puede utilizar la dosis alta si las concentraciones de antimicrobianos pueden disminuir debido a interacciones farmacocinéticas, malabsorción u otras razones metabólicas o si la cepa tiene un bajo nivel de farmacorresistencia.
- ^e La dosis diaria en función del peso es para la administración durante 6 o 7 días por semana (la administración los L/M/V puede permitir la administración de una dosis mayor). Los volúmenes mostrados pueden variar según la preparación. La estreptomycinina puede diluirse de tres maneras diferentes. Para uso i.v., se puede aumentar el volumen.
- ^f En las directrices de tratamiento de la OMS del 2018, estos fármacos ya no se recomiendan (kanamicina, capreomicina), solo se recomiendan como fármacos acompañantes (amoxicilina más ácido clavulánico) o no se incluyen debido a la falta de datos del último análisis sobre esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en adultos (gatifloxacina, isoniacida y tioacetazona).
- ^g Solo está disponible en combinación con amoxicilina (por ejemplo, una combinación con dosis fijas, de 500 mg de amoxicilina junto con 125 mg de ácido clavulánico). Se administra con cada dosis del fármaco carbapenémico, ya sea en dosis de 125 mg 2 v/d o de 125 mg 3 v/d.

Véase el texto de las directrices para obtener más información sobre el uso de los medicamentos.

Posología de los medicamentos utilizados en los esquemas de segunda línea para la TB-MDR, por franja de peso, en pacientes menores de 15 años^a

Grupo	Medicamento	Dosis diaria basada en el peso ^b	Formulación	Franjas de peso en pacientes menores de 15 años							Dosis diaria superior habitual ^b	Comentarios
				5-6 kg	7-9 kg	10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg	31-34 kg	>34 kg		
A	Fluoroquinolonas Levofloxacina	15-20 mg/kg	100 mg, cd	1	1,5	2 o 3	3 o 4	(>14 años)	(>14 años)	(>14 años)	1,5 g	
			250 mg, comp	0,5	0,5	1 o 1,5	1,5 o 2	2	3	(>14 años)		1,5 g
	Moxifloxacina	10-15 mg/kg	100 mg, cd ^c	0,8	1,5	2	3	4	(>14 años)	(>14 años)	400 mg	
			400 mg, comp ^c	2 ml ^c	3 ml ^c	5 ml ^c	0,5 o 0,75	1	(>14 años)	(>14 años)	400 mg	Usar 10 mg/kg en <6 meses
	Bedaquilina	-	100 mg, comp	-	-	-	2 comp 1 v/d durante 2 semanas; luego 1 comp 1 v/d L/M/V durante 22 semanas		4 comp 1 v/d durante 2 semanas; luego 2 comp 1 v/d L/M/V durante 22 semanas		-	Solo en pacientes >5 años (dosis inferior a partir de 15-29 kg; dosis superior a partir de >29 kg)
	Linezolid	15 mg/kg 1 v/d en pacientes con peso <16 kg	20 mg/ml, susp	4 ml	6 ml	8 ml	11 ml	14 ml	15 ml	20 ml ^d	600 mg	
		10-12 mg/kg 1 v/d en pacientes con peso >15 kg	600 mg, comp ^c	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	0,75 ^d		
B	Clofazimina	2-5 mg/kg	50 mg, cáp o comp	1 días alt	1 días alt	1 días alt	1	2	2	(>14 años)	100 mg	Administrar en días alternos si la dosis en mg/kg/día es demasiado alta
			100 mg, cáp o comp	L/M/V	L/M/V	1 días alt	1 días alt	1	(>14 años)	(>14 años)	100 mg	
	Cicloserina o terizidona	15-20 mg/kg	125 mg, minicápsula (cicloserina) ^c	1	1	2	3	4	(>14 años)	(>14 años)	1 g	
			250 mg, cáp ^c	4-5 ml ^c	5-6 ml ^c	7-10 ml ^c	2	2	2	(>14 años)		1 g
C	Etambutol	15-25 mg/kg	100 mg, cd	1	2	3	4	-	-	(>14 años)	-	
			400 mg, comp ^c	3 ml ^c	4 ml ^c	6 ml ^c	1	1 o 1,5	2	(>14 años)		
	Delamanid	-	50 mg, comp	-	- ^e	- ^e	- ^e	1, 2 v/d	1, 2 v/d	2, 2 v/d	200 mg	Solo en pacientes >2 años (25 mg 2 v/d en pacientes de 3-5 años; 50 mg 2 v/d en pacientes de 6-11 años; 100 mg 2 v/d en pacientes de 12-17 años)

Grupo	Medicamento	Dosis diaria basada en el peso ^b	Formulación	Franjas de peso en pacientes menores de 15 años							Dosis diaria superior habitual ^b	Comentarios
				5-6 kg	7-9 kg	10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg	31-34 kg	>34 kg		
	Pirazinamida	30-40 mg/kg	150 mg, cd	1	2	3	4 o 5	-	-	(>14 años)	-	
			400 mg, comp	0,5	0,75	1	1,5 o 2	2,5	3	(>14 años)		
			500 mg, comp	0,5	0,5	0,75 o 1	1,5	2	2,5	(>14 años)		
	Imipenem-cilastatina	-	0,5 g + 0,5 g, vial	-	-	-	-	-	-	-	-	No se usa en pacientes <15 años (hay que utilizar meropenem).
	Meropenem	20-40 mg/kg i.v. cada 8 horas	1 g, vial (20 ml)	2 ml	4 ml	6 ml	8-9 ml	11 ml	(>14 años)	(>14 años)	-	Para usar con ácido clavulánico.
	Amikacina	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml vial ^f	0,4 ml	0,6 ml	0,8-1,0 ml	1,2-1,5 ml	2,0 ml	(>14 años)	(>14 años)	1 g	
	Estreptomicina	20-40 mg/kg	1 g, vial ^f	Calcular según la dilución utilizada					(>14 años)	(>14 años)	1 g	
	Etionamida o protionamida	15-20 mg/kg	125 mg, cd (etionamida)	1	1	2	3	4	4	(>14 años)	1 g	
			250 mg, comp	0,5	0,5	1	2	2	2	(>14 años)	1 g	
	Ácido <i>p</i> -aminosalicílico	200-300 mg/kg repartidos en 2 dosis	Ácido PAS (4 g), sobre	0,5-0,75 g 2 v/d	0,75-1 g 2 v/d	1-2 g 2 v/d	2-3 g 2 v/d	3-3,5 g 2 v/d	(>14 años)	(>14 años)	-	Se puede administrar una dosis completa una vez al día si se tolera.
			Sal sódica del PAS (4 g), sobre	0,5-0,75 g 2 v/d	0,75-1 g 2 v/d	1-2 g 2 v/d	2-3 g 2 v/d	3-3,5 g 2 v/d	(>14 años)	(>14 años)		
			Sal sódica del PAS al 60% (9,2 g), sobre	1,5 g 2 v/d	2-3 g 2 v/d	3-4 g 2 v/d	4 o 6 g 2 v/d	6 u 8 g 2 v/d	8-12 g 2 v/d	8-12 g 2 v/d	-	
	Isoniacida	15-20 mg/kg (dosis alta)	50 mg/5 ml, sol	8-10 ml	15 ml	20 ml	-	-	-			En los pacientes con un peso >20 kg pueden usarse comprimidos con 300 g de isoniácida. Se administra siempre piridoxina con isoniácida en dosis altas en los niños (12,5 mg 1 v/d en <5 años y 25 mg 1 v/d en >4 años).
			100 mg, comp	1	1,5	2	3	4	4	(>14 años)		

Grupo	Medicamento	Dosis diaria basada en el peso ^b	Formulación	Franjas de peso en pacientes menores de 15 años							Dosis diaria superior habitual ^b	Comentarios
				5-6 kg	7-9 kg	10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg	31-34 kg	>34 kg		
Otros medicamentos ⁹	Ácido clavulánico ^h	-	250 mg de amoxicilina/62,5 mg de ácido clavulánico/5 ml susp ^h	2 ml 2 v/d ^h	3 ml 2 v/d ^h	5 ml 2 v/d ^h	8 ml 2 v/d ^h	10 ml 2 v/d ^h	(>14 años)	(>14 años)		Solo debe usarse junto con fármacos carbapenémicos.
	Kanamicina	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml, vial ^f	0,4 ml	0,6 ml	0,8-1,0 ml	1,2-1,5 ml	2,0 ml	(>14 años)	(>14 años)	1 g	Viales de 1 g (3 ml) también disponibles
	Capreomicina	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml, vial ^f	0,4 ml	0,6 ml	0,8-1,0 ml	1,2-1,5 ml	2,0 ml	(>14 años)	(>14 años)	1 g	Viales de 1 g (2 ml) también disponibles
	Gatifloxacina	-	400 mg, comp	-	-	-	-	-	-	-	-	No se utiliza en <14 años (actualmente no se dispone de ningún producto de calidad asegurada)
	Tioacetazona	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	No se utiliza en <18 años (actualmente no se dispone de ningún producto de calidad asegurada)

(>14 años): seguir el esquema de administración para los pacientes mayores de 14 años; 2 v/d: dos veces al día; alt: alternos; cáp: cápsula; cd: comprimido dispersable; comp: comprimido; g: gramo; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; kg: kilogramo; L/M/V: lunes, miércoles, viernes; mg: miligramo; ml: mililitro; sol: solución; susp: suspensión.

^a El grupo de elaboración de las directrices para las *Directrices de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis resistente a la rifampicina y la tuberculosis multirresistente, actualización del 2018*, y el Grupo mundial de trabajo sobre farmacocinética y farmacodinámica (FC/FD) de los medicamentos contra la tuberculosis de la OMS y otros expertos, establecieron las dosis. Se basan en las revisiones más recientes y las mejores prácticas en el tratamiento de la TB-MDR/RR. Para ciertos fármacos, las posologías se fundamentaron en resultados del modelado farmacocinético sobre la base del principio de escalado alométrico (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:303-32). Debido a las propiedades farmacocinéticas de determinados medicamentos, las dosis propuestas pueden superar los intervalos de mg/kg/día que se muestran aquí, con el fin de alcanzar concentraciones en sangre similares a las que se pretenden obtener en un paciente adulto promedio. En los pacientes con un peso >30 kg, se debe seguir la pauta para los mayores de 14 años, a menos que se indique lo contrario. Si se dan múltiples opciones de dosis para una franja de peso, seleccione la opción inferior o superior dependiendo de si el paciente se encuentra en el límite inferior o superior del intervalo de peso corporal. La posología más cercana al objetivo de mg/kg/día debe ser la adecuada, y es más factible con líquidos orales o parenterales y cuando se dispone de formas sólidas de diferentes dosis. De ser posible, se evitará fraccionar los comprimidos por la mitad o en fracciones más pequeñas. Se aconseja la vigilancia farmacológica cuando la dosis se encuentra en los extremos superior e inferior del intervalo, con el fin de minimizar las consecuencias adversas de la sobreexposición y la subexposición al tratamiento, respectivamente (sobre todo en el caso de los fármacos inyectables, el linezolid y las fluorquinolonas).

^b Los médicos pueden optar por superar estos valores en casos particulares para mejorar el efecto terapéutico.

^c La disolución en 10 ml de agua puede facilitar la administración en pacientes que se encuentran en franjas de peso más bajas y evita el fraccionamiento de formulaciones sólidas, aunque la biodisponibilidad sea incierta (es preferible utilizar comprimidos dispersables, de estar disponibles).

^d En los pacientes con un peso >44 kg se propone una dosis de 600 mg 1 v/d.

^e Puede usarse en niños de 3-5 años. La administración en estos niños de la mitad de un comprimido de 50 mg para adultos no se asocia a las mismas concentraciones sanguíneas observadas en ensayos en los que se utilizó el comprimido pediátrico especial de 25 mg. La biodisponibilidad puede alterarse aún más cuando el comprimido de 50 mg se divide, tritura o disuelve.

^f La dosis diaria en función del peso es para la administración durante 6 o 7 días por semana (la administración los L/M/V puede permitir la administración de una dosis mayor). Es más recomendable la administración más cercana al límite superior de mg/kg/día. Para uso i.v., se puede aumentar el volumen.

^g En las directrices de tratamiento de la OMS del 2018, estos fármacos ya no se recomiendan (kanamicina, capreomicina), solo se recomiendan como fármacos acompañantes (amoxicilina más ácido clavulánico) o no se incluyen debido a la falta de datos del último análisis sobre esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en adultos (gatifloxacina, isoniácida y tioacetazona).

^h Solo está disponible en combinación con amoxicilina como co-amoxicilina-clavulánico. Solo debe usarse con fármacos carbapenémicos, en cuyo caso se administran juntos, por ejemplo, 125 mg 2 v/d o 125 mg 3 v/d en la franja de peso corporal de 24-30 kg. Véase el texto de las directrices para obtener más información sobre el uso de los medicamentos.

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Estrategia Fin de la TB

