



# Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis

Módulo 4: Tratamiento

**Tratamiento de la tuberculosis  
farmacorresistente**

Versión oficial en español de la obra original

*WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment*

© World Health Organization, 2020

ISBN 978-92-4-000704-8 (electronic version)

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente

© Organización Panamericana de la Salud, 2022

ISBN: 978-92-75-12561-8 (impreso)

ISBN: 978-92-75-32561-2 (pdf)

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



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y 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) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

**Adaptaciones:** si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: "Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS".

**Traducciones:** si se hace una traducción de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: "La presente traducción 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 traducción".

**Forma de cita propuesta:** Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275325612>.

**Datos de catalogación:** pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

**Ventas, derechos y licencias:** para adquirir publicaciones de la OPS, escribir a [sales@paho.org](mailto:sales@paho.org). Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase [www.paho.org/permissions](http://www.paho.org/permissions).

**Materiales de terceros:** si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, como 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, 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.

CDE/HT/2022

# Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis

Módulo 4: Tratamiento

**Tratamiento de la tuberculosis  
farmacorresistente**

# Índice

<b>Agradecimientos</b>	<b>4</b>
<b>Abreviaturas y acrónimos</b>	<b>8</b>
<b>Definiciones</b>	<b>10</b>
<b>Resumen</b>	<b>12</b>
<b>Introducción</b>	<b>20</b>
<b>Recomendaciones</b>	<b>23</b>
Sección 1. Esquema para la tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida	23
Sección 2. Esquema acortado totalmente oral con bedaquilina para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente	34
Sección 3. Esquemas alargados para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente	45
Sección 4. Esquema de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) para la tuberculosis multirresistente con resistencia adicional a las fluoroquinolonas	70
Sección 5. Seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento de la tuberculosis multirresistente mediante el cultivo	85
Sección 6. Comienzo del tratamiento antirretroviral en pacientes que siguen esquemas de segunda línea contra la TB	91
Sección 7. Tratamiento quirúrgico para los pacientes que reciben tratamiento farmacológico para la TB MDR	93
Sección 8. Atención y apoyo para los pacientes con TB RR/MDR	95

<b>Brechas en materia de investigación</b> .....	<b>109</b>
<b>Referencias</b> .....	<b>114</b>
<b>Cuadro complementario</b> .....	<b>129</b>

#### **Anexos en línea**

Anexo 1: Métodos y grupos de expertos

Anexo 2: Declaraciones de interés

Anexo 3: Cuadros con el resumen de la evidencia según el método GRADE

Anexo 4: Cuadros sobre la toma de decisiones basada en la evidencia según el método GRADE

Anexo 5: Resúmenes de los datos sin publicar

Anexo 6: Planes para el análisis estadístico

# Agradecimientos

Las recomendaciones y observaciones del presente módulo sobre el tratamiento de la tuberculosis (TB) farmacorresistente son el resultado de la colaboración de numerosos profesionales de diversas especialidades, que tienen conocimientos especializados y una amplia experiencia en materia de políticas de salud pública, gestión de los programas contra la TB y atención y tratamiento de los pacientes con TB farmacorresistente y TB multirresistente (TB-MDR). Las recomendaciones contenidas en el presente documento se han elaborado a lo largo de varias reuniones del grupo de elaboración de las directrices (GDG, por su sigla en inglés) y se agruparon en el presente módulo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce y agradece el tiempo y el apoyo de todas las personas que han contribuido a estos esfuerzos.

## Recomendaciones para la atención y el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente, actualización del 2020

La producción y redacción de este documento, *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente*, fue coordinada por Fuad Mirzayev, con el apoyo de Medea Gegia, Lice Y. González-Angulo, Linh Nguyen y Kerri Viney, bajo la orientación de Karin Weyer y Matteo Zignol y la dirección general de Tereza Kasaeva, Directora del Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis. El Programa Mundial de la OMS contra la Tuberculosis reconoce y agradece el tiempo y las contribuciones de todas las personas que han participado en la elaboración de estas directrices.

## Grupo de elaboración de las directrices

Los presidentes del grupo de elaboración de las directrices fueron Holger J. Schünemann (presidente del grupo de trabajo y experto en la metodología GRADE [Clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones]: Cochrane Canadá y Universidad McMaster, Canadá) y Rafael Laniado-Laborín (copresidente, médico clínico, Programa Nacional contra la Tuberculosis [PNT], usuario final: PNT y Comité Luz Verde Regional [rGLC], México). Los siguientes expertos fungieron como miembros del grupo de elaboración de las directrices: Susan Abdel-Rahman (farmacología, farmacodinámica, farmacocinética: Children's Mercy Hospital Kansas City, Estados Unidos de América); Erlina Burhan (médica clínica, usuaria final: Departamento de Enfermedades Respiratorias y Neumología del Hospital de Persahabatan, Indonesia); Daniela Cirillo (especialista de laboratorio: Laboratorio Supranacional de Referencia para la Tuberculosis de San Raffaele, Italia); Charles Daley (neumólogo, experto en TB MDR: National Jewish Health, Estados Unidos); Geraint Gerry Rhys Davies (experto en ensayos clínicos, farmacólogo: Universidad de Liverpool, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte [Reino Unido]); Fernanda Dockhorn Costa Johansen (PNT, usuaria final, médica clínica: Centro de Referencia para la Tuberculosis Multirresistente del Ministerio de Salud, Brasil); Kelly Dooley (farmacóloga clínica, investigadora: Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Estados Unidos); Bernard Fourie (experto en ensayos clínicos: Universidad de Pretoria, Sudáfrica); Agnes Gebhard (organismo técnico, usuaria final, médica clínica: KNCV Tuberculosis Foundation, Países Bajos); Elmira Gurbanova (rGLC, médica clínica, usuaria final: Clínica de Neumología de la

Universidad de Tartu, Estonia; Centro Colaborador de la OMS sobre la Tuberculosis en las Prisiones, Azerbaiyán); Muhammad Amir Khan (representante de la sociedad civil; Asociación para el Desarrollo Social, Pakistán); Yuhong Liu (médica clínica, usuaria final: Centro Clínico para la Tuberculosis, Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC de China], Hospital de Enfermedades Torácicas de Beijing, Centro Colaborador de la OMS para la Investigación y la Capacitación en Materia de Tuberculosis, China); Marian Loveday (científica especialista, medicina de la salud materna: Consejo de Investigaciones Médicas de Sudáfrica, Sudáfrica); Barend (Ben) Marais (pediatra: Facultad de Medicina de la Universidad de Sydney, Australia); Iqbal Master (médico clínico, especialista en TB-MDR, usuario final: Hospital Rey Jorge V, Sudáfrica); Alberto Mendoza (médico clínico, usuario final: PNT, Perú); Beatrice Mutayoba (directora del programa, usuaria final: Programa Nacional de Lucha contra la Tuberculosis y la Lepra, República Unida de Tanzania); Payam Nahid (médico clínico, experto en ensayos clínicos: Universidad de California en San Francisco y Sociedad Torácica Estadounidense, Estados Unidos); Mahshid Nasehi (directora del programa, usuaria final: Programa Nacional de Lucha contra la Tuberculosis y la Lepra, Irán); Alberto Piubello (médico clínico, especialista en TB-MDR, usuario final: Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares, Níger); María Rodríguez (médica clínica, PNT, usuaria final: Centro de Referencia para la Tuberculosis Multirresistente del Ministerio de Salud, República Dominicana); Rohit Sarin (organismo técnico, usuario final: Instituto Nacional para la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias, India); Ingrid Schoeman (ex paciente con TB-MDR: TB-PROOF, Sudáfrica); Alena Skrahina (PNT, especialista en TB-MDR, usuaria final: Centro Republicano de Investigación y Práctica sobre Neumología y Tuberculosis, Belarús); Carrie Tudor (especialista en enfermería, organismo técnico, usuaria final: Consejo Internacional de Enfermeras, Sudáfrica); Debrah Vambe (PNT, usuaria final: PNT, Eswatini); Andrew Vernon (experto en ensayos clínicos, organismo técnico, usuario final: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos [CDC], Estados Unidos); y Nguyen Viet Nhung (PNT, usuario final: PNT, Ministerio de Salud, Viet Nam).

## Grupo de revisión externa

Agradecemos al grupo de revisión externa, integrado por los siguientes miembros: Heather Alexander (organismo federal, asociada técnica: Rama de Laboratorios Internacionales, División de VIH y Tuberculosis Mundiales, CDC, Estados Unidos); Giovanni Battista-Migliori (médico clínico, investigador: funcionario de enlace de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias [ERS], Centro Colaborador de la ERS para la Tuberculosis, Instituto Maugeri, Italia); Anuj K. Bhatnagar (médico clínico, investigador: Instituto Rajan Babu de Medicina Pulmonar y Tuberculosis, India); Lisa Chen (investigadora: Curry International Tuberculosis Center, Estados Unidos); Farhana Amanullah (pediatra, nefróloga pediátrica: Investigación y Desarrollo Interactivos, Pakistán); Mildred Fernando-Pancho (sociedad civil, ex paciente con tuberculosis multirresistente, Filipinas); Anna Marie Celine Garfin (usuaria final, médica clínica: PNT, Filipinas); Edwin H. Herrera-Flores (médico clínico, usuario final: Centro de Referencia para la Tuberculosis Multirresistente del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima [Perú]); Mathilde Jachym (médica clínica, neumóloga: Sanatorium, Francia); Guy Marks (organismo técnico, usuario final, médico clínico, investigador: Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares, Australia); Andrei Maryandyshev (médico clínico: Universidad Médica Estatal Arkhangelsk del Norte [Federación de Rusia]); Lawrence Mbuagbaw (epidemiólogo, bioestadístico: Universidad McMaster, Canadá); Thato Mosidi (sociedad civil, ex paciente con tuberculosis multirresistente, Sudáfrica); Bhabana Shrestha (médica clínica, usuaria final: Asociación de Lucha contra la Tuberculosis de Nepal, Nepal); Welile Sikhondze (médica clínica, investigadora: PNT, Eswatini); Sarabjit Singh Chadha (organismo técnico: Grupo de Trabajo de la Iniciativa Mundial contra las Drogas, Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores [FIND], India); Ivan Solovic (médico clínico, usuario final: Instituto Nacional de Tuberculosis, Enfermedades Pulmonares y Cirugía Torácica, Eslovaquia); Carlos Torres (organismo técnico, usuario final, médico clínico: Sociedad Latinoamericana del Tórax, Colombia); y Zarir Udwadia (médico clínico, usuario final: Centro de Referencia para la Tuberculosis Multirresistente del Hospital Hinduja, Hospital Breach Candy y Hospitales Generales de Parsee, Mumbai [India]).

## Revisores de la evidencia

La OMS también desea reconocer la labor realizada por los siguientes revisores de la evidencia: Richard Menzies (principal revisor de la evidencia: Facultad de Medicina de la Universidad McGill, Canadá); Jonathon R. Campbell (epidemiólogo, economista de la salud: Facultad de Medicina de la Universidad McGill, Canadá); Amrita Daftary (experta en salud conductual: Instituto Dahdaleh para Investigación sobre la Salud Mundial, Universidad de York, Canadá); Gabriela Gómez (economista de la salud: Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres; Reino Unido); Emily Ann Kendall (profesora adjunta de medicina: Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Estados Unidos); Stephanie Law (investigadora cualitativa: Universidad McGill, Canadá); Rada Savic (experto en bioingeniería y en farmacocinética y farmacodinámica: Universidad de California en San Francisco, Estados Unidos); y Nicholas Winters (asistente de investigación: Facultad de Medicina de la Universidad McGill, Canadá).

## Observadores y asociados externos

Draurio Barreira Cravo Neto (director técnico en materia de tuberculosis: Unitaid, Suiza); Dan Everitt (vicepresidente y funcionario médico superior: Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis, Estados Unidos); Christopher Gilpin (coordinador mundial de laboratorios: Organización Internacional para las Migraciones, Suiza); Anisa Hajizadeh (pasante del método GRADE: Universidad McMaster, Canadá); Brian Kaiser (funcionario técnico: Servicio Farmacéutico Mundial de la Alianza Alto a la Tuberculosis, Suiza); Blessi Kumar (representante de la sociedad civil: Coalición Mundial de Activistas contra la Tuberculosis, India); Tamara Lotfi (metodóloga GRADE: Universidad Estadounidense de Beirut, Sudáfrica); YaDiul Mukadi (asesor técnico: Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional [USAID], Estados Unidos); Norbert Ndjeka (director de la Sección de Tuberculosis Farmacorresistente, Tuberculosis y VIH: Departamento de Salud de la República de Sudáfrica, Sudáfrica); Eugene Sun (jefe de investigación y desarrollo: Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis, Estados Unidos); Kitty Van Weezenbeek (directora ejecutiva: KNCV TB Foundation, Países Bajos); Francis Varaine (jefe de proyecto, Proyecto Fin a la Tuberculosis: Médicos Sin Fronteras, Francia); y Mohammed Yassin (asesor principal en materia de tuberculosis: el Fondo Mundial de lucha contra el sida, la tuberculosis y la malaria, Suiza).

## Comité directivo de la OMS para la elaboración de directrices

Las siguientes personas integraron el comité directivo de la OMS para la elaboración de las presentes directrices sobre política: Fuad Mirzayev (dirección), Dennis Falzon, Medea Gegia, Lice González-Angulo, Ernesto Jaramillo, Alexei Korobitsyn, Linh Nhat Nguyen, Kerri Viney, Karin Weyer y Matteo Zignol, del Programa Mundial contra la Tuberculosis de la OMS; Corinne Simone Collette Merle, del Programa Especial de Investigación y Capacitación sobre Enfermedades Tropicales de la OMS; Lorenzo Moja, de la División de Selección de Medicamentos, Propiedad Intelectual y Asequibilidad de Medicamentos Esenciales de la OMS; Andreas Alois Reis, de la División de Ética y Gobernanza de la Salud de la OMS; y Satvinder (Vindi) Singh, del Programa Mundial sobre la Infección por el VIH, las Hepatitis y las Enfermedades de Transmisión Sexual (Tratamiento, Atención y Prestación de Servicios de los Programas Mundiales de la OMS sobre el VIH, la Hepatitis y las Enfermedades de Transmisión Sexual). El texto del presente módulo sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacacorresistente fue redactado por Lice González-Angulo y Kerri Viney.

## Financiamiento

La OMS agradece el apoyo económico de la Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), la Unitaid y la Federación de Rusia para el proceso de elaboración de estas directrices.



# Abreviaturas y acrónimos

<b>(H)REZ</b>	(isoniacida opcional)-rifampicina-etambutol-pirazinamida
<b>aDSM</b>	farmacovigilancia activa (por su sigla en inglés)
<b>ALT</b>	alanina transaminasa
<b>AST</b>	aspartato transaminasa
<b>AVAD</b>	año de vida ajustado en función de la discapacidad
<b>BPaL</b>	bedaquilina, pretomanid y linezolid
<b>CDC</b>	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos
<b>CIM</b>	concentración inhibidora mínima
<b>DELIBERATE</b>	ensayo con delamanid y bedaquilina para la tuberculosis resistente (por su sigla en inglés)
<b>DFC</b>	dosis fijas combinadas (de medicamentos)
<b>ECG</b>	electrocardiograma
<b>EDRWeb</b>	Registro electrónico de la tuberculosis farmacorresistente (Sudáfrica)
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
<b>GDF</b>	Servicio Farmacéutico Mundial (por su sigla en inglés)
<b>GDG</b>	grupo de elaboración de las directrices (por su sigla en inglés)
<b>GRADE</b>	Clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (por su sigla en inglés)
<b>HR</b>	isoniacida-rifampicina
<b>HREZ</b>	isoniacida-rifampicina-etambutol-pirazinamida
<b>IC</b>	intervalo de confianza
<b>ILTb</b>	infección latente por tuberculosis
<b>LC</b>	límites de confianza
<b>LPA</b>	prueba en sonda lineal (por su sigla en inglés)
<b>MSF</b>	Médicos sin Fronteras
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ORa</b>	razón de probabilidades ( <i>odds ratio</i> ) ajustada
<b>PICO</b>	(preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultado (por su sigla en inglés)
<b>PNT</b>	programa nacional contra la tuberculosis
<b>PSF</b>	prueba de sensibilidad a los fármacos

<b>QTcF</b>	intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia
<b>REZ</b>	rifampicina-etambutol-pirazinamida
<b>sida</b>	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<b>SNC</b>	sistema nervioso central
<b>STREAM</b>	Esquema Estandarizado de Tratamiento con Fármacos Antituberculosos para Pacientes con TB-MDR (ensayo)
<b>TAA</b>	tratamiento autoadministrado o tratamiento no supervisado
<b>TAR</b>	tratamiento antirretroviral
<b>TB</b>	tuberculosis
<b>TB-DR</b>	tuberculosis farmacorresistente
<b>TB-Hr</b>	tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida
<b>TB-MDR</b>	tuberculosis multirresistente
<b>TB-RR</b>	tuberculosis resistente a la rifampicina
<b>TB-RR/MDR</b>	tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente
<b>TB-XDR</b>	tuberculosis extensamente resistente
<b>TDO</b>	tratamiento directamente observado
<b>TOV</b>	tratamiento observado por video
<b>USAID</b>	Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional
<b>VIH</b>	virus de la inmunodeficiencia humana

# Definiciones

**Caso nuevo:** 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 un mes.

**Esquema acortado de tratamiento de la TB-RR/MDR:** tratamiento para la TB-RR/MDR que dura de nueve a doce meses, que está estandarizado en gran medida y cuya composición y duración son muy similares a las de los esquemas para los cuales hay evidencia documentada procedente de diferentes entornos.

**Esquemas alargados de tratamiento de la tuberculosis multirresistente (TB MDR):** esquemas que se emplean para tratar la tuberculosis multirresistente o la tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-MDR o TB-RR/MDR). Estos esquemas duran 18 meses o más y se diseñan utilizando una jerarquía de los medicamentos recomendados, que incluye un número mínimo de medicamentos considerados efectivos en función de las pautas de resistencia a los fármacos o de los antecedentes del paciente. Las características e indicaciones de estos esquemas se detallan en el capítulo Recomendaciones de las presentes directrices.

**Evento adverso grave:** un evento adverso que da lugar a la muerte o a una situación potencialmente mortal; a una hospitalización inicial o prolongada; a una discapacidad persistente o importante; o a una anomalía congénita. Se incluyen los eventos adversos graves que no dan lugar inmediatamente a uno de estos resultados pero que requieren una intervención para evitar que se produzca dicho resultado. Los eventos adversos graves pueden requerir una intervención drástica, como suspender el medicamento que presuntamente causó el evento.

**Investigación operativa o investigación para la implementación:** se define como "la utilización de técnicas sistemáticas de investigación para la toma de decisiones en los programas con el fin de lograr un resultado determinado".<sup>1</sup> En el contexto del presente documento, también se refiere a la investigación aplicada tendiente a desarrollar la base crítica de evidencia para sustentar la adopción efectiva, sostenida e incorporada de determinadas intervenciones dentro de un sistema de salud, con objeto de mejorar la salud o los resultados de los pacientes. Dicha investigación aborda las brechas de conocimientos entre la eficacia, la efectividad y la práctica actual para generar los mayores beneficios en el control de las enfermedades.<sup>2</sup> La investigación operativa también proporciona a los encargados de tomar decisiones la información que les permite mejorar el desempeño de sus programas de salud.<sup>3</sup>

**Medicamento (o fármaco) de segunda línea contra la tuberculosis:** medicamento empleado para el tratamiento de la TB farmacorresistente. Los medicamentos de primera línea que se utilizan para tratar la TB farmacosensible (etambutol, isoniacida y pirazinamida) también pueden emplearse en los esquemas para la TB-MDR. La estreptomina se considera actualmente un medicamento de

---

<sup>1</sup> Allotey P, Reidpath DD, Ghalib H, Pagnoni F, Skelly WC (2008) Efficacious, effective, and embedded interventions: implementation research in infectious disease control. BMC Public Health 8: 343.

<sup>2</sup> Fondo Mundial y Organización Mundial de la Salud. Guide to operational research in programmes supported by the Global Fund. Ginebra: Fondo Mundial; 2007.

<sup>3</sup> Expanding capacity for operations research in reproductive health: summary report of a consultative meeting, World Health Organization, Geneva, Switzerland, December 10–12, 2001. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2003.

segunda línea y solo se usa como sustituto de la amikacina en las siguientes situaciones: cuando no se dispone de amikacina, cuando se ha confirmado la resistencia a la amikacina pero se ha confirmado la sensibilidad a la estreptomina y cuando no se puede integrar un esquema totalmente oral.

**Pacientes tratados anteriormente:** son aquellos pacientes que han recibido medicamentos contra la tuberculosis durante un mes o más en algún momento pasado. Los casos tratados anteriormente pueden haber seguido un esquema de primera línea para la TB farmac sensible o un esquema de segunda línea para las formas farmacoresistentes (por ejemplo, el esquema acortado para la TB-MDR).

**Pruebas de sensibilidad a los fármacos (PSF):** pruebas *in vitro* en las que se usan técnicas moleculares o genotípicas para detectar las mutaciones que confieren resistencia o métodos fenotípicos para determinar la sensibilidad a un determinado medicamento.<sup>4</sup>

**Resultados del tratamiento y recaída:** 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 contra la TB, salvo que se especifique otra cosa.<sup>5</sup>

**Tuberculosis (TB) extensa o avanzada:** presencia de enfermedad cavitaria bilateral o daño extenso del parénquima pulmonar en la radiografía de tórax. En menores de 15 años, la enfermedad avanzada suele definirse por la presencia de cavidades o afección bilateral en la radiografía de tórax.

**Tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR):** tuberculosis que es resistente a cualquier fluoroquinolona y a, por lo menos, uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), además de la multirresistencia.<sup>6</sup>

**Tuberculosis extrapulmonar grave:** presencia de TB miliar o meningitis tuberculosa. En menores de 15 años, las formas extrapulmonares de TB distintas de la linfadenopatía (ganglios periféricos o masa mediastínica aislada sin compresión) se consideran graves.

**Tuberculosis multirresistente (TB-MDR):** tuberculosis causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) que son resistentes al menos a la rifampicina y a la isoniacida.

**Tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR):** tuberculosis causada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la rifampicina. Estas cepas pueden ser sensibles o resistentes a la isoniacida (es decir, TB-MDR), o bien resistentes a otros medicamentos de primera o de segunda línea contra la TB. En estas directrices y en otros textos, los casos de TB-MDR y TB-RR a menudo se agrupan como TB-RR/MDR y reúnen los criterios para recibir tratamiento con esquemas contra la TB-MDR.

**Tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (TB-Hr):** tuberculosis causada por cepas de *M. tuberculosis* que son resistentes a la isoniacida pero sensibles a la rifampicina.

---

<sup>4</sup> 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](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf), consultado el 15 de febrero del 2019).

<sup>5</sup> Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf), consultado el 15 de febrero del 2019). Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V y cols. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(6):640–5.

<sup>6</sup> Probablemente será necesario modificar la definición actual de TB XDR dada la eliminación gradual de los inyectables, los patrones de resistencia previstos que son más pertinentes para los esquemas actuales y futuros, y los avances en los métodos de diagnóstico y las pruebas de sensibilidad a los fármacos (PSF). Los cambios en la definición de la TB XDR estarán sujetos a consultas futuras con los expertos y se incluirán en las guías revisadas de vigilancia y notificación de la OMS. Elegir los esquemas apropiados para los pacientes con cepas que muestran multirresistencia (TB MDR) más una resistencia adicional a las fluoroquinolonas (las llamadas "pre-XDR") es cada vez más importante y factible, gracias a los rápidos avances en las pruebas moleculares de sensibilidad a los fármacos (PSF).

# Resumen

Las cepas farmacorresistentes del bacilo tuberculoso son más difíciles de tratar que las farmacosensibles, y representan un gran desafío para los pacientes, los trabajadores de salud y los servicios de atención de salud. Además, el avance de la tuberculosis farmacorresistente amenaza el progreso mundial hacia los objetivos establecidos por la Estrategia Fin de la TB<sup>7</sup> de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por consiguiente, es fundamental que se sigan elaborando recomendaciones de política basadas en la evidencia sobre la atención y el tratamiento de los pacientes con TB farmacorresistente, sobre la base de la evidencia más reciente y completa que haya.

En el último decenio, la OMS ha elaborado y emitido recomendaciones de política basadas en la evidencia para la atención y el tratamiento de los pacientes con TB farmacorresistente, que se han publicado en diversos documentos (véase el **recuadro 1**). Más recientemente, la OMS ha comenzado a unificar las directrices, en respuesta a las solicitudes de los Estados Miembros para facilitar la transferencia de las políticas a nivel de los países. Las primeras recomendaciones integradas para la atención y el tratamiento de la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) se publicaron en el 2019 como directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente.<sup>8</sup> La unificación de las recomendaciones de la OMS sobre la TB y la TB farmacorresistente se ha ampliado ahora para esbozar mejor el recorrido que seguirá un paciente tras su exposición a las cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*, una vez que la infección haya progresado hasta un cuadro de tuberculosis y que el sistema de salud haya identificado al paciente y lo haya derivado a recibir tratamiento para la TB farmacorresistente.

En la orientación que se ofrece en este módulo, se esbozan recomendaciones específicas de la OMS sobre la gestión general de la atención, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con TB-RR/MDR. Se presentan las recomendaciones planteadas por diversos grupos de elaboración de directrices convocados por la OMS, con base en el método de clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE, por su sigla en inglés) para resumir la evidencia, y se formulan recomendaciones en materia de políticas y observaciones complementarias. Sin embargo, también se incorporan nuevas recomendaciones que se formularon en noviembre del 2019, basadas en la nueva evidencia disponible sobre lo siguiente: esquemas acortados para la TB-RR/MDR; el uso del esquema de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) para los pacientes con TB-RR/MDR y resistencia adicional a las fluoroquinolonas; el uso de bedaquilina durante más de seis meses; el uso de bedaquilina en el embarazo; y el uso simultáneo de bedaquilina y delamanid. En particular, este módulo se centra en las recomendaciones en materia de salud pública sobre el uso de esquemas de tratamiento efectivos para la TB farmacorresistente, esquemas para la tuberculosis resistente a la isoniacida, esquemas acortados totalmente orales para la TB-RR/MDR, esquemas alargados para la TB-RR/MDR, y el seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento para la TB-RR/MDR, el comienzo del tratamiento antirretroviral (TAR) en los pacientes que siguen esquemas de segunda línea contra la TB, el tratamiento quirúrgico para los pacientes bajo tratamiento farmacológico para

---

<sup>7</sup> Estrategia Fin de la TB. Estrategia mundial y metas para la prevención, la atención y el control de la tuberculosis después de 2015. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 ([https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67-REC1/A67\\_2014\\_REC1-sp.pdf#page=25](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67-REC1/A67_2014_REC1-sp.pdf#page=25) /, consultado el 20 de marzo del 2020).

<sup>8</sup> Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52261>, consultado el 6 de marzo del 2020).

la TB-MDR y las medidas de atención y apoyo para los pacientes con TB-RR/MDR. Además, con la finalidad de informar a la comunidad mundial sobre las principales brechas y áreas de investigación que deben abordarse para sustentar la elaboración de recomendaciones basadas en la evidencia, en este documento se esbozan las prioridades de investigación que nos ayudarán a generar los conocimientos sobre estándares de salud alcanzables y basados en la evidencia.

### **Recuadro 1. Recomendaciones de tratamiento de la OMS incorporadas en el presente módulo sobre la atención y 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).
- *Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.7).

El objetivo de la presente actualización es proporcionar información basada en la evidencia sobre determinadas áreas críticas que ayude a fundamentar el uso de nuevos esquemas totalmente orales y la posible ampliación de la ficha técnica de los nuevos medicamentos contra la TB — por ejemplo, el uso simultáneo de bedaquilina y delamanid, el uso ampliado de la bedaquilina y la evaluación del uso de bedaquilina en grupos poblacionales especiales—, así como sustituir a la orientación anterior. En este documento actualizado, los interesados directos podrán distinguir entre las recomendaciones anteriores que siguen siendo válidas, las que se han actualizado y las

que se han elaborado recientemente sobre la base de estudios adicionales, teniendo en cuenta la gama de beneficios conocidos y posibles daños, los ejercicios de modelización y otros datos para fundamentar el proceso de toma de decisiones.

Las recomendaciones contenidas en el presente documento son un componente de las directrices unificadas de la OMS sobre la TB y están destinadas principalmente para el uso de los programas nacionales de control de la tuberculosis (PNT), los organismos de salud pública y otros interesados clave que participan en la planificación, ejecución y seguimiento de las actividades de gestión programática de la TB farmacorresistente.

Los métodos utilizados para elaborar y formular las recomendaciones cumplieron con las normas de la OMS para la elaboración de directrices, y se basaron en exámenes actualizados de la evidencia, complementados con información adicional sobre los valores y preferencias, la viabilidad y aceptabilidad y el costo. Se empleó el método GRADE para calificar la certeza de la estimación del efecto (es decir, la calidad de la evidencia) como alta, moderada, baja o muy baja; también se utilizó para determinar la firmeza de las recomendaciones, calificándolas como firmes o condicionales.

## Recomendaciones actuales de la OMS sobre la atención y el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente

Las presentes recomendaciones para la atención y el tratamiento de la TB farmacorresistente se han derivado de las directrices anteriores de la OMS (recuadro 1) y de un ejercicio reciente de elaboración de directrices de la OMS realizado a fines del 2019. Las recomendaciones actuales sustituyen a las directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente que se publicaron en el 2019.<sup>9</sup>

Este módulo contiene recomendaciones de políticas sobre esquemas de tratamiento para la TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (TB Hr) y la TB-RR/MDR, incluidos los esquemas acortados y alargados totalmente orales para la TB-RR/MDR, el seguimiento de los pacientes bajo tratamiento, la administración oportuna del tratamiento antirretroviral (TAR) en los pacientes seropositivos para el VIH y con TB-RR/MDR, el tratamiento quirúrgico en los pacientes que reciben tratamiento para la TB MDR, y los modelos de apoyo y atención para el paciente. A continuación se presentan las recomendaciones.

### 1. Esquema para la tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida

**1.1 En los pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (TB Hr) confirmada, se recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina durante seis meses.**

*(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)*

**1.2 En los pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada, no se recomienda añadir estreptomicina ni otros fármacos inyectables al esquema de tratamiento.**

*(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)*

---

<sup>9</sup> Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52261>, consultado el 20 de marzo del 2020).

## 2. Esquema acortado totalmente oral con bedaquilina para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente

2.1 Se recomienda un esquema acortado totalmente oral con bedaquilina de nueve a doce meses de duración en los pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) confirmada, que reúnan los siguientes requisitos: que no hayan estado expuestos al tratamiento con los medicamentos de segunda línea contra la TB utilizados en este esquema durante más de un mes y que se haya descartado en ellos la resistencia a las fluoroquinolonas.

*(Recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia)*

## 3. Esquemas alargados para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente

3.1 En los pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) que siguen esquemas de tratamiento alargados, se deben incluir los tres fármacos del grupo A y al menos un fármaco del grupo B, de manera de asegurarse de que el tratamiento comience con al menos cuatro fármacos contra la TB que probablemente sean efectivos y de que se incluyan al menos tres fármacos durante el resto del tratamiento si se suspende la administración de la bedaquilina. 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)*

3.2 La kanamicina y la capreomicina no deben incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.

*(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)*

3.3 La levofloxacina o la moxifloxacina deben incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.

*(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)*

3.4 La bedaquilina debe incluirse en los 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 los 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)*

3.5 El linezolid debe incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB RR/MDR que siguen esquemas alargados.

*(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)*

3.6 La clofazimina y la cicloserina o la terizidona pueden incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.

*(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)*

3.7 El etambutol puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB RR/MDR que siguen esquemas alargados.

*(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)*



3.8 El delamanid puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB RR/MDR de 3 años de edad o más que siguen esquemas alargados.

*(Recomendación condicional, certeza moderada en las estimaciones del efecto)*

3.9 La pirazinamida puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB RR/MDR que siguen esquemas alargados.

*(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)*

3.10 La combinación de imipenem y cilastatina (imipenem-cilastatina) o el meropenem pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.

*(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)<sup>10</sup>*

3.11 La amikacina puede incluirse en el tratamiento de pacientes de 18 años en adelante con TB RR/MDR 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 estreptomina puede sustituirla en las mismas condiciones.

*(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)*

3.12 La etionamida o la protionamida pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR 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)*

3.13 El ácido p-aminosalicílico puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR 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)*

3.14 El ácido clavulánico no debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.

*(Recomendación firme contra el uso, certeza baja en las estimaciones del efecto)*

3.15 En pacientes con TB-RR/MDR 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)*

3.16 En pacientes con TB-RR/MDR 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)*

3.17 En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados con amikacina o estreptomina se sugiere, para la mayoría de los pacientes, una fase intensiva de seis o siete 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)*

---

<sup>10</sup> La combinación de imipenem-cilastatina y el meropenem se administran con ácido clavulánico, que solo está disponible en formulaciones en combinación con amoxicilina (amoxicilina-ácido clavulánico). La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico no se cuenta como un fármaco adicional efectivo contra la tuberculosis y no debe usarse sin administrar concomitantemente imipenem-cilastatina o meropenem.

## 4. Esquema de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) para la tuberculosis multirresistente con resistencia adicional a las fluoroquinolonas

4.1 En condiciones de investigación operativa se puede utilizar un esquema de tratamiento de seis a nueve meses de duración, compuesto de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL), en los pacientes con tuberculosis multirresistente (TB MDR) con resistencia a las fluoroquinolonas, que reúnan los siguientes requisitos: que no hayan estado expuestos a la bedaquilina y el linezolid en absoluto o que no hayan estado expuestos a estos medicamentos durante más de 2 semanas.

*(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)*

## 5. Seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento de la tuberculosis multirresistente mediante el cultivo

5.1 En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) 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.

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

6.1 Se recomienda administrar el tratamiento antirretroviral (TAR) a todos los pacientes con infección por el VIH y TB farmacorresistente 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).*

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

7.1 En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina (TB RR) o con tuberculosis multirresistente (TB MDR), se puede utilizar la resección pulmonar parcial electiva (lobectomía o resección cuneiforme) junto con un esquema de tratamiento recomendado para la TB MDR.

*(Recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).*

## 8. Atención y apoyo a los pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente

8.1 Se debe proporcionar a los pacientes que reciben tratamiento contra la tuberculosis (TB) 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 TB un conjunto de intervenciones<sup>11</sup> para mejorar la adhesión al tratamiento, junto con la selección de una opción adecuada de administración de tratamiento.<sup>12</sup>**

*(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 TB o a los prestadores de atención de salud:**

a) mecanismos de seguimiento,<sup>13</sup> monitores digitales para el control de la medicación<sup>14</sup> o ambos *(recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia);*

b) apoyo material al paciente<sup>15</sup> *(recomendación condicional, certeza moderada en la evidencia);*

c) apoyo psicológico al paciente<sup>16</sup> *(recomendación condicional, certeza baja en la evidencia);*

d) formación del personal<sup>17</sup> *(recomendación condicional, certeza baja en la evidencia).*

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

a) Se recomienda el tratamiento directamente observado (TDO) en la comunidad o en el hogar sobre el 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 sobre el TDO administrado por miembros de la familia o el 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 cuando los prestadores de atención de salud y los pacientes pueden organizarlo y utilizarlo adecuadamente *(recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).*

**8.5 Se debe tratar a los pacientes con tuberculosis multirresistente (TB MDR) utilizando ante todo la atención ambulatoria, en lugar de modelos de atención basados principalmente en la hospitalización.**

*(Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad)*

**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)*

---

<sup>11</sup> Entre las intervenciones para mejorar la adhesión al tratamiento se encuentran el apoyo social, como el apoyo material (por ejemplo, alimentos, incentivos económicos, gastos de transporte); el apoyo psicológico; los mecanismos de seguimiento, como las visitas domiciliarias o las comunicaciones de salud digital (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.

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> 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).

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> El apoyo material puede consistir en alimentos o apoyo económico: comidas, cestas de alimentos, complementos alimenticios, vales para alimentos, ayuda para el transporte, ayuda para gastos de manutención, incentivos para la vivienda o bonificaciones económicas. Este apoyo aborda los costos indirectos que asumen los pacientes o las personas que los atienden para acceder a los servicios de salud, e intenta mitigar en lo posible las consecuencias de la pérdida de ingresos relacionada con la enfermedad.

<sup>16</sup> El apoyo psicológico puede consistir en sesiones de asesoramiento o en el apoyo de grupos de pares.

<sup>17</sup> 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.

## Principales cambios en la orientación contenida en la presente actualización

(véase también el [cuadro complementario](#))

- Se ha actualizado una recomendación sobre los esquemas acortados para tratar la TB RR/MDR. El esquema acortado que se recomienda condicionalmente en esta actualización comprende 6 Bdq con 4-6 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/ 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E (en la orientación anterior, el esquema acortado comprendía 4-6 Am-Mfx-Cfz-Eto-Z-E-Hh/ 5 Mfx-Cfz-Z-E). El nuevo esquema acortado se recomienda como un conjunto estandarizado. En estas directrices se ha incluido nueva información sobre el uso de este esquema acortado (véase el apartado "Recomendaciones: [sección 2](#)"), incluidas las consideraciones para los programas nacionales contra la TB relativas a la aplicación.
- Se ha recomendado condicionalmente un nuevo esquema de seis a nueve meses compuesto de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) para emplearse en los pacientes con TB-RR/MDR y resistencia adicional a las fluoroquinolonas, solo en condiciones de investigación operativa. Se ha añadido una nueva sección a estas directrices ("Recomendaciones: [sección 4](#)") para describir la evidencia que se evaluó en relación con este esquema, la población que reúne los requisitos y las condiciones de uso como parte de los estudios de investigación operativa.
- En la sección sobre esquemas alargados para la TB-RR/MDR ("Recomendaciones: [sección 3](#)"), se proporciona orientación adicional sobre la inocuidad del uso prolongado de bedaquilina (por más de seis meses), el uso simultáneo de bedaquilina y delamanid y el uso de bedaquilina durante el embarazo. La clasificación de los medicamentos en los grupos A, B y C no ha cambiado desde que la OMS publicó las directrices anteriores en el 2018.
- Para actualizar el contenido de las directrices se han citado referencias nuevas y la evidencia más reciente disponible, incluidos algunos datos sin publicar sobre la costo-efectividad, la inocuidad y las preferencias de los pacientes respecto al tratamiento.
- Las brechas de la investigación se han actualizado para reflejar la evidencia más reciente.

# Introducción

La tuberculosis (TB) farmacorresistente sigue siendo un problema de salud pública que cobra un alto precio a los pacientes, las comunidades y los sistemas de atención de la salud. Según estimaciones mundiales recientes, en el 2018 se registraron alrededor de medio millón de nuevos casos de TB resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR), de los cuales se notificó menos del 40% de la carga estimada y en el 32% se informó que se había iniciado un tratamiento de segunda línea (1). Los esquemas de tratamiento actuales para los pacientes con TB-RR/MDR distan mucho de ser satisfactorios. En comparación con los tratamientos para las formas de TB sensibles a los medicamentos, estos esquemas requieren un período de tratamiento más largo, un mayor número diario de pastillas y el uso de medicamentos con una mayor toxicidad; además, los pacientes pueden presentar eventos adversos importantes y lograr resultados terapéuticos menos favorables. A nivel mundial, aunque han aumentado las tasas de éxito del tratamiento, casi el 15% de los pacientes con TB-RR/MDR mueren a causa de la enfermedad; el 26% de esas muertes corresponden a pacientes con tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) (1).

El Programa Mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) contra la Tuberculosis combina ahora todas las recomendaciones actuales en un conjunto general de directrices unificadas sobre la TB. Las directrices contendrán recomendaciones con respecto a todas las esferas relacionadas con la gestión programática de la TB (por ejemplo, la detección, el tratamiento preventivo, el diagnóstico, el apoyo a los pacientes y el tratamiento de la TB farmacosensible y farmacorresistente). Las directrices unificadas tendrán módulos específicos para cada área programática. El presente módulo se refiere al tratamiento de la TB farmacorresistente y contiene las recomendaciones de la OMS que se han formulado en fecha reciente y que se publican aquí por primera vez, así como las recomendaciones existentes que se han publicado anteriormente en otras directrices de la OMS en las que se aplicó el método GRADE (clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones).

## Estructura del documento

El capítulo sobre “Recomendaciones” del presente documento comprende ocho secciones principales que abarcan diversos aspectos del tratamiento de la TB farmacorresistente. Los aspectos cubiertos son:

- el tratamiento de la TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida ([sección 1](#));
- los esquemas acortados totalmente orales con bedaquilina para la TB-RR/MDR ([sección 2](#));
- la composición y duración de los esquemas alargados para la TB-RR/MDR ([sección 3](#));
- el esquema de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) para la TB MDR con resistencia adicional a las fluoroquinolonas ([sección 4](#));
- el seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento de la TB MDR ([sección 5](#));
- el uso del tratamiento antirretroviral (TAR) para las personas con infección por el VIH ([sección 6](#));
- la función del tratamiento quirúrgico para los pacientes bajo tratamiento para la TB MDR ([sección 7](#)); y
- la función vital de la atención y el apoyo para los pacientes con TB-RR/MDR ([sección 8](#)).

Cada sección comienza con las recomendaciones actuales de la OMS para ese tema y luego se ofrece información sobre la evidencia empleada para fundamentar dichas recomendaciones, un resumen de los análisis que se realizaron sobre la base de la evidencia, las consideraciones relativas a los grupos específicos y las consideraciones para el seguimiento y la evaluación y para la implementación. Las brechas en materia de investigación detectadas en cada una de las secciones se presentan al final del documento, mientras que en los anexos en línea se ofrecen más detalles sobre los métodos, los grupos de elaboración de las directrices (GDG), los análisis, los datos sin publicar y los planes para el análisis estadístico. Cada sección refleja los debates celebrados en las reuniones de los grupos de elaboración de las directrices en los últimos años. En el capítulo pertinente del Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis, un documento por separado que tiene por objeto contribuir a las medidas de implementación, se presenta información adicional sobre la atención de la TB-RR/MDR. Con el tiempo, el manual operativo sustituirá al manual complementario o Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (2) (en inglés).

## Antecedentes

El tratamiento efectivo de la TB, incluidas sus formas farmacorresistentes, se basa en el uso de varios medicamentos administrados en combinación durante un período suficiente. En los últimos años, se han logrado progresos importantes para reconocer los medicamentos más eficaces y seguros, así como los esquemas de tratamiento más cortos. El desarrollo de nuevos medicamentos contra la TB y el uso de ciertos medicamentos para nuevas indicaciones, como el linezolid y la clofazimina, han marcado un rumbo positivo; sin embargo, los esquemas para la TB farmacorresistente siguen planteando preocupaciones en cuanto a la seguridad, puesto que requieren un tratamiento de duración larga, lo que supone una carga importante para los sistemas de atención de salud. Desde el decenio de 1990, la OMS ha evaluado periódicamente la evidencia sobre el uso de composiciones con determinados medicamentos y sobre las combinaciones de diferentes duraciones de los esquemas (3-12). Los pacientes con patrones de farmacorresistencia solían recibir tratamiento durante 20 meses o más. En el 2016, se recomendó un esquema de tratamiento acortado estandarizado (de nueve a doce meses) para los pacientes con cepas de TB-RR/MDR no resistentes a las fluoroquinolonas ni a los fármacos inyectables de segunda línea, mientras que los esquemas alargados (de 18 a 20 meses) seguían siendo una opción para los pacientes que no reunieran los requisitos para la opción más corta. Las modificaciones posteriores de esos esquemas terapéuticos llevaron a la OMS a evaluar la nueva evidencia, lo que a su vez dio lugar a recomendaciones revisadas, en las que se equilibraban la efectividad y los daños, por ejemplo en:

- el uso de esquemas de tratamiento alargados totalmente orales; y
- la sustitución de los medicamentos asociados con un mayor riesgo de fracaso del tratamiento y de recaída en el esquema acortado estandarizado.

## Fundamentos para la actualización

Las directrices más recientes de la OMS basadas en la evidencia para el tratamiento de la TB farmacorresistente se publicaron en diciembre del 2018 y se incorporaron en las directrices unificadas publicadas en marzo del 2019 (11). Posteriormente, la OMS tuvo acceso a nueva evidencia sobre el tratamiento de la TB-RR/MDR y la TB XDR por medio de los programas nacionales, los investigadores y los asociados técnicos, así como de una convocatoria para la presentación de datos emitida por la OMS en agosto del 2019 (13). Se validaron los nuevos datos de pacientes sometidos tanto a esquemas alargados (de más de 18 meses) como acortados (de menos de doce meses) y se incorporaron al conjunto de datos de pacientes individuales que se había establecido con anterioridad para ayudar a fundamentar la elaboración de las directrices de la OMS sobre la

TB farmacorresistente. Este conjunto de datos abarca a los pacientes que han recibido tratamiento para la TB-RR/MDR hasta noviembre del 2019 y contiene más de 13 000 registros de pacientes de 55 estudios o centros diferentes de 38 países en total). Se siguieron las normas internacionales para el metanálisis a fin de evaluar las contribuciones relativas de los diversos esquemas de tratamiento o combinaciones de medicamentos a los resultados del tratamiento de los pacientes. La OMS reunió a un grupo de elaboración de las directrices independiente del 12 al 14 de noviembre del 2019, para evaluar los resultados de esos análisis mediante el sistema GRADE. Las recomendaciones detalladas que aquí se presentan sustituyen a todas las directrices anteriores y actuales de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente.

## Alcance de la actualización del 2020

En el presente módulo sobre la atención y el tratamiento de la TB farmacorresistente se ofrecen recomendaciones específicas sobre la atención y el tratamiento de la TB farmacorresistente, incluido el uso de esquemas para la TB resistente a la isoniacida, los esquemas acortados totalmente orales para la TB-RR/MDR, los esquemas alargados para la TB-RR/MDR, el seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento para la TB RR/MDR, el inicio del tratamiento antirretroviral en los pacientes que reciben esquemas de segunda línea contra la TB, el tratamiento quirúrgico para los pacientes bajo tratamiento farmacológico para la TB-RR/MDR y las medidas de atención y apoyo para los pacientes con TB-RR/MDR.

Estas recomendaciones actualizadas son el resultado de la reunión del grupo de elaboración de las directrices del 2019, convocada por la OMS para examinar y debatir los resultados sobre los temas siguientes:

- el uso de esquemas acortados totalmente orales (de nueve a doce meses de duración);
- el uso del esquema combinado de BPaL para los pacientes con TB-RR/MDR con resistencia adicional a las fluoroquinolonas;
- el uso de bedaquilina durante más de seis meses;
- el uso simultáneo de bedaquilina y delamanid; y
- el uso de esquemas que contienen bedaquilina en las embarazadas.

El acceso a estos datos se logró mediante una colaboración estrecha y la participación de los programas nacionales contra la tuberculosis (PNT), los investigadores y una alianza sin fines de lucro para el desarrollo de productos, la Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis, que investigaron la efectividad y la seguridad de estas intervenciones (véase el **anexo 1**).

El texto indica claramente cuáles son las recomendaciones nuevas.

## Público destinatario

Las presentes directrices están dirigidas principalmente a los encargados de formular políticas en los ministerios de salud o a los administradores de los PNT que formulan las directrices de tratamiento de la TB específicas para cada país o que participan en la planificación de los programas de tratamiento de la TB. Se prevé que también utilicen estas recomendaciones actualizadas los profesionales de la salud, incluidos los médicos, enfermeras y educadores que trabajan en organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, y los organismos técnicos que intervienen en el tratamiento de los pacientes y en la organización de los servicios de tratamiento.

# Recomendaciones

## Sección 1. Esquema para la tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida

### 1.1 Recomendaciones

No.	Recomendación
1.1	En los pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (TB-Hr) confirmada, se recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina durante seis meses. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i>
1.2	En los pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada, no se recomienda añadir estreptomina ni otros fármacos inyectables al esquema de tratamiento. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i>

### 1.2 Justificación y evidencia

Las recomendaciones de esta sección abordan una pregunta PICO (sigla en inglés de población, intervención, comparador y resultado):

**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 seis meses o más, 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 tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (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)<sup>18</sup> de diferentes duraciones (esquemas de seis 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 al agregar una fluoroquinolona o estreptomina.

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. Todos los datos utilizados para elaborar

<sup>18</sup> "(H)" indica que la isoniacida es opcional.



estas recomendaciones procedían de estudios observacionales realizados en diversos entornos (33% en Europa, 31% en la Región de las Américas, 26% en Asia y 6% en África) (17).<sup>19</sup> Los esquemas de tratamiento de los pacientes analizados a partir de los datos de pacientes individuales contenían rifampicina, etambutol, pirazinamida, estreptomycin, isoniacida y fluoroquinolonas. Por lo tanto, solo se pudieron hacer recomendaciones relativas a los esquemas que contienen estos fármacos contra la TB. Sobre la base de una evaluación de la certeza de la evidencia, realizada con criterios predefinidos, esta certeza en la evidencia se calificó de muy baja.

**Duración del tratamiento con (H)REZ.** El análisis en el que se compararon los esquemas de tratamiento con (H)REZ durante seis meses (6(H)REZ) y más de seis meses (>6(H)REZ) demostró que un esquema con (H)REZ de solo seis meses de duración tenía mayor probabilidad de éxito del tratamiento que un esquema de más de seis meses. En análisis posteriores, se determinó que no había diferencias estadísticamente significativas en los resultados del tratamiento entre los pacientes que siguieron esquemas de REZ durante seis meses (6REZ) y los que siguieron esquemas de REZ durante más de seis meses (>6REZ). Como no se incluyeron datos sobre la administración intermitente de los esquemas de (H)REZ durante seis meses y más de seis 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 reducirse hasta alcanzar la duración más corta posible. La reducción del tratamiento con pirazinamida a menos de tres meses se asoció con peores resultados del tratamiento, incluso cuando se añadió estreptomycin (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 menos de cuatro 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 (intervalo intercuartílico: 3,5; 8,4) y en el caso del esquema de REZ fue de nueve meses (intervalo intercuartílico: 7; 11). Por lo tanto, en los estudios observacionales que fueron realizados en las bases de datos individuales de los pacientes, parece que la duración del tratamiento se basó en la finalización de seis meses de tratamiento con una fluoroquinolona.

**Aparición de farmacorresistencia.** El análisis pareció indicar que la amplificación de la resistencia a la rifampicina fue 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 extensa 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 eventos adversos debido a la falta de estandarización (notificación disímil). El grupo de elaboración de las directrices también tomó en cuenta dos informes que contenían datos de pacientes de Estados Unidos, en los que una evaluación detallada de los eventos adversos parecía indicar 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 TB. También se han notificado casos en personas que recibieron rifampicina

---

<sup>19</sup> El número de pacientes destacado en esta sección se refiere al tamaño de la muestra de cada estudio. Sin embargo, el tamaño de la muestra analizable se modificó posteriormente, en función de la disponibilidad de datos de pacientes individuales para cada resultado analizable (éxito y mortalidad).

y pirazinamida durante dos meses para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis. En estas personas, se ha observado una incidencia mucho mayor de hepatotoxicidad en comparación con las personas que solo recibían tratamiento preventivo con isoniacida (79). 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 con 6(H)REZ o >6(H)REZ sin añadir fluoroquinolonas (ORa: 2,8; LC del 95%: 1,1-7,3). Al agregar 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 adquirida adicional al evolucionar la enfermedad hacia una TB MDR también se redujo cuando se agregaron fluoroquinolonas a un esquema de  $\geq 6(H)REZ$  (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  $\geq 6(H)REZ$  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 la calificación del 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 PSF (en el segundo mes o más tarde).

**Adición de estreptomina.** El análisis mostró que agregar estreptomina (hasta tres meses) a un esquema de (H)REZ con menos de cuatro 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 estreptomina no redujo la mortalidad significativamente (véanse el **anexo 3** y el **anexo 4**). No hubo datos sobre el uso de otros fármacos inyectables (es decir, kanamicina, amikacina y 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 pusieron de manifiesto otras limitaciones relacionadas con las características de los pacientes incluidos en estos estudios y que no pudieron controlarse. Dichas limitaciones fueron la selección de pacientes, la asignación al tratamiento con esquemas específicos y su relación con la gravedad de la enfermedad. Los resultados parecieron ser peores en los pacientes con enfermedad cavitaria, persistencia de la positividad en la baciloscopia de esputo y antecedentes de tratamiento de la tuberculosis, que recibieron un esquema de 6(H)REZ o >6(H)REZ con tres meses adicionales de pirazinamida y de uno a tres meses de estreptomina (véase *TB-Hr, 2018* en el **anexo 3**). Sin embargo, el escaso número de observaciones hizo difícil llegar a conclusiones definitivas basadas en la gravedad de la tuberculosis 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; también tomo en cuenta los valores y las preferencias, prestando especial atención a los aspectos relativos a la equidad, la aceptabilidad y la viabilidad, además de los resultados clínicos y los riesgos posibles de que aumente la toxicidad por estos medicamentos (para obtener más información, véanse los **anexos 3 y 4**). Las conclusiones del grupo de elaboración de las directrices fueron que un esquema compuesto por seis 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 fue moderada y favoreció ligeramente al esquema de seis meses (la diferencia no fue estadísticamente significativa). El grupo de elaboración de las directrices reconoció la imposibilidad de controlar todos los posibles factores de confusión para cada indicación al comparar el esquema de (H)REZ de seis meses con el esquema de (H)REZ de más de seis meses. Por ejemplo (aunque no se recogieron sistemáticamente datos sobre la extensión de la enfermedad en todos los pacientes),

es posible que un mayor número de casos con enfermedad extensa 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(H)REZ.

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, reducir la duración del tratamiento con pirazinamida a tres meses o menos se asoció con peores resultados del tratamiento, al menos en los esquemas de tratamiento de la TB Hr sin fluoroquinolonas. Además, el uso de estreptomicina en estos esquemas no se asoció a ningún beneficio adicional de importancia. El uso de estreptomicina y de otros fármacos inyectables también se ha asociado a un aumento de los eventos adversos graves (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 estreptomicina ni ningún otro fármaco inyectable en los casos de TB-Hr, a menos que hubiera una razón imperiosa para emplearlos (por ejemplo, ciertas formas de multirresistencia).

El grupo de elaboración de las directrices también señaló que los pacientes probablemente valorarán mucho un esquema de seis meses, la probabilidad de un resultado exitoso sin recaídas y, en especial, la aplicación de un esquema en el que no se utilicen fármacos inyectables. Los miembros del grupo de elaboración de las directrices convinieron en que el uso del esquema de 6(H)REZ probablemente contribuiría a 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-RR/MDR) y es mayor la probabilidad de curación en un número sustancial de pacientes. Además, los posibles obstáculos para la administración del esquema se reducen cuando se excluyen la estreptomicina y otros fármacos inyectables.

Si bien no se incorporaron en el análisis los costos relativos a 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 mediante modelamiento, realizado para la actualización del 2011 de las *Directrices para el manejo programático de la tuberculosis drogoresistente de la OMS*, se estimó que la mejor estrategia para evitar las muertes y prevenir la tuberculosis multirresistente adquirida consistía en la realización de PSF en todos los pacientes antes del tratamiento, mediante una prueba rápida que detecta la resistencia a la isoniacida y la rifampicina (23). Los modelos empleados para el análisis también mostraron 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 farmacoresistente, y que el uso de un esquema con medicamentos administrados únicamente por vía oral puede aumentar la viabilidad. En conjunto, considerando la evidencia actual, al debatir el balance entre beneficios y daños, así como las 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 puede tener el esquema de tratamiento de la TB-Hr, siempre que se utilice de conformidad con estas recomendaciones de política. Aunque no hubo una evidencia clara que indicara que agregarle isoniacida a este esquema sería beneficioso, la combinación en dosis fijas de cuatro fármacos en (H) REZ puede ser más conveniente para el paciente y el servicio de salud, ya que evita la necesidad de usar los fármacos por separado.

En consonancia con el marco general para la atención y el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de TB farmacorresistente, 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). Lo ideal sería descartar también antes del tratamiento la resistencia a las fluoroquinolonas y, de ser posible, a la pirazinamida, para ayudar a evitar la farmacorresistencia adquirida adicional (véase la [sección 1.4](#)).

Por lo general, no se aconseja el tratamiento empírico de la TB-Hr. En los casos en que la sospecha diagnóstica de TB-Hr sea muy clara (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 mientras se espera 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 PSF finalmente indican que hay sensibilidad a la isoniacida, se suspende la levofloxacina y el paciente debe completar un esquema de 2HREZ/4HR (es decir, dos meses de HREZ seguidos de cuatro meses de HR). En el caso de los pacientes en los que se detecta TB Hr después de iniciar el tratamiento con el esquema 2HREZ/4HR, se continúa con los fármacos del esquema (H)REZ (o se reintroducen la pirazinamida y el etambutol) y se añade levofloxacina una vez que se haya descartado la resistencia a la rifampicina.

La duración de un esquema de (H)REZ-levofloxacina suele estar determinada por la necesidad de completar seis meses de un esquema que contenga levofloxacina. Por lo tanto, en los casos en los que se diagnostica TB-Hr después de haber iniciado el tratamiento de primera línea contra la TB, el paciente debería recibir tratamiento con (H)REZ durante más de seis meses. Cuando la resistencia a la isoniacida se confirma en etapas tardías del tratamiento con un esquema 2HREZ/4HR (por ejemplo, cinco meses después del inicio durante la fase de continuación), el médico tendría que decidir, basándose en una evaluación del estado del paciente, si es necesario o no iniciar un tratamiento de seis 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: cuando no se puede descartar la resistencia a la rifampicina; cuando hay resistencia confirmada o presunta a la levofloxacina; cuando hay intolerancia conocida a las fluoroquinolonas; en caso de riesgo conocido o presunto de prolongación del intervalo de QTc; y durante el embarazo o la 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 recomendaciones particulares basadas en la evidencia para tales casos.

Cuando sea posible, las pruebas para determinar la resistencia a la isoniacida deben incluir también información sobre las mutaciones específicas asociadas con la resistencia a la isoniacida (mutaciones en *katG* o *inhA*). Además, será útil conocer el tipo de acetiladores<sup>20</sup> que hay a nivel de los países o de la región, dado que esto puede tener implicaciones para el diseño de los esquemas (26).

Se están desarrollando plataformas de diagnóstico de alto rendimiento (como una opción a la prueba en sonda lineal [LPA]), que pueden detectar simultáneamente la TB y la resistencia a la rifampicina y a la isoniacida. Están en curso los estudios de evaluación de estos métodos diagnósticos.

---

<sup>20</sup> La disminución de la eficacia y la toxicidad de la isoniacida se han relacionado con su metabolismo (acetilación) elevado en ciertas personas, determinado por mutaciones en el gen de la N-acetiltransferasa de tipo 2 (*NAT2*).

## 1.3 Consideraciones relativas a ciertos grupos poblacionales

**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 por la cual 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 TB de uso corriente durante muchos años.

**Pacientes con tuberculosis extensa.** Aunque el análisis de los datos de pacientes individuales no aportó ninguna evidencia sobre la duración de la extensión del tratamiento, la prolongación del esquema de 6(H)REZ-levofloxacina a más de seis meses podría considerarse individualmente en los pacientes con enfermedad extensa (27). La prolongación del tratamiento puede aumentar el riesgo de eventos adversos en algunos casos (véase la [sección 1.5](#)).

**Pacientes con infección por el VIH.** Se ha estudiado el efecto del tratamiento contra la TB de mayor duración en los pacientes con infección por el VIH que seguían tratamiento antirretroviral (TAR) o no y que presentaban TB farmacosensible (28). En estos casos, se ha señalado que la tasa de recaída fue 2,4 veces mayor en los pacientes seropositivos que no recibían TAR y que recibieron seis meses de tratamiento contra la TB en comparación con los pacientes en los que el tratamiento contra la TB se prolongó hasta por nueve meses. En los pacientes con TB farmacosensible en quienes se inició el TAR, no se ha observado ningún beneficio importante de prolongar los esquemas que contienen rifampicina durante más de seis 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 asegurarse de que se inicie el TAR en un plazo máximo de ocho semanas después de comenzar el tratamiento contra la TB (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 seis meses.

**Tuberculosis 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.

## 1.4 Consideraciones relativas a la implementación

Situaciones hipotéticas. 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. De preferencia, también deben realizarse pruebas de detección de 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 siguientes situaciones:

- *La TB-Hr y la sensibilidad a la rifampicina se confirman 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 PSF todavía están pendientes, se puede iniciar el esquema de tratamiento. Si los resultados de las PSF 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 2HREZ/4HR.

- *La TB Hr se confirma después de comenzar el tratamiento con el esquema 2HREZ/4HR.* Esto incluye a los pacientes que tenían resistencia a la isoniacida no diagnosticada al principio o en quienes apareció la resistencia a la isoniacida más adelante, mientras recibían tratamiento con un esquema de primera línea. En tales casos, se deben realizar pruebas moleculares rápidas para detectar la resistencia a la rifampicina (o repetirlas). Una vez que se haya descartado la resistencia a la rifampicina, se administra un ciclo completo de (H)REZ-levofloxacina de seis meses. La duración depende de la necesidad de administrar levofloxacina durante seis meses, lo que suele implicar que los medicamentos de primera línea que la acompañan se tomen durante más tiempo.

Si se detecta resistencia a la rifampicina, el paciente debe comenzar el tratamiento con un esquema recomendado para la TB MDR, según se describe en las secciones siguientes de estas directrices.

**Capacidades para el diagnóstico.** El objetivo general del tratamiento contra la TB es lograr la curación sin recaída en todos los pacientes, interrumpir la transmisión de *M. tuberculosis* y prevenir la aparición (o la amplificación) de farmacorresistencia adquirida adicional. A nivel mundial, la TB-Hr es más prevalente que la TB-MDR. Por ello, todos los países deben avanzar hacia la realización universal de pruebas de detección de la resistencia tanto a la isoniacida como a la rifampicina al inicio del tratamiento de la TB y hacia una selección cuidadosa de los pacientes que reúnen los requisitos para recibir el esquema de (H)REZ-levofloxacina.<sup>21</sup> La capacidad diagnóstica mínima para aplicar adecuadamente estas recomendaciones implica realizar pruebas moleculares rápidas para detectar la resistencia a la rifampicina antes de comenzar el tratamiento con el esquema contra la TB-Hr y, de preferencia, 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 las pruebas en sonda lineal, para orientar la selección de los pacientes en los que es adecuado el esquema de (H)REZ-levofloxacina (25, 31).

La vigilancia de la TB farmacorresistente indica que la resistencia a las fluoroquinolonas en los pacientes con TB sensible a la rifampicina es generalmente baja en todo el mundo (32). 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 (33)— podrían ayudar a orientar las políticas de realización de pruebas cuando los países apliquen las recomendaciones sobre el tratamiento de la TB-Hr.

Cuando se sospeche o se confirme una resistencia adicional (por ejemplo, a las fluoroquinolonas y a la pirazinamida a la vez), es necesario diseñar individualmente esquemas de tratamiento con otros medicamentos de segunda línea contra la TB. En la presente revisión no se pudo aportar más evidencia sobre los esquemas efectivos en los pacientes con TB polirresistente.

Se necesita dar apoyo y realizar 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 PSF para la rifampicina y las fluoroquinolonas, de preferencia con la prueba Xpert® MTB/RIF o mediante pruebas en sonda lineal. La aparición documentada de resistencia adquirida a la rifampicina o a una fluoroquinolona mientras el paciente sigue un esquema de tratamiento para la TB-Hr debe alertar al médico para examinar el estado clínico y microbiológico completo del paciente y cambiar el esquema en consecuencia.

---

<sup>21</sup> La asociación entre los antecedentes de tratamiento contra la tuberculosis y la TB Hr es menos contundente que con la TB MDR. Por consiguiente, el haber recibido tratamiento contra la tuberculosis anteriormente es menos fiable como indicador indirecto de la TB Hr, por lo que es importante el diagnóstico de laboratorio.

En el esquema de tratamiento de la TB-Hr se propone la levofloxacin como la fluoroquinolona de elecci3n por varias razones. En primer lugar, este medicamento tiene un perfil de seguridad mejor comparado con el perfil de otras fluoroquinolonas y fue la fluoroquinolona que se utiliz3 con m3s frecuencia en los estudios que se examinaron para elaborar esta orientaci3n. En segundo lugar, la levofloxacin tiene menos interacciones conocidas con otros medicamentos en comparaci3n con la moxifloxacin. Por ejemplo, mientras que la concentraci3n m3xima en plasma y la exposici3n a la moxifloxacin disminuyen significativamente cuando se combina con rifampicina (34), no se ha descrito el mismo efecto en el caso de la levofloxacin, posiblemente porque la levofloxacin tiene un metabolismo limitado en los seres humanos y se excreta sin cambios en la orina (35). En tercer lugar, aunque la levofloxacin puede interferir con la depuraci3n de la lamivudina, a diferencia de la moxifloxacin, no est3 contraindicado su empleo con otros f3rmacos antirretrovirales (36).

Se recomienda a1adir levofloxacin al esquema (H)REZ en los pacientes con TB-Hr, con las siguientes excepciones:

- en los casos en que no pueda descartarse la resistencia a la rifampicina (es decir, sensibilidad desconocida a la rifampicina, o bien resultados indeterminados o errores en la prueba Xpert® MTB/RIF);
- resistencia conocida o presunta a la levofloxacin;
- intolerancia conocida a las fluoroquinolonas;
- riesgo conocido o presunto de prolongaci3n del intervalo QT;<sup>22</sup>
- durante el embarazo o la lactancia, si es posible (no es una contraindicaci3n absoluta).

Cuando la confirmaci3n de la resistencia a la isoniacida llega tarde (por ejemplo, cinco meses despu3s de iniciar un esquema 2HREZ/4HR), la decisi3n de iniciar en ese momento el tratamiento con (H)REZ-levofloxacin durante seis meses depende del estado cl3nico y microbiol3gico del paciente.

Si no se puede usar levofloxacin debido a su toxicidad o a la resistencia a ella, el paciente puede recibir 6(H)REZ como alternativa. A partir de los resultados del examen de la evidencia que se llev3 a cabo para preparar estas directrices, NO se recomienda sustituir la levofloxacin por un f3rmaco inyectable. El examen de la evidencia no pudo informar sobre el efecto de otros medicamentos de segunda l3nea contra la TB en la efectividad del tratamiento.

**Adici3n de isoniacida.** No hubo pruebas claras de que agregar isoniacida afectara a los pacientes (es decir, que aportara beneficios o da1os). Para comodidad del paciente y para facilitar la administraci3n, se pueden utilizar los cuatro f3rmacos de HREZ en una combinaci3n de dosis fijas<sup>23</sup> para administrar el esquema de tratamiento de la TB-Hr junto con levofloxacin.

El uso de dosis altas de isoniacida (10-15 mg/kg por d3a en adultos) no se evalu3 en esta revisi3n porque no hab3a datos suficientes. Sin embargo, el grupo de elaboraci3n de las directrices debati3 acerca del efecto de aumentar la dosis de isoniacida m3s all3 de la proporcionada en las combinaciones de dosis fijas por franja de peso, seg3n el tipo de mutaciones moleculares identificadas. La evidencia de los ensayos in vitro parece indicar que cuando se detectan mutaciones en *inhA* espec3ficas (y en ausencia de mutaciones de *katG*), es probable que aumentar la dosis de isoniacida sea efectivo; por lo tanto, se podr3a considerar el aumentar la isoniacida adicional hasta una dosis m3xima de 15 mg/kg por d3a. En el caso de las mutaciones en *katG*, que suelen conferir una mayor resistencia, es menos probable que el uso de isoniacida sea efectivo, incluso en una dosis m3s alta, (37).<sup>24</sup>

---

<sup>22</sup> QTc con correcci3n respecto a los valores iniciales. Se ha informado de la prolongaci3n del intervalo QT y de casos aislados de torsade de pointes (taquicardia helicoidal). Se debe evitar su uso en pacientes con prolongaci3n conocida del intervalo QT, los que presenten hipopotasemia y los tratados con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.

<sup>23</sup> Aunque la mayor3a de los pa3ses actualmente adquieren la combinaci3n en dosis fijas de los cuatro medicamentos a trav3s del Servicio Farmac3utico Mundial (GDF) de la Alianza Alto a la Tuberculosis, en entornos donde solo se dispone de la combinaci3n de tres medicamentos en dosis fijas (HRZ), el etambutol tiene que administrarse por separado.

<sup>24</sup> Una mutaci3n en *katG* o *inhA* aislada puede corresponder a niveles variables de concentraci3n inhibidora m3nima (CIM). Esto implica que las mutaciones en *inhA* no siempre indican un nivel bajo de resistencia a la isoniacida, o que las mutaciones en *katG* no est3n 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 (37).

**Dosificación.** Aunque el análisis de los datos de pacientes individuales no proporcionó ninguna evidencia para abordar la cuestión de la frecuencia de administración, es recomendable evitar la administración intermitente o dividida del esquema de 6(H)REZ-levofloxacina (29, 38, 39). A falta de información completa sobre las dosis óptimas de levofloxacina, se recomienda un esquema de administración por franja de peso.<sup>25</sup>

**Interacciones farmacológicas.** La levofloxacina puede interferir con la depuración de la lamivudina, lo que aumenta las concentraciones de lamivudina, pero no está contraindicado usarla con otros fármacos antirretrovirales y no es necesario ajustar las dosis (36). La administración concomitante de levofloxacina con compuestos orales que contienen cationes divalentes (como los antiácidos) puede reducir su absorción y debe evitarse (9). No es necesario restringir el consumo concomitante de productos lácteos.

**Prolongación del tratamiento más allá de seis meses.** Esto se puede plantear en el caso de pacientes con TB extensa o avanzada, 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.** No se realizó un análisis de costo-efectividad para esta revisión. 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) (40). El uso de combinaciones en dosis fijas, incluso para una 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 2HREZ/4HR cuando se utiliza la combinación de dosis fijas de HREZ. No se prevé que el tratamiento de la TB Hr según estas directrices aumente significativamente los costos operativos.

**Adhesión al tratamiento.** El análisis de los datos de pacientes individuales contenía pocos datos sobre las estrategias de adhesión al tratamiento empleadas, como el tratamiento directamente observado (TDO) y el tratamiento autoadministrado (TAA). Las mejores tasas de éxito del tratamiento parecieron asociarse con 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.

**Cuadro 1.1. Costos ilustrativos de los esquemas utilizados para tratar la TB Hr en comparación con el esquema de tratamiento de primera línea contra la TB de seis meses**

Esquema	Precios medios ponderados, en dólares <sup>a</sup>
2HREZ/4HR	36
6HREZ	55
6REZ-Lfx	99
6HREZ-Lfx	76
9HREZ-Lfx	113

HR: isoniacida, rifampicina; HREZ: isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida; Lfx: levofloxacina; REZ: rifampicina, etambutol, pirazinamida.

<sup>a</sup> Los precios son al 15 de marzo del 2020 para un adulto de 60 kg y reflejan el uso de las combinaciones en dosis fijas siempre que sea posible. Los precios medios ponderados se basan en la asignación de la participación de mercado prevista y son solo indicativos. Para fines presupuestarios, se recomienda utilizar los precios de presupuestación de la Alianza Alto a la Tuberculosis (40).

Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis (2020) (40).

<sup>25</sup> En los estudios incluidos en este análisis de los datos de pacientes individuales, se utilizaron esquemas que contenían levofloxacina (generalmente en dosis de 750-1000 mg/día), moxifloxacina (400 mg/día) o gatifloxacina (400 mg/día), así como fluoroquinolonas de segunda generación (ciprofloxacina y ofloxacina), que ya no se recomiendan para el tratamiento de la TB farmacorresistente. La gatifloxacina no está actualmente disponible en formulaciones de calidad garantizada; por otra parte, ya no se recomienda el uso de la ofloxacina o la ciprofloxacina en la atención de la TB farmacorresistente.



## 1.5 Seguimiento y evaluación

Es necesario hacer un seguimiento a los pacientes que reciben el esquema de (H)REZ levofloxacina 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 farmacosensible (41). Debe darse el seguimiento a los signos de falta de respuesta o de fracaso del tratamiento mediante PSF 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, debe evitarse la adición de medicamentos contra la TB únicos en los pacientes que sigan teniendo resultados positivos en la baciloscopia o el cultivo después del segundo mes de tratamiento, los que no muestren una respuesta clínica favorable y aquellos que no cuenten con resultados recientes de las PSF.

Al igual que con cualquier otro medicamento y esquema contra la TB, es necesario adoptar precauciones de seguridad para identificar con rapidez cualquier evento adverso grave 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, también conocida como transaminasa glutámico-oxalacética, TGO) en todos los pacientes. Si no se dispone de recursos para hacer el seguimiento de todos los pacientes sometidos al 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 los grupos pediátricos. 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 instituir pronto, cuando sea apropiado (42).

## Sección 2. Esquema acortado totalmente oral con bedaquilina para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente

### 2.1 Recomendación

RECOMENDACIÓN NUEVA

No.	Recomendación
2.1	Se recomienda un esquema acortado totalmente oral con bedaquilina de nueve a doce meses de duración en los pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) confirmada que reúnan los siguientes requisitos: que no hayan estado expuestos al tratamiento con los medicamentos de segunda línea contra la TB utilizados en este esquema durante más de un mes y que se haya descartado en ellos la resistencia a las fluoroquinolonas. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia)</i>

### 2.2 Observaciones

- El examen de la evidencia se centró en el esquema acortado en el cual el fármaco inyectable se sustituyó con bedaquilina<sup>26</sup> (utilizada durante seis meses), en combinación con levofloxacina/moxifloxacina, etionamida, etambutol, isoniacida (en dosis alta), pirazinamida y clofazimina durante cuatro meses (con la posibilidad de extenderse a seis meses si el paciente sigue dando positivo en la baciloscopia de esputo al cabo de cuatro meses), seguido de cinco meses de tratamiento con levofloxacina/moxifloxacina, clofazimina, etambutol y pirazinamida.
- Después de tener en cuenta las preferencias del paciente y el juicio clínico, este esquema puede ser una opción preferida para los pacientes que cumplen todas las condiciones siguientes: TB-RR/MDR confirmada (con resistencia confirmada al menos a la rifampicina), en quienes se haya descartado la resistencia a las fluoroquinolonas, con exposición a un tratamiento anterior con medicamentos de segunda línea durante no más de un mes, sin TB extensa y sin TB extrapulmonar grave (véase la sección Definiciones).
- La evidencia examinada apoya el uso de este esquema en determinados grupos de pacientes, como los pacientes con infección por el VIH (véase la [sección 2.4](#)).
- La aplicación de este esquema requiere el acceso a las PSF rápidas para detectar resistencia a las fluoroquinolonas.

### 2.3 Justificación y evidencia

El interés por reducir la duración del tratamiento contra la TB-RR/MDR ha impulsado varias iniciativas en los últimos años para tratar a los pacientes con esquemas acortados en condiciones programáticas y de ensayos (43-48). Cuando se utilizan en pacientes con TB RR/MDR cuidadosamente seleccionados que no han estado expuestos a los medicamentos de segunda línea o no tienen una resistencia adicional a ellos, se ha informado que estos esquemas logran una curación sin recaídas en alrededor del 80% de los casos o más, incluso en condiciones programáticas (43, 47). En el 2016, sobre la base de los datos de los estudios de observación de los esquemas acortados estandarizados

<sup>26</sup> Por lo general, la bedaquilina se administra en dosis de 400 mg por vía oral una vez al día durante las primeras 2 semanas, seguidas de 200 mg por vía oral tres veces por semana durante 22 semanas (para una duración total de 24 semanas).

en diferentes países de Asia y África, la OMS recomendó por primera vez un esquema acortado estandarizado de nueve a doce meses contra la TB-MDR para los pacientes que reunieran las condiciones necesarias (10). Más adelante, a raíz de los resultados del ensayo STREAM (sigla en inglés de "esquema estandarizado de tratamiento con fármacos antituberculosos para pacientes con TB MDR", etapa 1), en el 2018 se publicó una recomendación revisada sobre el uso de un esquema acortado para la TB-MDR, tras una evaluación de la evidencia y una clasificación de los beneficios y los daños atribuidos a determinados medicamentos; la revisión incluyó la recomendación de sustituir el fármaco inyectable, kanamicina (o capreomicina), con amikacina (11). A medida que el debate sobre los efectos adversos excesivos de los fármacos inyectables (en especial la pérdida de la audición) se hizo más prominente gracias a la defensa de la causa por parte de los pacientes y a que se contó con medicamentos orales contra la TB tanto nuevos como para nuevas indicaciones, la evaluación de la evidencia recién surgida sobre los esquemas acortados sin inyectables derivada de los entornos programáticos se convirtió en algo fundamental, para adoptar normas de atención mejores y más seguras para los pacientes con TB farmacorresistente.

La disponibilidad de datos sobre la implementación programática de un esquema de tratamiento acortado sin fármacos inyectables y con bedaquilina en Sudáfrica desde el 2017 llevó a la OMS a evaluar la siguiente pregunta PICO:

**Pregunta PICO 2 (TB-RR/MDR, 2019):** *En los pacientes con TB-RR/MDR, ¿un esquema de tratamiento totalmente oral de nueve a doce meses de duración y que contiene bedaquilina mejora de forma segura los resultados en comparación con otros esquemas que se ajustan a las directrices de la OMS?*

**Base de evidencia y análisis.** Tras una estrecha comunicación con los principales interesados directos y los PNT, el Departamento de Salud de Sudáfrica proporcionó a la OMS acceso a los datos programáticos sobre los esquemas de tratamiento sin fármacos inyectables que se han ido introduciendo gradualmente desde el 2017, cuando se inició en la mayoría de los pacientes que reunían los requisitos necesarios un esquema acortado, en el que la bedaquilina sustituyó a los inyectables (comunicación personal, Dr. Norbert Ndjeka, Departamento de Salud de Sudáfrica, noviembre del 2019). En agosto del 2019, la OMS emitió una convocatoria para la presentación de datos de pacientes individuales sobre el uso de esquemas acortados totalmente orales de nueve a doce meses de duración (13), pero esa convocatoria no aportó evidencia adicional sobre la aplicación de dichos esquemas. Por consiguiente, el examen de la evidencia se basó principalmente en los datos programáticos de Sudáfrica, contenidos en el Registro electrónico de la tuberculosis farmacorresistente de ese país (EDRWeb). Se llevaron a cabo análisis comparativos secundarios en los que se empleó el conjunto de datos de pacientes individuales, para equilibrar los supuestos y la idoneidad de los datos, y se amplió el carácter generalizable de las conclusiones, en particular la posibilidad de aplicarlas a una población mundial. Como ya se mencionó, este es un conjunto mundial de datos de los registros de pacientes individuales que han sido tratados por TB-RR/MDR, que hasta noviembre del 2019 contenía 13 273 registros de 55 estudios o centros de 38 países en total. El examen de la evidencia se centró en el desempeño de un esquema acortado estandarizado en el cual el fármaco inyectable se sustituyó con bedaquilina, en combinación con levofloxacina (o moxifloxacina) y clofazimina, además de isoniacida (en dosis altas), etambutol, pirazinamida y etionamida (o protionamida). Los pacientes que siguieron este esquema no recibieron ningún fármaco inyectable, ni se les administró cicloserina, terizidona, ácido p aminosalicílico, delamanid ni linezolid. Según la orientación clínica publicada por el Departamento de Salud de Sudáfrica, en el momento de la puesta en marcha del esquema (2016-2017), no se incorporó a los pacientes en el esquema acortado totalmente oral si padecían TB extensa y TB extrapulmonar grave, con resistencia a las fluoroquinolonas y exposición anterior al tratamiento de segunda línea durante más de un mes, o tenían PSF mediante pruebas en sonda lineal que mostraban mutaciones en los genes *inhA* y *katG*.

Como parte del análisis principal, se comparó el esquema acertado totalmente oral detallado anteriormente con los siguientes esquemas de tratamiento: esquema acertado estandarizado con la inclusión de un fármaco inyectable; esquemas alargados en los que se utilizó por lo menos un medicamento nuevo contra la TB, en particular la bedaquilina; y una comparación adicional con los esquemas alargados sin el uso de medicamentos nuevos (basados en las directrices de la OMS publicadas en el 2016). No se contó con datos sobre los esquemas alargados totalmente orales recomendados por la OMS en el 2018 para el análisis y la comparación. Sobre la base de una evaluación de la certeza en la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, la certeza en la evidencia se calificó de muy baja.

Se consideraron 10 152 registros de pacientes con TB-RR/MDR que iniciaron el tratamiento contra la tuberculosis en cualquier momento entre enero y junio del 2017,<sup>27</sup> de los cuales se incluyó para los análisis primarios<sup>28</sup> a los siguientes: 891 pacientes que recibieron un esquema acertado totalmente oral con bedaquilina (la intervención), 987 pacientes tratados con un esquema acertado que incluía un fármaco inyectable, 1437 pacientes tratados con esquemas alargados (del 2016) y 474 tratados con esquemas alargados que incluían cuando menos bedaquilina.

El análisis primario, que comparó los datos programáticos de Sudáfrica, indicó que el uso de un esquema acertado totalmente oral con bedaquilina en los pacientes con TB-MDR se asoció con mayores tasas de éxito del tratamiento (tasa de éxito del 73% del esquema totalmente oral comparado con 60% del esquema acertado estandarizado; razón de probabilidades ajustada [ORa] del éxito comparado con fracaso o recurrencia: 2,1; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,1-4,0; ORa del éxito comparado con la muerte: 1,6; IC del 95%: 1,2-2,1; ORa del éxito comparado con fracaso, recurrencia o muerte: 1,7; IC del 95%: 1,3 2,2; y ORa del éxito comparado con todos los resultados desfavorables: 1,9; IC del 95%: 1,6 2,4); y menor pérdida de contacto durante el seguimiento que un esquema acertado estandarizado en el que se utilizó un fármaco inyectable (ORa de la pérdida de contacto durante el seguimiento comparada con todos los demás resultados: 0,5; IC del 95%: 0,4 0,7). Con el uso del esquema acertado totalmente oral con bedaquilina se observó un efecto similar para los grupos de pacientes con baciloscopia de esputo positiva para bacilos acidorresistentes y los pacientes seropositivos y seronegativos al VIH.

El análisis también pareció indicar que, cuando se comparó el esquema acertado totalmente oral con bedaquilina con un esquema alargado sin fármacos inyectables<sup>29</sup> y con bedaquilina, no pareció haber diferencias marcadas en los resultados observados. Sin embargo, se reconocieron efectos beneficiosos, relativamente modestos, en el sentido de la intervención; en particular, el éxito comparado con fracaso o recurrencia (ORa: 3,9; IC del 95%: 1,7-9,1), el éxito comparado con todos los resultados desfavorables (ORa: 1,6; IC del 95%: 1,2-2,2) y la pérdida de contacto durante el seguimiento (ORa: 0,5; IC del 95%: 0,4-0,8), todos ellos a favor del esquema acertado totalmente oral. El análisis por grupos pareció indicar que había diferencias sostenidas en los resultados del tratamiento, como se observó en los análisis primarios entre los grupos, en particular en los pacientes con baciloscopia de esputo positiva y en las personas seropositivas al VIH que recibían tratamiento antirretroviral. No obstante, las diferencias en los resultados del tratamiento entre los esquemas acertados y alargados totalmente orales ya no fueron significativas cuando se examinaron los resultados para las personas seronegativas al VIH, con la excepción de quienes perdieron el contacto durante el seguimiento, lo que favoreció a la intervención. La comparación adicional

---

<sup>27</sup> La extracción de datos del EDRWeb se limitó al primer semestre del 2017, para permitir que los pacientes hubieran alcanzado al menos un seguimiento de 2 años después del tratamiento.

<sup>28</sup> El análisis primario se realizó utilizando los datos del EDRWeb de los pacientes de Sudáfrica que comenzaron el tratamiento en el 2017 y de los que había información sobre los resultados al final del tratamiento, así como de la base de datos del registro civil y de estadísticas vitales, para evaluar o cotejar los datos de mortalidad.

<sup>29</sup> En las recomendaciones publicadas por la OMS en diciembre del 2018, se subrayó que se debía dar prioridad a los esquemas alargados totalmente orales y convertirlos en la opción preferida para la mayoría de los pacientes, y que los fármacos inyectables ya no figuraban entre los medicamentos prioritarios que se debían tener en cuenta al diseñar los esquemas alargados para la TB RR/MDR (11).

también ilustró el efecto de un esquema acertado totalmente oral con bedaquilina en comparación con los esquemas alargados sin medicamentos nuevos. En esta comparación, el esquema acertado totalmente oral tuvo un desempeño significativamente mejor en cuanto a todos los resultados y en todos los grupos.

**Consideraciones del grupo de elaboración de las directrices.** El grupo de elaboración de las directrices reconoció que, durante el análisis, se hicieron lo más comparables posible los grupos de intervención y de comparación. Sin embargo, el grupo de elaboración de las directrices consideró posible una confusión no medida debido a la falta de recopilación sistemática de información sobre las enfermedades concomitantes y las observaciones radiográficas mediante el sistema EDRWeb, así como a las dificultades metodológicas, como un posible sesgo de selección. Sin embargo, aparte de los criterios de selección enumerados, se consideró que el riesgo de un sesgo de selección importante era bajo, dado que esta intervención representó un cambio completo e integral en el enfoque programático de todo el país.

El grupo de elaboración de las directrices debatió además las modificaciones del esquema acertado totalmente oral con bedaquilina, que se ajustó en el 2018 al eliminar la etionamida<sup>30</sup> e incluir el linezolid para los pacientes incorporados en todo el país (50)<sup>31</sup>. Sin embargo, en los registros de los pacientes correspondientes al 2017, facilitados para este proceso de elaboración de directrices, solo el 0,5% de los pacientes recibieron linezolid y no se contaba con los resultados del tratamiento para dichos pacientes. Dado que los datos estaban incompletos y que no se pudo analizar estos datos por separado debido a su número reducido, el grupo de elaboración de las directrices decidió excluir a todos los pacientes que recibieron linezolid. Se intentó realizar otro análisis de sensibilidad en grupos, definidos por el uso de combinaciones determinadas de fármacos, para explorar si la adición de medicamentos como el linezolid a los esquemas que contenían bedaquilina mejoraba los resultados del tratamiento. En la fuente de datos utilizada para el análisis primario, no había datos sobre esta combinación; por lo tanto, se compararon los esquemas alargados que contenían tanto bedaquilina como linezolid con los esquemas alargados en los que se utilizaban otros fármacos acompañantes más bedaquilina solamente. Los resultados de este análisis parecieron indicar que los esquemas que contenían tanto bedaquilina como linezolid se asociaron con tasas de mortalidad significativamente más bajas (ORa: 1,6; IC del 95%: 1,1-2,3), así como con un resultado compuesto de éxito significativamente mejor comparado con todos los resultados desfavorables (ORa: 1,5; IC del 95%: 1,1-2,0). Debido a que la evidencia era insuficiente e indirecta, el grupo de elaboración de las directrices no pudo utilizar estos datos para considerar la utilidad de una modificación adicional del esquema acertado totalmente oral en esta etapa.

Durante el proceso de evaluación de la evidencia, los miembros del grupo de elaboración de las directrices evaluaron además la certeza en cuanto a la calidad de la evidencia en general, el equilibrio entre los beneficios y los daños del esquema acertado totalmente oral con bedaquilina, además de los resultados del tratamiento, valores y preferencias, así como ciertas consideraciones sobre la equidad, la aceptabilidad y la viabilidad (51, 52). Una de las áreas que requerían un debate más amplio era la relativa a las posibilidades de confusión y de generalización. Si bien la confusión se redujo mediante un doble ajuste en el emparejamiento de la puntuación de propensión,<sup>32</sup> los miembros del grupo de elaboración de las directrices seguían preocupados por el riesgo de

---

<sup>30</sup> La decisión de modificar este esquema se tomó a raíz de los resultados de una encuesta nacional sobre la resistencia a los medicamentos contra la tuberculosis realizada en Sudáfrica en el 2012-2014 y publicada en el 2018. En la encuesta se determinó que el 44,7% de las cepas de *M. tuberculosis* eran resistentes a la etionamida (IC del 95%: 25,9-63,6%) (49).

<sup>31</sup> El linezolid debía incluirse habitualmente de antemano en el esquema, para proteger a la bedaquilina en las primeras etapas del tratamiento, en particular en los casos de TB RR/MDR en los que aún no se había detectado resistencia a las fluoroquinolonas.

<sup>32</sup> En el algoritmo de emparejamiento, los grupos de intervención y de control se emparejaron según la situación de la baciloscopia de esputo, la resistencia a la isoniacida, el tratamiento anterior, el estado serológico respecto al VIH (uso de antirretrovirales), el sexo y la edad. Para reducir aún más el desequilibrio, se empleó el emparejamiento sin reemplazo, utilizando una amplitud de calibración de 0,5; esto requería un emparejamiento exacto para el estado serológico respecto al VIH y la situación de la baciloscopia y el cultivo de esputo, y un emparejamiento de la puntuación de propensión para la edad, el sexo, la resistencia a la isoniacida y el tratamiento anterior.

confusión no medida o residual, y el posible sesgo de selección por indicación. Además, el grupo de elaboración de las directrices reconoció que, aunque los datos programáticos bien recopilados e imparciales son prometedores y pueden reflejar mejor las prácticas de la vida real, esos datos suelen dar lugar a que se clasifique la evidencia como de baja calidad y adolecen de importantes deficiencias en comparación con los datos generados por ensayos clínicos aleatorizados más sólidos. También es importante considerar la medida en que estos resultados podrían aplicarse en otros entornos; entre los factores que pueden limitar la posibilidad de generalizar los resultados del estudio a otros entornos figuran la alta prevalencia de la infección por el VIH, el uso del tratamiento antirretroviral, ciertas cepas particulares de *M. tuberculosis* y las pautas de farmacorresistencia, así como la calidad de los servicios de atención de salud, incluidas las estrategias para apoyar la adhesión al tratamiento en Sudáfrica.

En términos generales, el grupo de elaboración de las directrices convino en que la certeza de la evidencia sobre la eficacia de los esquemas acortados totalmente orales era “muy baja” debido a las dudas respecto a la confusión no medida o residual y el posible riesgo de sesgo. El grupo de elaboración de las directrices examinó todos los resultados de interés, sin establecer prioridad alguna; el resultado de *éxito comparado con fracaso, reincidencia o muerte se consideró el indicador primario de la eficacia del esquema, mientras que el resultado de pérdida de contacto durante el seguimiento se consideró más indicativo de la viabilidad y la adhesión al tratamiento*. Una menor toxicidad (en comparación con el uso de fármacos inyectables), la preferencia de los pacientes y la sencillez para el programa fueron los principales beneficios percibidos del esquema acortado totalmente oral con bedaquilina. En cuanto a la posibilidad de generalizar las observaciones, el grupo de elaboración de las directrices deliberó sobre si la diversidad genética de las cepas de *M. tuberculosis* en Sudáfrica era representativa a nivel mundial y concluyó que hay una distribución equitativa de las cepas comunes representadas en el país. El grupo también examinó las posibles interacciones en relación con el estado serológico para el VIH y el efecto del tratamiento antirretroviral, pero no se consideró que este fuera un factor relevante, dado que los resultados del tratamiento eran similares en las personas seropositivas y seronegativas al VIH. El grupo de elaboración de las directrices convino en que los resultados de la etapa 2 del ensayo STREAM —un ensayo de fase III a gran escala y multinacional que examina un esquema acortado totalmente oral con bedaquilina— arrojarán una información adicional decisiva sobre la eficacia y la seguridad de este esquema y aumentarán la certeza de la evidencia.

Una clara limitación, en la que hizo hincapié el grupo de elaboración de las directrices, fue la falta de datos sobre los eventos adversos en el EDRWeb, en el que solo se contabilizaban las muertes. A pesar de la contundente preferencia por los esquemas sin fármacos inyectables expresada en las encuestas entre los pacientes y quienes los respaldan, el grupo de elaboración de las directrices no pudo determinar plenamente todos los efectos indeseables pertinentes. Si bien los esquemas acortados y alargados que contenían bedaquilina parecieron tener un efecto similar en cuanto a la mortalidad, hubo una reducción significativa de las pérdidas de contacto durante el seguimiento cuando se utilizaban los esquemas acortados. Una preocupación importante es el riesgo de resistencia a la bedaquilina, que se acrecienta si los esquemas de tratamiento son inadecuados o si la adhesión al tratamiento es deficiente, razón por la cual se deben vigilar estrechamente la adhesión al tratamiento y la idoneidad del esquema. Durante la etapa 1 del ensayo STREAM, se evaluó cuidadosamente la seguridad del esquema acortado estandarizado con fármacos inyectables, que consta de los mismos medicamentos que el esquema de la intervención, salvo por la sustitución del fármaco inyectable por bedaquilina, el cual se consideró que fue similar a la seguridad del esquema alargado (47). Sustituir el fármaco inyectable por bedaquilina elimina los importantes problemas de seguridad relacionadas con los fármacos inyectables.

El grupo de elaboración de las directrices también debatió los datos sobre los posibles costos y la costo-efectividad. Los modelos de la costo-efectividad del esquema acortado totalmente oral con

bedaquilina mostraron un sólido ahorro de costos en relación con un esquema alargado oral o un esquema acortado con fármacos inyectables. El uso de los esquemas acortados estandarizados, que incluían fármacos inyectables, implicaba además los costos adicionales de atender los efectos adversos relacionados con las dosis de los medicamentos inyectables de segunda línea (a saber, nefrotoxicidad y ototoxicidad). Con la implementación del esquema acortado totalmente oral con bedaquilina, había que tener en cuenta los costos adicionales del seguimiento mediante electrocardiogramas (ECG); no obstante, disminuirían los gastos relacionados con las audiometrías de calidad y con la evaluación periódica de los biomarcadores de nefrotoxicidad. Además, era posible lograr mejores resultados del tratamiento y, más importante aún, evitar la discapacidad de por vida y reducir las pérdidas económicas gracias a que los pacientes estarían en condiciones de recuperar el empleo. El modelo de costo-efectividad, presentado al grupo de elaboración de las directrices, estimó que un esquema totalmente oral de nueve a doce meses generaba ahorros y era costo-efectivo en relación con un esquema alargado totalmente oral y un esquema acortado que contuviera fármacos inyectables (véanse el **anexo 2**, el **anexo 4** y el **anexo 5**). Sin embargo, el grupo de elaboración de las directrices reconoció que adoptar el esquema acortado totalmente oral no elimina ni reduce los costos de manera automática e inmediata. En términos absolutos, si se consideran los beneficios generales y los posibles daños, se considera que el uso del esquema acortado totalmente oral supera los daños (es decir, conlleva un menor riesgo de mortalidad) para la mayoría de los pacientes.

Otro tema de debate fue la variabilidad en el grado en que los usuarios finales (en particular, los pacientes) valoran los resultados asociados con el uso del esquema acortado totalmente oral que contiene bedaquilina. El grupo de elaboración de las directrices, alentado por los resultados del estudio cualitativo sobre valores y preferencias (véanse el **anexo 2**, el **anexo 3** y el **anexo 5**), convino en que es importante prevenir la muerte como resultado y reducir la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos, sobre todo los que se atribuyen a los fármacos inyectables de segunda línea, en especial la pérdida de la audición, la nefrotoxicidad y la toxicidad vestibular. Un estudio cualitativo sobre los valores, las preferencias y las perspectivas de los pacientes, basado en entrevistas con 16 expacientes con tuberculosis farmacorresistente procedentes de distintos países con una elevada carga de enfermedad, indicó que el esquema más aceptable es aquel que tiene pocos o ningún efecto secundario sobre la salud física y mental, es corto y es totalmente oral (en ese orden de preferencia); se dio un valor agregado a un número menor de pastillas.

No fue posible obtener datos sobre la viabilidad para ayudar a fundamentar estas recomendaciones; por lo tanto, se utilizó un enfoque colaborativo en la toma de decisiones para evaluar los juicios del grupo de elaboración de las directrices, sobre si había consideraciones particulares respecto a la viabilidad. Dichas consideraciones se centraron en la necesidad de que la implementación segura del esquema acortado totalmente oral con bedaquilina se orientara mediante las PSF, junto con el seguimiento de la resistencia a la bedaquilina. El grupo de elaboración de las directrices subrayó la necesidad crucial de mejorar la capacidad de los laboratorios para detectar la TB farmacorresistente en fase temprana, ampliar las pruebas de resistencia a los medicamentos y vigilar de manera permanente la aparición o amplificación de resistencia a los medicamentos.

## 2.4 Consideraciones relativas a ciertos grupos poblacionales

Una vez que el grupo de elaboración de las directrices evaluó la evidencia y los elementos de juicio actuales, se examinaron las consideraciones relativas a determinados grupos, como se expone en esta sección.

**Personas con infección por el VIH.** Los datos evaluados correspondían a un entorno con una alta prevalencia de la infección por el VIH (ligeramente superior al 70% en el conjunto de datos). Más

del 95% de las personas con infección por el VIH en quienes se inició el esquema que contiene bedaquilina oral estaban bajo tratamiento antirretroviral. En vista de los resultados del tratamiento descritos en el análisis, no había motivos para creer que el esquema funcionaría de manera diferente en las personas con infección por el VIH. Sin embargo, dado que los datos evaluados no incluían información sobre los cambios del esquema como resultado del tratamiento de las reacciones adversas a los medicamentos o de las complicaciones de las interacciones farmacológicas, el grupo de elaboración de las directrices reiteró que vale la pena prestar atención a cualquier posible interacción farmacológica o superposición de la toxicidad de los medicamentos que tal vez no se hayan reconocido. Por ejemplo, las concentraciones de bedaquilina pueden disminuir en presencia del efavirenz, por lo que no deben administrarse ambos simultáneamente, o aumentar por los inhibidores de la proteasa potenciados, lo que hace necesaria una vigilancia más estricta de los efectos de los fármacos sobre el intervalo QT (53-55). La neuropatía, las elevaciones de las enzimas hepáticas y los efectos secundarios en el sistema nervioso central pueden atribuirse a los medicamentos contra el VIH o contra la TB, o bien a sus interacciones (56).

**Pacientes pediátricos.** Aunque el análisis trató de proporcionar más información sobre la utilización del esquema acortado totalmente oral con bedaquilina en grupos de población especiales, la reducida muestra de menores de 14 años en la base de datos ( $n = 6$ ) implicó que no se pudieran hacer estimaciones directas de los resultados para esta población. Sin embargo, dado que los componentes del esquema oral con bedaquilina se han utilizado en los pacientes pediátricos, se consideró que la extrapolación era razonable, siempre y cuando se tengan en cuenta las consideraciones para adoptar el esquema con bedaquilina en los pacientes pediátricos (11). Las recomendaciones anteriores sobre la composición de los esquemas *alargados* indicaban que también podía incluirse la bedaquilina en esos esquemas para pacientes de 6 a 17 años de edad (11); por lo tanto, el esquema totalmente oral con bedaquilina puede utilizarse en pacientes pediátricos de 6 años en adelante<sup>33</sup> *que cumplan con los requisitos*, si se tienen en cuenta las consideraciones relativas a cada medicamento en particular.

**Mujeres durante el embarazo y la lactancia.** El esquema de la intervención contiene etionamida, que suele estar contraindicada en el embarazo porque los estudios de reproducción en animales han demostrado un efecto adverso en el feto y no hay estudios adecuados bien controlados en los seres humanos. Aunque se necesita evidencia más contundente sobre los efectos tóxicos atribuidos al uso de determinados medicamentos contra la TB durante el embarazo y la lactancia, pueden diseñarse esquemas *alargados* individualizados para evitar las toxicidades conocidas mientras se establecen con mayor claridad los perfiles de seguridad.

**Tuberculosis extrapulmonar.** El esquema acortado totalmente oral con bedaquilina que se evaluó también se administró a personas con TB-RR/MDR confirmada y con TB extrapulmonar no complicada. No se contó con evidencia para discernir las repercusiones de este esquema en los pacientes con TB extensa o formas graves de TB extrapulmonar.

## 2.5 Consideraciones relativas a la implementación

**Las decisiones para iniciar el esquema acortado totalmente oral con bedaquilina** en los pacientes recién diagnosticados deben tomarse mediante un proceso de toma de decisiones fundamentadas que contemple las preferencias del paciente y el juicio clínico, además de contar con varios resultados de las PSF antes de iniciar el tratamiento. Se debe informar a los pacientes sobre las ventajas y

---

<sup>33</sup> Con base en los resultados de un ensayo comparativo aleatorizado realizado por el fabricante, la FDA de Estados Unidos ha ampliado la autorización para el uso de la bedaquilina en los niños de 5 años en adelante. Sin embargo, la OMS todavía no ha evaluado estos datos.



posibles desventajas, para tomar una decisión fundamentada sobre el esquema de elección. Es necesario confirmar que el paciente no haya estado expuesto durante más de un mes a los fármacos de segunda línea utilizados en el esquema, y esto puede considerarse junto con cualquier resultado adicional de las PSF que se tenga. Sobre la base de la evidencia disponible, este esquema puede ser una opción preferida para los pacientes con TB-RR/MDR confirmada (con resistencia confirmada cuando menos a la rifampicina), y en quienes se ha descartado la resistencia a las fluoroquinolonas, en las siguientes situaciones:

- pacientes sin resistencia a ningún fármaco del esquema acordado ni sospecha de falta de efectividad de estos (excepto la resistencia a la isoniacida);<sup>34</sup>
- pacientes sin exposición a un tratamiento anterior con los fármacos de segunda línea del esquema durante más de un mes (a menos que se confirme la sensibilidad a estos medicamentos);
- pacientes sin TB extensa ni TB extrapulmonar grave;
- mujeres no embarazadas; y
- niños de 6 años en adelante.

El esquema alargado totalmente oral, diseñado según los principios expuestos en la **sección 3** del presente documento, puede ser útil para los siguientes pacientes: todos los pacientes con TB-RR/MDR que hayan estado expuestos al tratamiento con medicamentos de segunda línea contra la TB, incluida la bedaquilina, durante más de un mes; aquellos en los que no se haya descartado la resistencia a las fluoroquinolonas y los pacientes con TB extensa o TB extrapulmonar grave.

Uno de los criterios de exclusión de todos los esquemas acordados (ya sean con fármacos inyectables o totalmente orales) en Sudáfrica en el 2016-2017 eran las mutaciones tanto en el promotor del gen *inhA* como en la región *katG*, confirmadas mediante pruebas en sonda lineal. Esto significa que no se excluyó a los pacientes con mutaciones únicamente en *inhA* o en *katG*. El conjunto de datos extraídos de EDRWeb utilizados para el análisis no contenía resultados sobre la prueba de sensibilidad a la pirazinamida en la mayoría de los pacientes.

**Pruebas de sensibilidad a los fármacos.** La realización de pruebas de sensibilidad a los fármacos (PSF) es una consideración importante de la implementación que deberá mejorarse en muchos países, dado que son posibles tanto un uso mayor de la bedaquilina en todos los esquemas de tratamiento para la TB-RR/MDR como la inclusión de nuevos medicamentos en los esquemas de tratamiento para la TB-MDR. La implementación de estas recomendaciones debe ir acompañada de medidas sostenidas para aumentar el acceso a las pruebas de sensibilidad a todos los medicamentos para los cuales hay métodos fiables actualmente, y para idear y poner en marcha pruebas de sensibilidad a los fármacos novedosos. El acceso a las PSF rápidas recomendadas por la OMS es fundamental, en especial para detectar la resistencia a la rifampicina y a las fluoroquinolonas antes de iniciar el esquema acordado totalmente oral con bedaquilina para la TB-MDR. La PSF al inicio confirmará si el paciente reúne los requisitos para los diferentes esquemas; por consiguiente, el establecimiento y fortalecimiento de los servicios de PSF es una consideración vital para la implementación. En los pacientes con TB-RR/MDR confirmada por métodos bacteriológicos,<sup>35</sup> puede utilizarse la prueba en sonda lineal de segunda línea (MTBDRs) como prueba inicial para detectar la resistencia a las

<sup>34</sup> Determinadas por mutaciones en los genes *inhA* o *katG* (no en ambos) o la PSF fenotípica. La presencia de mutaciones tanto en el promotor *inhA* como en *katG* sugiere que la isoniacida en dosis altas y las tioamidas no son eficaces y que, por lo tanto, no debe utilizarse el esquema acordado.

<sup>35</sup> La TB RR/MDR suele confirmarse mediante pruebas moleculares rápidas que detectan la resistencia a la rifampicina y la presencia de *M. tuberculosis*. Las recomendaciones actuales de la OMS establecen que se debe utilizar la prueba Xpert® MTB/RIF en lugar de la microscopía convencional, el cultivo y la PSF como prueba diagnóstica inicial en los adultos con presunta TB MDR o TB asociada con infección por el VIH (recomendación f, evidencia de alta calidad). Se debe utilizar la prueba Xpert® MTB/RIF en lugar de la microscopía convencional, el cultivo y la PSF como prueba diagnóstica inicial en los niños con presunta TB MDR o TB asociada con infección por el VIH (recomendación f, evidencia de muy baja calidad) (24). Una comunicación rápida reciente de la OMS respaldó la gran precisión diagnóstica y los mejores resultados para los pacientes de las pruebas diagnósticas moleculares rápidas, como Xpert® MTB/RIF, Xpert® MTB/RIF Ultra y TrueNat® (37).

fluoroquinolonas, de preferencia al cultivo y las pruebas fenotípicas de sensibilidad a los fármacos (33). Una prueba en sonda lineal de primera línea (MTBDRplus) puede determinar mutaciones en el promotor de *inhA* o la región *katG*. Ambas mutaciones confieren resistencia a la isoniacida; la resistencia es de bajo nivel cuando solo hay mutaciones en *inhA*, pero es de alto nivel cuando hay mutaciones solo en el gen *katG* o cuando se combinan mutaciones en el promotor de *inhA* y en *katG*.

Las mutaciones en el promotor de *inhA* también se asocian con resistencia a la etionamida y la protionamida. La presencia de mutaciones tanto en *inhA* como en *katG* indica que la isoniacida en dosis altas y las tioamidas no son eficaces y que, por lo tanto, no debe utilizarse el esquema acortado. En caso de que no haya información sobre las mutaciones de un paciente individual, la decisión puede basarse en los datos sobre la frecuencia de aparición simultánea de ambas mutaciones, obtenidos de la vigilancia de la farmacorresistencia en ese entorno epidemiológico (33). Las pruebas fenotípicas de sensibilidad a ciertos fármacos incluidos en el esquema (a saber, el etambutol y la etionamida) no se considera fiables ni reproducibles; por lo tanto, deben emplearse con precaución para fundamentar el uso de este esquema.<sup>36</sup>

Dado que la bedaquilina y las fluoroquinolonas son la base del esquema, es indispensable dar un seguimiento a la resistencia a estos medicamentos durante el tratamiento, si no hay conversión de los cultivos para el sexto mes. Los PNT deben establecer rápidamente la prueba de sensibilidad a la bedaquilina, a fin de observar si apareciera resistencia a ella; de ser posible, es muy conveniente realizar esta prueba antes de iniciar el tratamiento. Si no se cuenta de inmediato con la prueba, los PNT pueden considerar la posibilidad de almacenar las cepas aisladas de los cultivos para su análisis futuro.

En la actualidad, la capacidad a nivel mundial para llevar a cabo la prueba de sensibilidad a la bedaquilina es limitada; sin embargo, debe reforzarse la capacidad de los laboratorios en esta área, a medida que se empiecen a utilizar más ampliamente los nuevos medicamentos y esquemas. Los laboratorios nacionales y de referencia deberán contar con los reactivos para poder llevar a cabo las pruebas de sensibilidad, y necesitarán datos sobre la distribución de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de todos los linajes celulares de *M. tuberculosis* que circulan en el mundo. La red de laboratorios de referencia supranacionales para la TB brinda apoyo a los laboratorios de referencia nacionales para la tuberculosis en la realización de PSF de calidad garantizada. En una consulta técnica de la OMS celebrada en el 2017, se establecieron las concentraciones críticas de las fluoroquinolonas, la bedaquilina, el delamanid, la clofazimina y el linezolid para las pruebas de sensibilidad (58).

**La selección de las fluoroquinolonas** puede tener en cuenta la evidencia de Sudáfrica disponible en esta revisión: el 83% de los pacientes analizados a partir de este conjunto de datos recibieron levofloxacina y el resto recibió moxifloxacina en la dosis convencional. Tanto la levofloxacina como la moxifloxacina han demostrado una eficacia similar para el tratamiento de la TB farmacorresistente. La elección entre una y otra dependió del riesgo potencial de cardiotoxicidad acumulativa: se utilizó la moxifloxacina en un esquema acortado con fármacos inyectables y la levofloxacina en un esquema acortado totalmente oral. A menudo se prefiere la levofloxacina debido al riesgo ligeramente mayor de cardiotoxicidad de la moxifloxacina; sin embargo, la levofloxacina se ha asociado con trastornos musculoesqueléticos en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, sea cual fuere la fluoroquinolona seleccionada, los PNT deben poner en marcha una farmacovigilancia activa de los medicamentos contra la TB en todos los pacientes bajo tratamiento para la TB farmacorresistente (59, 60).

**Evaluación de la gravedad de la tuberculosis.** Para determinar los posibles esquemas de tratamiento, es importante conocer la extensión del cuadro de TB, además de los resultados de las PSF y otras consideraciones ya mencionadas. En este documento, la TB extensa se define como

---

<sup>36</sup> Véase la lista de las mutaciones de alta fiabilidad que confieren resistencia en la guía de la OMS sobre el uso de las tecnologías de secuenciación de próxima generación, OMS (2018) (57).

la presencia de enfermedad cavitaria bilateral o daño extenso del parénquima en la radiografía de tórax. En menores de 15 años, la enfermedad avanzada suele definirse por la presencia de cavidades o afección bilateral en la radiografía de tórax. Esto pone de relieve la importancia de la radiografía de tórax como parte de la evaluación diagnóstica de los pacientes, junto con la interacción habitual entre el paciente y el médico.

**Duración del esquema.** El esquema acortado totalmente oral con bedaquilina consta de una fase intensiva de cuatro meses, que puede ampliarse a seis meses, y una fase de continuación de cinco meses, lo que da una duración total de nueve a once meses. En el conjunto de datos de EDRWeb analizado, el uso de bedaquilina se limitó a los seis meses señalados en la ficha técnica.

**Uso de linezolid.** La evidencia que se aportó para fundamentar esta recomendación se centró en la evaluación de un esquema compuesto de bedaquilina, una fluoroquinolona (ya fuera levofloxacin o moxifloxacin), etionamida, etambutol, isoniacida en dosis altas, clofazimina y pirazinamida. En el 2018, Sudáfrica hizo la transición a un esquema totalmente oral con bedaquilina y lo modificó aún más al sustituir la etionamida por dos meses de linezolid.

Los análisis secundarios determinaron que el esquema acortado con bedaquilina fue comparable con un esquema alargado totalmente oral que contenía tanto bedaquilina como linezolid en lo que respecta a los resultados de muerte y fracaso; sin embargo, con el esquema acortado pareció haber una pérdida significativamente menor de contacto con los pacientes durante el seguimiento. Otros análisis de sensibilidad (de los esquemas alargados que contenían bedaquilina y linezolid comparados con los esquemas alargados que solo contenían bedaquilina) determinaron que agregar linezolid a los esquemas que contenían bedaquilina mejoraría los resultados en términos generales. No obstante, el grupo de elaboración de las directrices estuvo de acuerdo en que, debido a la falta de datos directos relativos a los esquemas acortados, no se podían extraer conclusiones generales en ese momento.

Hasta que la OMS no disponga de evidencia nueva, el esquema acortado totalmente oral con bedaquilina cuya utilización se recomienda no contiene linezolid. En los entornos donde sea muy probable o se haya confirmado la resistencia a la etionamida, el etambutol, la pirazinamida, la clofazimina y la isoniacida en dosis elevadas, se pueden hacer otras modificaciones al esquema sobre la base de la agrupación por prioridades de los medicamentos orales de segunda línea; sin embargo, se desconocen la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de los esquemas acortados con modificaciones adicionales, los cuales deben evaluarse en condiciones de investigación operativa.

## 2.6 Seguimiento y evaluación

Los pacientes que siguen un esquema acortado contra la TB multirresistente deben someterse a un seguimiento durante el tratamiento, basado en el calendario de las pruebas clínicas y de laboratorio pertinentes que se han aplicado satisfactoriamente en los estudios anteriores de los esquemas acortados en el terreno y en el entorno programático en Sudáfrica.

El grupo de elaboración de las directrices subrayó la necesidad de fortalecer y ampliar el acceso a las PSF, así como de hacer un seguimiento e instituir la vigilancia de la farmacoresistencia emergente, lo que debe comprender a la bedaquilina y a todos los medicamentos de segunda línea del esquema acortado para los cuales hay PSF fiables. Ello no debería retrasar la implementación del esquema acortado; sin embargo, el seguimiento y la vigilancia serán cada vez más necesarios a medida que aumente el uso del esquema acortado, al igual que el uso de la bedaquilina como parte de los esquemas alargados. Las mutaciones de resistencia a las fluoroquinolonas detectadas mediante la prueba MTBDRs/ deben considerarse una contraindicación para el esquema acortado.

Es necesario aplicar el marco de la OMS para la farmacovigilancia activa, a fin de garantizar la adopción de medidas apropiadas y la pronta respuesta a los eventos adversos, así como un nivel aceptable de seguimiento de esos acontecimientos, junto con el seguimiento de los resultados del tratamiento. En el capítulo correspondiente del manual operativo se puede encontrar más información sobre la farmacovigilancia activa.

De ser factible, también es importante hacer un seguimiento de los pacientes después de completar el tratamiento, por la posibilidad de una recaída. Aunque esto no se llevó a cabo de manera regular en el entorno programático en Sudáfrica, los datos utilizados para fundamentar esta pregunta PICO eran del 2017 y los datos del EDRWeb se examinaron de nuevo en el 2019, lo que permitió detectar la recaída de la TB. Por consiguiente, se disponía de algunos resultados posteriores al tratamiento, aunque no se realizó de manera regular un seguimiento después de completar del tratamiento. De los 653 pacientes que recibieron el esquema acertado totalmente oral con bedaquilina en Sudáfrica, 22 (3,4%) tuvieron un resultado de fracaso y recaída combinados. Aunque la evidencia derivada del ensayo STREAM no fundamentó esta pregunta PICO, los resultados provisionales del propio ensayo STREAM indicaron que el 3,3% de los pacientes en la rama de estudio sufrieron recaída, una cifra superior a la que se dedujo de los estudios de observación. Sin embargo, los resultados finales del ensayo STREAM no demostraron una tasa más alta (estadísticamente significativa) de reversión, recaída o falta de conversión en los pacientes que utilizaron el esquema acertado.

El calendario del seguimiento bacteriológico en Sudáfrica incluía tanto la baciloscopia de esputo como el cultivo, realizados mensualmente. Por lo tanto, debe hacerse un seguimiento de la respuesta al tratamiento mediante baciloscopia de esputo mensual y cultivo, en condiciones ideales con la misma frecuencia. Esto es similar al calendario de seguimiento bacteriológico recomendado para los esquemas alargados (véase la [sección 5](#)).

## Sección 3. Esquemas alargados para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente

En el cuadro 3.1 se presentan los detalles de la combinación de los medicamentos recomendada para utilizarse en los esquemas alargados contra la TB MDR, pero los grupos se resumen a continuación para mayor claridad:

- Grupo A = levofloxacina o moxifloxacina, bedaquilina y linezolid.
- Grupo B = clofazimina y ya sea cicloserina o terizidona.
- Grupo C = etambutol, delamanid, pirazinamida, imipenem-cilastatina o meropenem, amikacina (o estreptomina), etionamida o protionamida y ácido p-aminosalicílico.

### 3.1 Recomendaciones

No.	Recomendación
3.1	En los pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) 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 TB que probablemente sean efectivos y de que se incluyan al menos tres fármacos durante el resto del tratamiento si se suspende la administración de la bedaquilina. 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. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i>
3.2	La kanamicina y la capreomicina no deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i>
3.3	La levofloxacina o la moxifloxacina deben incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)</i>
3.4	La bedaquilina debe incluirse en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en pacientes de 18 años en adelante. <i>(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)</i> La bedaquilina también puede incluirse en esquemas alargados de tratamiento de la TB MDR en pacientes de 6 a 17 años. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i>
3.5	El linezolid debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)</i>
3.6	La clofazimina y la cicloserina o la terizidona pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i>
3.7	El etambutol puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i>

No.	Recomendación
3.8	El delamanid puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR de 3 años de edad o más que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, certeza moderada en las estimaciones del efecto)</i>
3.9	La pirazinamida puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i>
3.10	La combinación de imipenem y cilastatina o el meropenem pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)<sup>37</sup></i>
3.11	La amikacina puede incluirse en el tratamiento de pacientes de 18 años en adelante con TB-RR/MDR 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 estreptomina puede sustituirla en las mismas condiciones. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i>
3.12	La etionamida o la protionamida pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR 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. <i>(Recomendación condicional contra el uso, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i>
3.13	El ácido <i>p</i> -aminosalicílico puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB RR/MDR 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. <i>(Recomendación condicional contra el uso, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i>
3.14	El ácido clavulánico no debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación firme contra el uso, poca certeza en las estimaciones del efecto)</i>
3.15	En pacientes con TB-RR/MDR 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. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i>
3.16	En pacientes con TB-RR/MDR 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. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i>
3.17	En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados con amikacina o estreptomina, se sugiere para la mayoría de los pacientes una fase intensiva de seis o siete meses; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i>

<sup>37</sup> La combinación de imipenem-cilastatina y el meropenem se administran con ácido clavulánico, que solo está disponible en formulaciones en combinación con amoxicilina (amoxicilina-ácido clavulánico). La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico no se cuenta como un fármaco adicional efectivo contra la tuberculosis y no debe usarse sin administrar concomitantemente imipenem-cilastatina o meropenem.

## 3.2 Justificación y evidencia

Esta sección se refiere a las recomendaciones sobre los esquemas de tratamiento para la tuberculosis multirresistente (TB MDR) con una duración superior a la del esquema acortado de tratamiento de la TB MDR de nueve a doce meses descrito en la sección 2. Las recomendaciones de esta sección abordan las preguntas PICO formuladas en el 2018 y el 2019. Las preguntas formuladas en el 2018 fueron las siguientes:

**Pregunta PICO 3** (TB-RR/MDR, 2018): *En los pacientes con TB-RR/MDR, ¿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?*<sup>38</sup>

**Pregunta PICO 4** (TB-RR/MDR, 2018): *En los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados integrados según las directrices de la OMS, ¿los resultados mejoran de forma segura con menos o más de cinco medicamentos efectivos en la fase intensiva?*

**Pregunta PICO 5** (TB-RR/MDR, 2018): *En los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados integrados según las directrices de la OMS, ¿los resultados mejoran de forma segura con una fase intensiva con una duración inferior o superior a ocho meses?*

**Pregunta PICO 6** (TB-RR/MDR, 2018): *En los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados integrados según las directrices de la OMS, ¿los resultados mejoran de forma segura con una duración total inferior o superior a 20 meses?*

**Pregunta PICO 7** (TB-RR/MDR, 2018): *En los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados integrados 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?*

Las dos preguntas PICO pertinentes que el grupo de elaboración de las directrices analizó para la actualización del 2020 fueron las siguientes:

**Pregunta PICO 8** (TB-RR/MDR, 2019): *En los pacientes con TB-RR/MDR, ¿un esquema de tratamiento que contenga bedaquilina durante más de seis meses mejora de forma segura los resultados en comparación con la bedaquilina durante un máximo de seis meses como parte de esquemas alargados que, por lo demás, se ajusten a las directrices de la OMS?*

**Pregunta PICO 9** (TB-RR/MDR, 2019): *En los pacientes con TB-RR/MDR, ¿el uso simultáneo de bedaquilina y delamanid mejora de forma segura los resultados en comparación con otras opciones de esquemas de tratamiento que, por lo demás, se ajustan a las directrices de la OMS?*

Desde hace varios años, la OMS ha formulado recomendaciones para el diseño de esquemas alargados para la TB-MDR, que se han aplicado en muchos países de todo el mundo (1, 7, 10, 11). Las recomendaciones de esta sección abarcan todas las formas de TB-RR/MDR e incluyen el tratamiento de pacientes con cepas sensibles a la isoniacida o con resistencia adicional a la isoniacida (es decir, TB-MDR), o con resistencia a otros medicamentos del grupo de primera línea (TB polirresistente) o del grupo de segunda línea. La OMS recomienda que todos los pacientes con TB en quienes se diagnostique la infección por cepas con resistencia demostrada a la rifampicina, sean niños o adultos, se sometan a un esquema de tratamiento para la TB-MDR (11). Se podría considerar la adición de isoniacida en dosis altas, de etambutol o de ambos para reforzar aún más el esquema.

---

<sup>38</sup> Dado que 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, no se prevé que los resultados de la revisión sistemática influyan en la orientación sobre el ajuste de las dosis.

La probabilidad de éxito del tratamiento en pacientes con TB-MDR que siguen esquemas alargados depende de factores relacionados con el paciente o con la cepa (como la gravedad de la enfermedad, las pautas 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, atención de los eventos adversos y apoyo para los pacientes). Se sabe que los esquemas alargados para la TB-MDR que cuentan con suficientes fármacos efectivos aumentan la probabilidad de curación y reducen el riesgo de muerte en los pacientes adultos y pediátricos (61-64). 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 curación exenta de recaídas sin aumentar la toxicidad. Los esquemas pueden tener una composición estandarizada (fija) o pueden individualizarse según de las necesidades del paciente. Los esquemas alargados suelen durar de 18 a 20 meses o más; en el presente documento se ofrecen recomendaciones sobre la duración de dichos esquemas, actualizadas desde las directrices de la OMS del 2011 (7). En resumen, en el 2018 se sugirió una duración total del tratamiento de 18 a 20 meses y una duración del tratamiento de 15 a 17 meses después de la conversión del cultivo para la mayoría de los pacientes; la duración se modifica según la respuesta del paciente al tratamiento.

**Base de evidencia y análisis.** Antes del debate del grupo de elaboración de las directrices, la OMS emitió una convocatoria para la presentación de datos de pacientes individuales con TB-RR/MDR que incluyeran los resultados del tratamiento (65). El metanálisis de los datos de pacientes individuales, tanto adultos como niños, tratados con esquemas alargados para la TB-MDR permite estudiar correlaciones útiles de los resultados, incluida la composición del esquema (61-63). 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 el metanálisis de los datos de pacientes individuales. A su vez, dicho metanálisis se fundamenta en gran medida en estudios observacionales, de los cuales solo unos cuantos han utilizado condiciones aleatorizadas controladas (66). 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 abordar las preguntas PICO de esta sección.

**Pregunta PICO 3 (TB-RR/MDR, 2018) (elección de medicamentos individuales).** En primer lugar, para analizar el éxito del tratamiento, el fracaso del tratamiento, la recaída y la muerte respecto a los medicamentos individuales utilizados en los esquemas alargados, se empleó el metanálisis de datos de pacientes individuales 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, con muchos pacientes tratados con esquemas que incluían la bedaquilina. En segundo lugar, para analizar los eventos adversos que motivaron la suspensión permanente de medicamentos individuales en los 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 eventos adversos con la bedaquilina ( $n = 130$ ), el linezolid ( $n = 508$ ) o los fármacos carbapenémicos ( $n = 139$ ).

Aparte de estos datos, el grupo de elaboración de las directrices también evaluó los resultados sin publicar del ensayo 213 del delamanid, de fase III (67, 68), así como los datos de seguridad y de exposición farmacológica obtenidos en estudios pediátricos sin publicar con bedaquilina (estudio de fase II TMC207-C211 y estudio de fase I/II IMPAACT P1108) y delamanid (estudio de fase I 242-12-245, estudio de fase I 242-12-232, estudio de fase II 242-07-204 y estudio de fase II 242-12-233) (véase el anexo 5). 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  $\gamma$  y el sutezolid.



**Pregunta PICO 4 (TB-RR/MDR, 2018) (número de fármacos que probablemente sean efectivos).**

Para analizar el éxito del tratamiento, el fracaso del tratamiento, la recaída y la muerte con relación al número óptimo de medicamentos que deben integrar los esquemas alargados se obtuvieron los datos de un subconjunto de 8957 pacientes de 47 estudios incluidos en el conjunto de datos de pacientes individuales utilizados para la pregunta PICO 2 (TB-RR/MDR, 2018) mencionada anteriormente. De ellos, 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 PSF, y 5387 pacientes de 31 estudios contaban con información sobre medicamentos individuales utilizados tanto en la fase intensiva como en la fase de continuación del tratamiento, así como resultados de las PSF. 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 que se clasificaron como “curados” o con “tratamiento completado”, 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 los casos en que se disponía de los resultados de las PSF, se consideró que un medicamento era efectivo si los resultados mostraban sensibilidad al mismo, y se consideró que no era efectivo si los resultados mostraban resistencia a él. Cuando faltaban los resultados de las PSF, había dos situaciones posibles: 1) si la prevalencia de la resistencia a ese medicamento era menor del 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 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 igual o mayor del 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 los resultados de las PSF asignados para determinar la efectividad cuando no se contaba con las PSF. Si el resultado asignado de las PSF mostraba sensibilidad al medicamento, entonces este se contaba como efectivo; si el resultado de las PSF 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 y protionamida. Al contar el número de medicamentos que probablemente eran efectivos (independientemente de cualquier resultado de las PSF que hubiera estado disponible), no se incluyeron los siguientes medicamentos: isoniacida (incluida la isoniacida en dosis altas), rifampicina, rifabutina, tioacetazona, amoxicilina-clavulanato y antibióticos macrólidos.

Se analizaron subconjuntos del principal metanálisis de los datos de pacientes individuales 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 relativas a la duración (véanse los cuadros del método GRADE en el **anexo 3** y el **anexo 4** y el plan del análisis en el **anexo 6**). Los pacientes seguidos por temas de recaída y el número de pacientes en los que se notificó una recaída fueron relativamente escasos. A continuación se comentan los tres subconjuntos de datos de pacientes individuales para las preguntas PICO 4, 5 y 6.

**Análisis para la pregunta PICO 5 (TB-RR/MDR, 2018) (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 recibieron tratamiento con un esquema individualizado para la TB-MDR y 1030 recibieron tratamiento con esquemas estandarizados para la TB-MDR. De los 13 104 registros del principal conjunto de datos de pacientes individuales, se excluyeron 9354 registros por las siguientes razones: pérdida de contacto durante el seguimiento:  $n = 2261$ ; muerte:  $n = 2043$ ; no recibieron un fármaco inyectable:  $n = 1094$ ; falta de información sobre la duración del fármaco inyectable:  $n = 2341$ ; número de fármacos probablemente efectivos menor de cinco o menor de cuatro más pirazinamida:  $n = 1450$ ; y duración del fármaco inyectable superior a 20 meses:  $n = 165$ .

**La evidencia para fundamentar la pregunta PICO 6 (TB-RR/MDR, 2018) (sobre la duración del esquema)** se obtuvo a partir de un subconjunto de 6356 pacientes de 51 estudios observacionales para el análisis principal. De estos 6356 pacientes, 5352 recibieron tratamiento con un esquema individualizado para la TB-MDR y 1004 recibieron tratamiento con un esquema estandarizado para la TB-MDR. De los 13 104 registros del principal conjunto de datos de pacientes individuales, se excluyeron 6748 registros por las siguientes razones: pérdida de contacto durante el seguimiento:  $n = 2261$ ; muerte:  $n = 2043$ ; duración del tratamiento no disponible:  $n = 230$ ; número de fármacos efectivos menor de cinco o menor de cuatro más pirazinamida:  $n = 2072$ ; duración del tratamiento inferior a seis meses:  $n = 52$ ; y duración del tratamiento mayor o igual a 36 meses:  $n = 90$ .

**El análisis para abordar la pregunta PICO 7 (TB-RR/MDR, 2018) (sobre duración del tratamiento después de la conversión de los cultivos)** se realizó a partir de un subconjunto de 4175 pacientes de 39 estudios observacionales. De los 4175 pacientes, todos salvo 3 siguieron esquemas individualizados. Las razones para la exclusión de 8929 registros del principal conjunto de datos fueron las siguientes: pérdida de contacto durante el seguimiento:  $n = 2261$ ; muerte:  $n = 2043$ ; falta de información sobre la duración del tratamiento:  $n = 230$ ; falta de información sobre los cultivos:  $n = 1945$ ; cultivo inicial negativo:  $n = 754$ ; el paciente nunca presentó conversión del cultivo:  $n = 426$ ; número de fármacos efectivos menor de cinco o menor de cuatro más pirazinamida:  $n = 1215$ ; duración del tratamiento inferior a seis meses:  $n = 4$ ; duración del tratamiento mayor o igual a 36 meses:  $n = 49$ ; y conversión del cultivo después del tratamiento:  $n = 2$ .

**Pregunta PICO 8 (TB-RR/MDR, 2019) (uso de bedaquilina durante más de seis meses).** Para analizar el éxito y el fracaso del tratamiento, la recaída y la muerte con relación al uso de bedaquilina durante más de seis meses, se obtuvieron los datos del estudio observacional endTB. El conjunto general de datos comprende un total de 1094 pacientes de 13 países (69)<sup>39</sup>. Los datos analizados para responder a esta pregunta fueron de los pacientes de la cohorte del estudio observacional endTB que recibieron bedaquilina durante por lo menos seis meses, que habían empezado a tomar bedaquilina dentro del primer mes del episodio de tratamiento y que no recibieron delamanid simultáneamente con bedaquilina durante el tratamiento (el tema de la pregunta PICO 8), y entre los pacientes en quienes el tratamiento tuvo éxito, de los que recibieron por lo menos 17,5 meses de tratamiento en total. Cumplieron con estos criterios 515 pacientes. El grupo de intervención estuvo integrado por 242 pacientes que recibieron bedaquilina durante más de 203 días<sup>40</sup> en total, y se los comparó con 273 pacientes que recibieron bedaquilina durante un total de 168 a 203 días. Entre las fuentes de datos adicionales que tomó en cuenta el grupo de elaboración de las directrices estaban una cohorte de 112 pacientes de Belarús tratados con bedaquilina (de los cuales se excluyó a dos que tenían información inadecuada sobre el tratamiento) y una cohorte de 123 pacientes de una clínica administrada por Médicos Sin Fronteras (MSF) en Uzbekistán tratados con bedaquilina (de los cuales se excluyó a uno que tenía información inadecuada sobre el tratamiento). De esos 232 pacientes que reunían los requisitos, 65 recibieron bedaquilina durante más de 203 días y 72 recibieron bedaquilina durante 168 a 203 días. En los análisis principales se presentaron únicamente los datos del estudio observacional endTB.

**Pregunta PICO 9 (TB-RR/MDR, 2019) (uso simultáneo de bedaquilina y delamanid).** Para analizar el éxito y el fracaso del tratamiento, la recaída y la muerte con relación al uso simultáneo de bedaquilina y delamanid, se obtuvieron los datos de la misma cohorte de pacientes del estudio observacional endTB que para la pregunta PICO 7. Sin embargo, en este conjunto de datos, solo 92 pacientes recibieron ambos medicamentos de manera simultánea durante cualquier lapso, y un

<sup>39</sup> Esos países son Armenia, Bangladesh, Belarús, Etiopía, Georgia, Indonesia, Kazajstán, Kenya, Lesotho, Myanmar, Pakistán, Perú y la República Popular Democrática de Corea.

<sup>40</sup> Se eligieron 203 días como valor de corte, ya que la depresión intermodal de uso de bedaquilina para todos los pacientes en el estudio observacional endTB fue de 203 días. Cabe señalar que el valor de corte no fue de seis meses exactamente, sino de 203 días.

número todavía menor comenzó a tomar bedaquilina y delamanid al mismo tiempo y dentro del primer mes de tratamiento ( $n = 35$ ). Otros tres pacientes estaban recibiendo bedaquilina y delamanid simultáneamente al final del primer mes de tratamiento, con lo que el número total ascendió a 38. Los 57 pacientes restantes comenzaron los dos medicamentos con más de 30 días de diferencia y, por lo tanto, no se les incluyó. Otras fuentes de datos fueron una cohorte de 100 pacientes tratados con bedaquilina en Mumbai (India) (en el marco de un proyecto apoyado por MSF), de los cuales 86 recibieron bedaquilina y delamanid simultáneamente de alguna manera durante el tratamiento; 62 de estos 86 iniciaron los dos medicamentos con menos de 30 días de diferencia entre sí y 46 de estos 62 iniciaron ambos medicamentos durante el primer mes de su episodio de tratamiento. Por consiguiente, la población total de la intervención comprendió 84 pacientes: 38 de la cohorte del estudio observacional endTB y 46 del conjunto de datos de Mumbai. Debido a los pocos datos disponibles, las fuentes de datos para las poblaciones de comparación se obtuvieron del estudio observacional endTB y de los conjuntos de datos de Belarús, Mumbai y Uzbekistán. El número de pacientes en el conjunto de datos de pacientes individuales no fue suficiente para realizar análisis significativos ( $n = 4$  pacientes que recibieron bedaquilina y delamanid simultáneamente). El grupo de comparación primario incluyó a 401 pacientes ( $n = 302$  del estudio observacional endTB,  $n = 82$  del conjunto de datos de Belarús,  $n = 17$  del conjunto de datos de Uzbekistán y  $n = 0$  del conjunto de datos de Mumbai). Estos pacientes iniciaron la bedaquilina en el primer mes de tratamiento y no recibieron bedaquilina durante más de seis meses. El grupo de comparación secundario se obtuvo del estudio observacional endTB y estuvo integrado por 102 pacientes que recibieron delamanid en el primer mes de tratamiento y que no recibieron delamanid durante un período prolongado. Ningún paciente de los conjuntos de datos de Belarús, Mumbai ni Uzbekistán recibió delamanid con esa duración. La duración media del uso simultáneo de bedaquilina y delamanid entre los 84 pacientes del grupo de intervención fue de 18,5 meses (intervalo intercuartílico: 9 meses, 21 meses).

Entre los datos adicionales presentados figuraban los datos de seguridad del ensayo DELIBERATE (por su sigla en inglés) (Grupo de Ensayos Clínicos sobre el Sida A5343). El ensayo DELIBERATE es un ensayo sobre farmacocinética y seguridad de tres ramas, aleatorizado y no enmascarado, realizado en centros de estudio de Sudáfrica y Perú. Para ser incluidos, los pacientes debían tener 18 años o más, tener TB-MDR pulmonar (o monorresistencia a la rifampicina), estar bajo tratamiento para la TB-MDR, pero sin clofazimina, haberse sustituido la moxifloxacina por levofloxacina y presentar un intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia (QTcF) al inicio menor de 450 ms. Además del esquema de tratamiento para la TB-MDR con las condiciones ya descritas, los esquemas utilizados en las tres ramas del estudio comprendían: la adición de bedaquilina (400 mg una vez al día durante 2 semanas y luego 200 mg tres veces a la semana durante 22 semanas); la adición de delamanid (100 mg dos veces al día durante 24 semanas); y la adición tanto de bedaquilina como de delamanid. El objetivo principal del ensayo era comparar el cambio medio con respecto al inicio en el QTcF (promediado durante las semanas 8 a 24) cuando se administraron bedaquilina y delamanid simultáneamente con el cambio medio observado cuando se administró cada uno por separado.

Además de los datos examinados en relación con las preguntas PICO 8 y 9, se proporcionaron al grupo de elaboración de las directrices para su examen los datos de un estudio realizado en Sudáfrica sobre el uso de la bedaquilina durante el embarazo. Dicho estudio observacional de cohortes comprendió la información de 108 embarazadas con TB resistente a la rifampicina (TB RR) que fueron incorporadas en un hospital de referencia para TB-RR/MDR en Sudáfrica entre enero del 2013 y diciembre del 2017. Como parte de su esquema para la TB-RR/MDR, 58 mujeres recibieron bedaquilina; se las comparó con 50 mujeres cuyo esquema no contenía bedaquilina. Las mujeres del estudio dieron a luz a 109 nacidos vivos, de los cuales 49 estuvieron expuestos a la bedaquilina en el útero y 60 no. Se realizaron evaluaciones clínicas a los dos, seis y doce meses del nacimiento, para documentar los resultados de los lactantes. El principal objetivo del estudio era documentar los resultados del tratamiento, del embarazo y de los lactantes entre las mujeres tratadas por TB RR con medicamentos de segunda línea contra la TB durante el embarazo.

Al examinar la evidencia y formular las recomendaciones, el grupo de elaboración de las directrices consideró la necesidad de que las directrices sirvieran también para grupos 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 esta. Se utilizó la mejor evidencia disponible para formular recomendaciones relativas a un esquema que logre altas tasas de curación sin recaída y que reduzca la probabilidad de muerte y la aparición de resistencia adicional, a la vez que minimice los daños. El grupo de elaboración de las directrices tenía conocimiento del metanálisis de los datos de pacientes pediátricos con TB-MDR (975 casos de TB pulmonar o extrapulmonar diagnosticados clínicamente o confirmados bacteriológicamente) que se utilizó para las recomendaciones de tratamiento del 2016 (62). Se excluyó de ese análisis a los niños con TB-XDR (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 escaso para analizarlos de forma independiente. En el momento en que se recopiló este conjunto de datos, no se incluyeron ensayos comparativos aleatorizados (o no se sabía que existieran); se consideró que la certeza general en las estimaciones del efecto basadas en esta evidencia era muy baja. Sin embargo, en julio del 2019, se pusieron a disposición del grupo de elaboración de las directrices los datos preliminares del ensayo DELIBERATE para abordar parcialmente la pregunta PICO 9; se consideró que la certeza general en las estimaciones del efecto para dicho estudio era baja.

### 3.3 Observaciones

El grupo de elaboración de las directrices evaluó la contribución individual de los medicamentos empleados en los 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 (sobre el delamanid) en lo que respecta a la pregunta PICO 3 (TB-RR/MDR, 2018; véanse los **anexos 3 y 4**, 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 para la toma de decisiones basada en la evidencia). Después de una evaluación exhaustiva de los beneficios y daños relativos, se hicieron recomendaciones para cada medicamento y se clasificaron los medicamentos en tres grupos (véanse los **cuadros 3.1, 3.2 y 3.3**).

- **Grupo A:** las fluoroquinolonas (levofloxacina y moxifloxacina), la bedaquilina y el linezolid se consideraron muy efectivos, y se hizo una recomendación firme para que se incluyan en todos los esquemas, salvo que estén contraindicados.
- **Grupo B:** la clofazimina y la cicloserina o la terizidona se recomendaron de manera condicional como fármacos de segunda línea.
- **Grupo C:** incluye el resto de los medicamentos que se pueden utilizar cuando no es posible integrar un esquema con medicamentos de los grupos A y B. Los medicamentos del grupo C se clasifican según la evaluación relativa entre los beneficios y los daños que suelen esperarse de cada uno de ellos.

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

- **kanamicina y capreomicina:** cuando se utilizaron estos fármacos, se asociaron con peores resultados y, por lo tanto, ya no se recomienda su uso en esquemas de tratamiento de la TB-MDR;
- **gatifloxacina, isoniacida en dosis altas y tioacetazona:** la gatifloxacina y la isoniacida en dosis altas se utilizaron en muy pocos pacientes y la tioacetazona no se utilizó en absoluto. Actualmente no se dispone de preparados de gatifloxacina 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 alargados contemporáneos; hoy en día no está disponible en una formulación de calidad garantizada. La isoniacida en dosis altas puede ser útil en los pacientes con sensibilidad confirmada a la isoniacida (véase la [sección 3.4](#) de este capítulo);

- **ácido clavulánico:** este fármaco debe incluirse en los esquemas de tratamiento de la TB-RR/MDR solo como 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 contarlos como un medicamento efectivo adicional contra la TB.

No fue posible formular ninguna recomendación sobre la perclozona, el interferón  $\gamma$  o el sutezolid, debido a la falta de datos definitivos 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 5**) no parecen dar lugar a exposiciones que impliquen un riesgo mayor de fracaso del tratamiento para los pacientes de 6 a 17 años. El riesgo de toxicidad en los niños de hasta 6 años incluidos en los ensayos —que eran todos seronegativos para el VIH y tuvieron poca exposición a otros medicamentos que prolongan el intervalo QT— no pareció ser mayor al de los adultos. La variabilidad presente en esa muestra de tamaño reducido 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 que en los adultos, pero hizo hincapié en la necesidad de contar con más datos antes de plantear el cambio 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, sobre la base de los resultados obtenidos en los 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 5**). Los perfiles de exposición en los niños de 3 a 5 años fueron comparables a los de los adultos y no fueron mayores que 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 (9, 70). Al considerar los datos de laboratorio y cardíacos proporcionados, no se observaron en los niños de 3 a 5 años señales relativas a la seguridad distintas a las notificadas en los adultos. No obstante, el grupo de elaboración de las directrices expresó preocupación sobre la factibilidad de administrar la dosis correcta a los niños de 3 a 5 años, dado que 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 3.1. Agrupación de los medicamentos recomendados para emplearse en los esquemas alargados para la TB-MDR<sup>a</sup>**

Grupos y pasos	Medicamento	Abreviatura
Grupo A: Incluir los tres medicamentos	Levofloxacina o moxifloxacina	Lfx Mfx
	Bedaquilina <sup>b,c</sup>	Bdq
	Linezolid <sup>d</sup>	Lzd
Grupo B: Añadir uno o ambos medicamentos	Clofazimina	Cfz
	Cicloserina o terizidona	Cs Trd
	Etambutol	E
	Delamanid <sup>e</sup>	Dlm
	Pirazinamida <sup>f</sup>	Z
Grupo C: Añadir para completar el esquema y cuando no se puedan usar los medicamentos de los grupos A y B	Imipenem-cilastatina o meropenem <sup>g</sup>	lpm-Cln Mpm
	Amikacina (o estreptomicina) <sup>h</sup>	Am (S)
	Etionamida o protionamida <sup>i</sup>	Eto Pto
	Ácido <i>p</i> -aminosalicílico <sup>j</sup>	PAS

ECG: electrocardiograma; LPA: prueba en sonda lineal; PSF: prueba de sensibilidad a los fármacos; TB-MDR: tuberculosis multirresistente.

<sup>a</sup> El propósito de este cuadro es orientar el diseño de esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR individualizados (la composición del esquema acordado de tratamiento de la TB-MDR recomendado está ampliamente estandarizada; véase la [sección 2](#)). Los medicamentos del grupo C se clasifican por orden decreciente de preferencia habitual para el 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 y o el sutezolid debido a la falta de datos finales sobre el resultado del tratamiento obtenidos en estudios adecuados (véase el [anexo 5](#)).

<sup>b</sup> La bedaquilina se suele administrar en dosis de 400 mg por vía oral una vez al día durante las primeras 2 semanas, seguidos por 200 mg por vía oral tres veces por semana durante 22 semanas (duración total de 24 semanas). La evidencia sobre la seguridad y la efectividad del uso de la bedaquilina durante más de seis meses y en menores de 6 años fue insuficiente para la revisión en el 2018. Por consiguiente, el uso de la bedaquilina durante más de seis meses se adoptó de conformidad con las prácticas óptimas para el uso de medicamentos extraoficial o "en indicaciones no autorizadas" (71). En el 2019, el grupo de elaboración de las directrices contó con nueva evidencia sobre el perfil de seguridad del uso de bedaquilina durante más de seis meses, pero no pudo evaluar las repercusiones del uso prolongado de bedaquilina en la eficacia, debido a lo limitado de la evidencia y a la posible confusión residual de los datos. Sin embargo, la evidencia apoya la inocuidad del uso de la bedaquilina durante más de seis meses en pacientes sometidos a programas apropiados de vigilancia al inicio y durante el seguimiento. Es importante señalar que el uso de la bedaquilina durante más de seis meses sigue siendo extraoficial y, con respecto a esto, siguen siendo pertinentes las prácticas óptimas para el uso en indicaciones no autorizadas.

<sup>c</sup> La evidencia sobre el uso concomitante de bedaquilina y delamanid fue insuficiente para la revisión en el 2018. En el 2019, el grupo de elaboración de las directrices contó con nueva evidencia sobre el uso simultáneo de bedaquilina y delamanid. Con respecto a la seguridad, el grupo de elaboración de las directrices llegó a la conclusión de que los datos no parecen indicar ningún otro motivo de preocupación en materia de seguridad relativo al uso simultáneo de bedaquilina y delamanid. Ambos fármacos pueden utilizarse simultáneamente en los pacientes que tienen pocas opciones de tratamiento aparte de ellos, siempre que se haga un seguimiento suficiente (que incluya un electrocardiograma y la vigilancia de los electrolitos al inicio y durante el tratamiento). El grupo de elaboración de las directrices examinó los datos sobre la efectividad del uso simultáneo de bedaquilina y delamanid pero, debido a lo limitado de la evidencia y a la posible confusión residual de los datos, no pudo formular una recomendación sobre la efectividad.

<sup>d</sup> Se demostró que la administración de linezolid durante al menos seis meses aumenta la efectividad, aunque la toxicidad puede limitar el uso. El análisis indicó que el uso de linezolid durante todo el tratamiento optimizaría su efecto (alrededor del 70% de los pacientes tratados con linezolid que disponían de datos lo recibieron durante más de seis meses, y el 30% durante 18 meses o durante todo el curso del tratamiento). No se pudieron deducir factores predictivos de la suspensión prematura del tratamiento con linezolid a partir del subanálisis de los datos de pacientes individuales.

<sup>e</sup> La evidencia sobre la seguridad y la efectividad del delamanid después de los seis 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 para el uso en "indicaciones no autorizadas" (71).

<sup>f</sup> La pirazinamida se cuenta como un fármaco efectivo únicamente cuando los resultados de las PSF confirman la sensibilidad.

<sup>g</sup> Cada dosis de imipenem-cilastatina y de meropenem se administra con ácido clavulánico, que solo está disponible en formulaciones en combinación con amoxicilina. La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico no se cuenta como un medicamento efectivo contra la TB adicional y no debe usarse sin administrar imipenem-cilastatina o meropenem.

<sup>h</sup> Solo se considerará el uso de amikacina y estreptomicina si los resultados de las PSF 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 estreptomicina si no se puede utilizar amikacina (es decir, si no se dispone de ella o si hay una resistencia documentada) y si los resultados de las PSF confirman la sensibilidad (la resistencia a la estreptomicina no es detectable mediante las pruebas en sonda lineal moleculares de segunda línea y se requiere una PSF fenotípica). Ya no se recomienda el uso de kanamicina ni de capreomicina en los esquemas para la TB-MDR.

<sup>i</sup> Estos fármacos fueron efectivos solo en esquemas sin bedaquilina, linezolid, clofazimina ni delamanid y, por lo tanto, se proponen únicamente cuando no haya otras opciones para integrar un esquema.

**Cuadro 3.2. Riesgo relativo de fracaso del tratamiento o recaída y de 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 ensayo 213 sobre el delamanid (población del análisis por intención de tratar)<sup>a</sup>**

Medicamento	Fracaso del tratamiento o recaída en comparación con éxito del tratamiento		Muerte en comparación con éxito del tratamiento			
	Nº de pacientes tratados	Razón de probabilidades ajustada (LC del 95%)	Nº de pacientes tratados	Razón de probabilidades ajustada (LC del 95%)		
A	Levofloxacina o 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 o terizidona	5483	0,6 (0,4–0,9)	6160	0,6 (0,5–0,8)	
	Etambutol	1163	0,4 (0,1–1,0)	1245	0,5 (0,1–1,7)	
C	Delamanid	289	1,1 (0,4–2,8) <sup>b</sup>	290	1,2 (0,5–3,0) <sup>b</sup>	
	Pirazinamida	1248	2,7 (0,7–10,9)	1272	1,2 (0,1–15,7)	
	Imipenem-cilastatina o 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 o 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 fármacos	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)

LC: límite de confianza; TB-MDR: tuberculosis multirresistente.

<sup>a</sup> Véanse también el texto, el [cuadro 3.3](#) y el [anexo 3](#), el [anexo 4](#) y el [anexo 5](#) para obtener más detalles 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 los esquemas alargados para la TB-MDR según se muestra en el [cuadro 3.1](#).

<sup>b</sup> Los valores son las razones de probabilidades no ajustadas, tal como las definieron los investigadores del ensayo 213 para el mes 24.

**Con respecto a la pregunta PICO 4 (TB-RR/MDR, 2018) (número de fármacos que probablemente sean efectivos),** el análisis mostró que en los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR, el riesgo de fracaso del tratamiento, recaída y muerte era comparable cuando el tratamiento comenzaba con cuatro, cinco o seis medicamentos que probablemente eran efectivos. El análisis también mostró que los pacientes que tomaron tres medicamentos en la fase de continuación —la situación que se esperaba al comenzar con cuatro medicamentos y suspender el fármaco inyectable al final de la fase intensiva— no tuvieron peores resultados que los que tomaron cuatro medicamentos en la fase de continuación.

Dado que las interacciones farmacológicas, el número de pastillas que debe tomar el paciente y la probabilidad de eventos adversos aumentan con el número de medicamentos que integran el esquema, sería deseable prescribir a los pacientes el número mínimo de medicamentos necesarios para obtener tasas comparables de curación sin recaídas. Al decidir sobre el número mínimo de fármacos que se debía recomendar, el grupo de elaboración de las directrices consideró también algunos análisis que incluían fármacos inyectables en los esquemas de tratamiento, si bien era plenamente consciente de que, según se prevé, en el futuro habrá cada vez menos fármacos inyectables en los esquemas alargados. Además, era importante tomar previsiones para el caso en que se suspenda más de un medicamento después de los primeros meses de administración, ya sea por su indicación de uso (según la ficha técnica, la bedaquilina y el delamanid se suspenden seis meses después de iniciar su administración) o por cuestiones de tolerabilidad (en particular respecto al linezolid; [cuadro 3.3](#)) (72), lo que significaría que, durante la mayor parte de su administración, el esquema contendría dos fármacos clave menos que al inicio. Si bien el uso de la bedaquilina durante más de seis meses se considera un uso extraoficial o en indicaciones no autorizadas, en el 2019 el grupo de elaboración de las directrices contó con nueva evidencia sobre el perfil de seguridad del uso de bedaquilina durante más de seis meses. Esta evidencia apoya la seguridad del uso de la bedaquilina durante más de seis meses en pacientes sometidos a programas apropiados de vigilancia al inicio y durante el seguimiento. El uso de la bedaquilina durante más de seis meses sigue siendo extraoficial y, por esto, siguen siendo pertinentes las prácticas óptimas para el uso en indicaciones no autorizadas.

Los datos de pacientes individuales del 2018 incluían la experiencia de más de 300 pacientes que fueron tratados con linezolid durante al menos un mes, en su mayoría con una dosis de 600 mg/día, con información sobre la duración de su uso. Alrededor del 30% solo recibieron linezolid durante uno a seis meses, pero más del 30% lo recibieron durante más de 18 meses, y 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 alargado para la TB-MDR. Sin embargo, un análisis así no toma en cuenta el sesgo de supervivencia, según el cual es más probable que los pacientes que completan todo el tratamiento tengan un resultado exitoso, dado que los fallecimientos y las pérdidas de contacto durante el seguimiento se producen antes. No se pudo observar una pauta clara del tipo de eventos adversos en función de la duración del uso, aunque se notificaron unos cuantos casos de neuropatía óptica asociada al uso del linezolid a largo plazo (73) y se notificó la aparición de toxicidad hemática independientemente de la duración del uso.



**Cuadro 3.3. Eventos adversos graves en pacientes que siguen esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR<sup>a</sup>**

Medicamento	Riesgo absoluto de un evento adverso grave	
	Mediana (%)	Intervalo de credibilidad del 95%
Bedaquilina	2,4	[0,7, 7,6]
Moxifloxacina	2,9	[1,4, 5,6]
Amoxicilina-ácido clavulánico	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]
Estreptomina	4,5	[2,3, 8,8]
Cicloserina o terizidona	7,8	[5,8, 10,9]
Capreomicina	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]
Kanamicina	10,8	[7,2, 16,1]
Ácido <i>p</i> -aminosalicílico	14,3	[10,1, 20,7]
Tioacetazona	14,6	[4,9, 37,6]
Linezolid	17,2	[10,1, 27,0]

TB: tuberculosis; TB-MDR: tuberculosis multirresistente.

<sup>a</sup> 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 los eventos adversos que motivaron la suspensión permanente de un medicamento contra la TB (27 estudios) o que se clasificaron como de grado 3-5 (tres estudios). Hay ligeras diferencias entre las estimaciones finales citadas en la publicación resultante (72) y los valores derivados en el momento del grupo de elaboración de las directrices y que se muestran en este cuadro, porque en la publicación se utilizó un conjunto de datos ampliado; sin embargo, tales diferencias ligeras no influyen en las conclusiones extraídas sobre el uso de estos medicamentos. 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 el 2018, 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 continúen durante el resto del tratamiento si se suspende la bedaquilina después de seis meses. En el 2019, el grupo de elaboración de las directrices contó con nueva evidencia sobre el perfil de seguridad del uso de bedaquilina durante más de seis meses. Esta evidencia apoya la inocuidad del uso de la bedaquilina durante más de seis meses en pacientes sometidos a programas apropiados de vigilancia al inicio y durante el seguimiento. Si solo se pueden utilizar uno o dos medicamentos del grupo A, se incluyen ambos medicamentos del grupo B. Si el esquema no puede integrarse 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 suspendan dos medicamentos del grupo A antes del final del tratamiento (por ejemplo, en caso de enfermedades concomitantes preexistentes que exigen suspender en fase temprana tanto la bedaquilina como el linezolid debido a los riesgos para la salud), puede ser aconsejable comenzar con cinco medicamentos efectivos en lugar de cuatro.** Se prevé 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.

**Con respecto a la pregunta PICO 8 (TB-RR/MDR, 2020) (uso de bedaquilina durante más de seis meses),** el análisis arrojó razones de probabilidades ajustadas de 1,5 (IC del 95%: 0,7-2,7) para el éxito del tratamiento comparado con el fracaso; de 0,8 (IC del 95%: 0,2-0,4) para el éxito del tratamiento comparado con la muerte; de 1,0 (IC del 95%: 0,5-1,7) para el éxito del tratamiento comparado con fracaso o muerte; y de 0,8 (IC del 95%: 0,5-1,2) para el éxito del tratamiento comparado con todos los resultados desfavorables. Los revisores de la evidencia habían previsto utilizar dos métodos analíticos tendientes a minimizar el sesgo, a saber, modelos estructurales marginales, para tener en cuenta los factores de confusión que varían con el tiempo, y emparejamiento exacto y según la puntuación de propensión de las características de los pacientes. Sin embargo, el tamaño de la muestra generó limitaciones en cuanto a la forma de aplicar el primer método; además, debido a las limitaciones del conjunto de datos, los especialistas en bioestadística advirtieron que no era posible ajustar los factores de confusión de acuerdo con el plan original para el análisis de datos. El grupo de elaboración de las directrices observó que la población incluida en los estudios que se evaluaron comprendía un grupo de población muy seleccionado, en el que era posible la confusión por indicación (es decir, era probable que la bedaquilina se hubiera administrado durante más de seis meses a las personas en quienes había factores clínicos por los cuales estaba indicado un tratamiento prolongado con bedaquilina). El grupo de elaboración de las directrices concluyó que era sumamente probable la confusión residual en los datos, y que la población de pacientes comprendida el estudio no permitía extrapolar los resultados al uso corriente en todos los pacientes con TB-RR/MDR. Ello impidió que se emitiera una recomendación formal sobre la eficacia o la efectividad del uso de la bedaquilina durante más de seis meses; no obstante, el grupo de elaboración de las directrices llegó a la conclusión de que se podía hacer una declaración sobre su seguridad. Esta información se presenta en la [sección 3.5](#) y en una nota para el [cuadro 3.1](#).

En cuanto a los eventos adversos, de los 750 pacientes que recibieron bedaquilina sin delamanid simultáneo en el estudio observacional endTB (exposición total de 6316 meses persona), 26 pacientes experimentaron un evento adverso relacionado con el fármaco (tasa: 0,44 por cada 100 meses-persona de exposición); en 16 de ellos, se clasificó como un evento adverso grave (tasa: 0,25 por cada 100 meses-persona de exposición). Veinte de los 26 eventos adversos relacionados con el medicamento, y 15 de los 16 eventos adversos graves, se presentaron en los primeros 203 días de exposición a la bedaquilina (exposición total de 4304 meses-persona); los restantes (6 de los 26 y 1 de los 16, respectivamente) se presentaron posteriormente. De los pacientes que recibieron bedaquilina durante más de 203 días, ninguno experimentó evento adverso alguno relacionado con el medicamento (de cualquier grado) en los primeros 203 días de tratamiento. Además, las tasas de eventos adversos relacionados con los fármacos del tratamiento parecieron ser más bajas después de los primeros 203 días (0,51 en los primeros 203 días en comparación con 0,30 en los días posteriores por cada 100 meses-persona). Asimismo, las tasas de eventos adversos graves relacionados con el fármaco parecieron ser más bajas después de los primeros 203 días (0,35 en los primeros 203 días en comparación con 0,05 en los días posteriores por cada 100 meses-persona).

Las mediciones del intervalo QTcF en las personas que recibieron bedaquilina aumentaron en promedio 22 ms (de 397 ms a 419 ms) entre la medición obtenida antes o al momento de la primera dosis de bedaquilina y el final del primer mes. En los siguientes meses de exposición, todas las cifras medias del QTcF fueron más bajas que al final del primer mes (límites: 404-419 ms). En cerca del

12% de los pacientes se presentaron aumentos en el QTcF de más de 60 ms con respecto a las cifras iniciales. La prolongación del QTcF a más de 500 ms fue inusual y se observó en el 0,4–1,5% de los pacientes durante cada uno de los primeros nueve meses, pero no después. El mayor número de casos de QTcF por arriba de 500 ms se observó entre las personas que recibieron bedaquilina y clofazimina; sin embargo, esta fue también la combinación más común de fármacos administrados.

Se presentaron efectos adversos cardíacos relacionados con los fármacos en 22 personas; 15 de ellas recibían bedaquilina con clofazimina, pero no moxifloxacina ni delamanid (tasa: 0,3 por 100 meses-persona), 5 de ellas recibían bedaquilina con clofazimina y moxifloxacina, pero no delamanid (tasa: 0,3 por 100 meses-persona), y 2 recibían bedaquilina y delamanid, independientemente del empleo de clofazimina y moxifloxacina (tasa: 0,2 por 100 meses-persona). No se presentaron eventos adversos entre las personas que recibieron bedaquilina sin clofazimina, moxifloxacina ni delamanid.

**Con respecto a la exposición a la bedaquilina durante el embarazo**, los resultados del estudio de cohortes no demostraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados del parto o del embarazo cuando se comparó a los lactantes que habían tenido exposición intrauterina a la bedaquilina con los que no habían estado expuestos ( $p = 0,741$  para los resultados del parto y  $p = 0,312$  para los resultados del embarazo) (74). Hubo 45 nacidos vivos (92% del total) en el grupo expuesto a la bedaquilina en comparación con 54 nacidos vivos (90% del total) en el grupo no expuesto. Además, hubo cuatro muertes fetales y neonatales entre los lactantes expuestos a la bedaquilina (8% del grupo expuesto a la bedaquilina, con tres mortinatos y una interrupción del embarazo) y seis muertes fetales y neonatales en el grupo no expuesto a la bedaquilina (10% del grupo no expuesto, a saber, tres mortinatos y tres abortos espontáneos). (74). Las observaciones del estudio también demostraron que los resultados del tratamiento favorecieron a las embarazadas expuestas a la bedaquilina con respecto a las no expuestas (71% en comparación con 62%, respectivamente,  $p = 0,349$ ) (74). Los resultados del embarazo comprendieron tanto los nacidos vivos como los resultados desfavorables del embarazo (muertes fetales y neonatales, nacimientos prematuros de menos de 37 semanas y peso bajo al nacer de menos de 2500 g), y los resultados del lactante comprendieron el aumento de peso y los hitos del desarrollo, así como el diagnóstico de TB (74). De todos los resultados del embarazo y del lactante evaluados, solo el peso bajo al nacer se asoció con la exposición intrauterina a la bedaquilina (45% en comparación con 26%,  $p = 0,034$ ). El peso promedio de los neonatos expuestos a la bedaquilina fue de 2690 g, en comparación con 2900 g para los neonatos no expuestos a la bedaquilina. Sin embargo, no fue posible atribuir de manera concluyente este efecto a la bedaquilina, y hace falta investigar más para explorar dicha relación (74). No hubo diferencias significativas en el crecimiento de los lactantes después del nacimiento: en un subanálisis de 86 lactantes sometidos a un seguimiento prospectivo (41 expuestos a la bedaquilina en el útero y 45 no expuestos), el 88% de los lactantes expuestos a la bedaquilina en el útero mostraban un aumento de peso normal al año de edad, en comparación con el 82% de los no expuestos ( $p = 0,914$ ) (74).

**Con respecto a la pregunta PICO 9 (TB-RR/MDR, 2019) (uso simultáneo de bedaquilina y delamanid)**, los análisis arrojaron razones de probabilidades ajustadas de 1,6 (IC del 95%: 0,5–5,4) para el éxito del tratamiento comparado con el fracaso; de 0,8 (IC del 95%: 0,3–2,1) para el éxito del tratamiento comparado con la muerte; de 1,2 (IC del 95%: 0,6–2,5) para el éxito del tratamiento comparado con fracaso o muerte; y de 0,6 (IC del 95%: 0,3–1,1) para el éxito del tratamiento comparado con todos los resultados desfavorables. En cuanto a los eventos adversos, entre los 92 pacientes que recibieron bedaquilina con delamanid simultáneamente durante el tratamiento en el estudio observacional endTB (exposición total de 1095 meses-persona), se produjeron dos eventos adversos relacionados con la bedaquilina y el delamanid (tasa combinada: 0,46 por 100 meses-persona de exposición). Esta tasa fue comparable a las observadas en las personas que recibieron bedaquilina sola (0,41 por 100 meses-persona de exposición) y delamanid solo (0,68 por 100 meses-persona de exposición). Se presentaron dos eventos adversos graves relacionados con los fármacos

entre los 92 pacientes que recibieron bedaquilina y delamanid simultáneamente, uno atribuido a cada uno de ellos (tasa combinada: 0,09 por 100 meses-persona de exposición). La tasa de esos acontecimientos fue inferior a las tasas de eventos adversos graves relacionados con los fármacos observadas entre los pacientes que recibieron alguno de los dos fármacos solo (bedaquilina, 0,28; delamanid, 0,39). Entre los pacientes que recibieron bedaquilina y delamanid simultáneamente no se presentaron eventos mortales relacionados con los fármacos.

Las mediciones del intervalo QTcF en las personas que recibieron bedaquilina y delamanid aumentaron en un promedio de 15 ms (de 398 ms a 413 ms) entre la medición obtenida antes o al momento de la primera administración simultánea de bedaquilina y delamanid y el final del primer mes. En los siguientes meses de exposición, todas las cifras medias del QTcF fueron similares a las del final del primer mes (límites: 404-420 ms). La prolongación del QTcF a más de 500 ms fue inusual y se observó en un solo paciente en el séptimo mes de exposición simultánea. Los eventos adversos cardíacos relacionados con los fármacos fueron poco frecuentes y solo se presentaron en 2 de las 92 personas expuestas simultáneamente a la bedaquilina y el delamanid (tasa: 0,2 por 100 meses-persona). Solo se presentó un evento adverso cardíaco grave relacionado con los fármacos (tasa: 0,1 por 100 meses-persona). Entre las 92 personas expuestas simultáneamente a la bedaquilina y el delamanid no se presentaron eventos cardíacos mortales relacionados con los fármacos.

En términos generales, en el estudio observacional endTB ( $n = 1094$ ) hubo dos eventos cardíacos mortales relacionados con los fármacos (muertes súbitas atribuibles a la prolongación del intervalo QT); además, otro paciente experimentó una arritmia cardíaca. Las dos muertes se presentaron en pacientes que recibían bedaquilina, clofazimina, capreomicina y ácido p aminosalicílico (pero no moxifloxacinina ni delamanid); ambos pacientes tenían hipopotasemia. No se incluyó a esos pacientes en el análisis relativo a esta pregunta PICO porque no cumplieron los criterios de inclusión según el plan de análisis estadístico predefinido. Sin embargo, al reconocer que las estimaciones de los eventos adversos graves eran absolutas y no relativas, el grupo de expertos consideró que la evidencia adicional era importante para un seguimiento cuidadoso en el futuro, cuando se tengan los datos finales del estudio observacional endTB.

El grupo de elaboración de las directrices acordó en que no había evidencia suficiente para evaluar la eficacia ni la efectividad del uso simultáneo de bedaquilina y delamanid, dado que: 1) solo hubo 84 pacientes en el grupo de intervención y 2) los datos no se prestaban a un análisis significativo para el factor de comparación secundario (el uso extendido de delamanid solo), porque las poblaciones eran demasiado diferentes para permitir el emparejamiento que se suele realizar. Ello impidió que se emitiera una recomendación formal sobre la eficacia o la efectividad del uso simultáneo de bedaquilina y delamanid; no obstante, el grupo de elaboración de las directrices llegó a la conclusión de que se podía hacer una declaración sobre su seguridad. Esta información se presenta en la **sección 3.5** y en una nota para el **cuadro 3.1**.

En los otros datos presentados del ensayo DELIBERATE se destacó que entre los pacientes aleatorizados a recibir bedaquilina ( $n = 28$ ), delamanid ( $n = 27$ ) o ambos medicamentos ( $n = 27$ ), el cambio en el intervalo QTcF durante el tratamiento con respecto a la cifra inicial fue de 11,9 ms, 8,6 ms y 20,7 ms, respectivamente (Dooley K, datos sin publicar, Johns Hopkins Medicine, noviembre del 2019, para la afirmación anterior y el resto del párrafo). De los 27 pacientes que recibieron ambos medicamentos, 10 (37,0%) experimentaron un evento adverso de prolongación del intervalo QT de grado 1<sup>41</sup> y dos (7,4%) experimentaron un evento adverso de prolongación del intervalo QT de grado 2. En la rama

<sup>41</sup> En el ensayo DELIBERATE, un evento adverso de prolongación del intervalo QT de grado 1 se clasificó como un QTcF absoluto en las siguientes situaciones:  $>480$  ms y  $\leq 500$  ms y un cambio en el QTcF respecto al inicio de  $>0$  ms a  $\leq 30$  ms O BIEN un QTcF absoluto  $\leq 480$  ms y un cambio en el QTcF respecto al inicio de  $>30$  ms a  $\leq 60$  ms. Un evento adverso de QT de grado 2 se clasificó como un QTcF absoluto en las siguientes situaciones:  $>480$  ms y  $\leq 500$  ms y un cambio en el QTcF respecto al inicio de  $>30$  ms a  $\leq 60$  ms O BIEN un QTcF absoluto  $\leq 480$  ms y un cambio en el QTcF respecto al inicio de  $>60$  ms. Un evento adverso de QT de grado 3 se clasificó como un QTcF absoluto en la siguiente situación:  $>500$  ms O BIEN un QTcF absoluto  $>480$  ms y un cambio en el QTcF respecto al inicio  $>60$  ms. Un evento adverso de QT de grado 4 era una consecuencia potencialmente mortal; por ejemplo, torsade de pointes (taquicardia helicoidal) u otra disritmia ventricular grave asociada (Dooley K, datos sin publicar, Johns Hopkins Medicine, noviembre del 2019).

con bedaquilina, 32,0% y 3,6% de los pacientes experimentaron eventos adversos de grado 1 y 2 de prolongación del intervalo QT; en la rama con delamanid, estas cifras fueron de 41,0% y 7,4%, respectivamente. Ningún paciente experimentó eventos adversos de prolongación del intervalo QT de grado 3 o 4. Los investigadores del estudio concluyeron que los efectos del uso simultáneo de delamanid y bedaquilina en sentido de prolongar el intervalo QTcF no fueron mayores que sus efectos aditivos. El grupo de elaboración de las directrices señaló que los eventos adversos de prolongación del intervalo QT en el ensayo DELIBERATE eran marcadores indirectos de la muerte súbita de origen cardíaco. También observaron que no se incluyeron fluoroquinolonas en los esquemas administrados a los pacientes en el ensayo DELIBERATE y que el potasio sérico se vigiló estrechamente.

### 3.4 Consideraciones relativas a ciertos grupos poblacionales

**TB-RR/MDR sola o con resistencia adicional.** Un esquema alargado tiene más probabilidades de ser efectivo si su composición se basa en información fiable sobre la sensibilidad a los medicamentos. El diseño de los esquemas alargados para pacientes con TB-RR/MDR que tienen resistencia adicional sigue una lógica similar a la utilizada para otros pacientes con TB-MDR. Como mínimo, antes de iniciar el tratamiento de la TB-MDR debe someterse a todos los pacientes con TB-RR/MDR a pruebas para detectar la resistencia a las fluoroquinolonas. Si se plantea emplear amikacina en el esquema, entonces se deben realizar pruebas rápidas de sensibilidad a los fármacos inyectables de segunda línea. Otras pruebas que pueden ser útiles para fundamentar la elección y la composición del esquema son las que permiten determinar la resistencia a fármacos como la bedaquilina, el delamanid, el linezolid y la pirazinamida, así como las pautas de mutaciones asociadas frecuentemente con la resistencia a la isoniacida y a la etionamida o la protionamida. En la actualidad, no hay ninguna prueba rápida aprobada para detectar la resistencia a la pirazinamida, y las PSF fenotípicas pueden tardar varias semanas para arrojar un resultado fiable, lo que implica que la decisión de incluir o sustituir la pirazinamida basada en las pruebas podría retrasar varias semanas el inicio del tratamiento, lo que no es deseable. En muchos entornos, las PSF para otros medicamentos que se usan frecuentemente en el tratamiento de la TB-MDR no suelen ser lo bastante fiables para guiar la composición de los esquemas. Debido a ello, pueden ser necesarios otros elementos para determinar la probabilidad de efectividad (véase la [sección 3.5](#)). Los PNT deben crear o fortalecer las capacidades para realizar PSF, y se debe hacer todo lo posible para garantizar el acceso a las pruebas moleculares rápidas aprobadas. En tanto se dispone de la capacidad para realizar PSF de segunda línea —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.

El análisis para las tres preguntas PICO relativas a la duración del tratamiento no mostró diferencias en general en términos de fracaso del tratamiento o recaída cuando se comparó a los pacientes con TB-MDR con o sin resistencia adicional a los medicamentos de segunda línea, incluida la TB-XDR. La recomendación 3.17 no es pertinente en los pacientes con resistencia a la amikacina y la estreptomina. Es posible que la duración del tratamiento deba ser mayor de 20 meses en total en los casos de TB-RR/MDR con resistencia adicional, en función de la respuesta clínica al tratamiento.

**Tuberculosis resistente a la rifampicina.** Un paciente (pediátrico o adulto) que no presente resistencia a la isoniacida debe recibir tratamiento con un esquema recomendado para la TB-MDR, ya sea un esquema alargado para la TB-MDR al que se agregue isoniacida, o bien un esquema acortado para la TB-MDR en los pacientes que cumplan los requisitos (véase también la [sección 2](#)). Si bien la isoniacida en dosis altas no está incluida en los grupos A-C, dado que es raro utilizarla en los esquemas alargados para adultos con TB-RR/MDR, todavía puede emplearse en los pacientes con sensibilidad confirmada o en presencia de mutaciones que no suelen conferir una resistencia

completa a la isoniacida (75). En una revisión de la evidencia para las directrices de la OMS del 2016 se demostró que la isoniacida en dosis altas era un componente importante de los esquemas pediátricos, y, en base a ello, se extrapoló su uso en los adultos (62). En el presente 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 casos (1,4%) eran menores de 15 años. No obstante, las recomendaciones de la OMS sobre los esquemas alargados para la TB MDR se aplican tanto a los pacientes pediátricos como a los adultos. La mayoría de los medicamentos que se usan en los 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 el uso de la bedaquilina en los niños de 6 años en adelante, y del delamanid en los de 3 años en adelante (véase la [sección 3.3](#), más atrás)<sup>42</sup>. Se prevé que sea difícil reproducir la exposición al delamanid lograda con el comprimido especial de 25 mg que se probó en el ensayo en niños de 3-5 años, dado que esta formulación no es bioequivalente al comprimido de 50 mg de delamanid para adultos, el único preparado disponible en un futuro previsible (71). También se teme que el comprimido para adultos pueda dañarse si se intenta partirlo, y que su contenido tenga un sabor excesivamente amargo y desagradable. Además, la biodisponibilidad puede alterarse si se parte, 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 un momento posterior a la primera toma probablemente hará que se administre una cantidad del principio activo inferior a la prevista, junto con subproductos inespecíficos de la oxidación. Evitar un esquema que contenga fármacos inyectables resulta particularmente deseable en los pacientes pediátricos, sobre todo en los niños muy pequeños y con TB leve (determinada por la ausencia de desnutrición o de formas graves de TB extrapulmonar, cavernas en la radiografía de tórax o infección por el VIH). La pérdida de audición puede tener un efecto 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 estreptomina en los pacientes pediátricos, es indispensable realizar audiometrías periódicas (la recomendación del 2018 se aplica primordialmente a los adultos).

Las recomendaciones sobre la duración del tratamiento también se aplican a los pacientes pediátricos. Dado que en muchos pacientes de este grupo etario el diagnóstico puede ser solo clínico, o que pueden tener afección extrapulmonar, se prevé que la duración del tratamiento se oriente en gran medida por la recomendación 3.15, según la respuesta al mismo. Se puede considerar reducir la duración total del tratamiento a menos de 18 meses en el caso de los niños y adolescentes sin enfermedad extensa (véase la sección de "[Definiciones](#)").

**Tuberculosis extrapulmonar y meningitis tuberculosa.** Las recomendaciones de la OMS sobre los esquemas alargados de tratamiento para la TB-MDR se aplican también a los pacientes con enfermedad extrapulmonar. Puede ser necesario realizar ajustes, según la localización particular de la enfermedad. La mejor forma de orientar el tratamiento de la meningitis en la TB-RR/MDR son las PSF de la cepa infectante y el conocimiento de las propiedades de los medicamentos contra la TB que atraviesan la barrera hematoencefálica. La levofloxacina y la moxifloxacina penetran bien en el sistema nervioso central (SNC) (76), al igual que la etionamida o la protionamida, la cicloserina o la terizidona, el linezolid y la combinación imipenem-cilastatina (77, 78). En los niños con meningitis tratados con imipenem-cilastatina pueden ser más frecuentes las convulsiones; por ello, para los casos de meningitis y en los pacientes pediátricos se prefiere el meropenem. La isoniacida en dosis

---

<sup>42</sup> Con base en los resultados de un ensayo comparativo aleatorizado realizado por el fabricante, la FDA de Estados Unidos ha ampliado la autorización para el uso de la bedaquilina en los niños de 5 años en adelante. Sin embargo, la OMS todavía no ha evaluado estos datos.

altas y la pirazinamida 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 contarse como fármacos efectivos para la meningitis tuberculosa en caso de TB-RR/MDR. La amikacina y la estreptomina solo penetran en el SNC cuando hay inflamación meníngea. Hay pocos datos sobre la penetración en el SNC de la clofazimina, la bedaquilina o el delamanid (79-81). Además, es posible que las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo no reflejen las concentraciones en las meninges o el cerebro.

**TB con cultivos negativos.** En las personas con cultivos negativos, puede ser apropiado el tratamiento con otras duraciones y no se aplica la recomendación 3.16. En tales casos, si se elige la opción de un esquema alargado, se recomienda una duración total del tratamiento de 18 a 20 meses, y la respuesta debe vigilarse mediante parámetros clínicos distintos de las pruebas bacteriológicas de las muestras. El resultado negativo de un cultivo puede reflejar un desempeño deficiente del laboratorio más que una verdadera negatividad del esputo, lo que subraya la importancia de la garantía de la calidad en el laboratorio.

**Embarazo.** La amikacina, la estreptomina, la protionamida y la etionamida suelen estar contraindicadas durante el embarazo. Debido a los posibles efectos teratógenos de tales medicamentos, incluidos los fármacos inyectables, la recomendación 3.17 tiene una pertinencia limitada en este grupo. Tras los cambios realizados en la actualización de las directrices del 2018, se prevé que esos fármacos se utilicen con menos frecuencia en los esquemas alargados. Se sabe poco sobre la seguridad de la bedaquilina y el delamanid durante el embarazo y la lactancia. Sin embargo, en el 2019 se presentó al grupo de elaboración de las directrices evidencia nueva derivada de un estudio observacional realizado en Sudáfrica, que comprendió información sobre 58 mujeres que recibieron bedaquilina durante el embarazo (74). Los resultados de dicho estudio indicaron que la exposición fetal a la bedaquilina se asoció con un peso bajo al nacer<sup>43</sup> (el 45% de los bebés expuestos a la bedaquilina en el útero tuvieron un peso bajo al nacer en comparación con el 26% de los no expuestos,  $p = 0,034$ ) (74). Sin embargo, no hubo otras diferencias importantes en los resultados de los lactantes, los resultados del embarazo ni los resultados del tratamiento materno, incluido el aumento de peso de los lactantes hasta el año de edad (74). En tales casos, se recomienda individualizar un esquema alargado para que incluya medicamentos con un perfil de seguridad mejor definido. Deben documentarse los resultados del tratamiento y del embarazo, así como la vigilancia posparto en busca de posibles anomalías congénitas, para fundamentar las recomendaciones futuras sobre el tratamiento de la TB-MDR durante el embarazo.

**Infección por el VIH.** La composición del esquema de tratamiento para la TB MDR no suele diferir sustancialmente para las personas con infección por el VIH. Con una atención cuidadosa, es posible evitar ciertas interacciones farmacológicas (por ejemplo, entre la bedaquilina y el efavirenz; véase también el sitio web sobre interacciones entre los medicamentos para el VIH de la Universidad de Liverpool (36)).

**Pacientes con tuberculosis extensa.** La duración del tratamiento después de la conversión de los cultivos puede modificarse según la respuesta del paciente (por ejemplo, conversión de los cultivos antes de dos meses de tratamiento) y otros factores de riesgo de fracaso del tratamiento o recaída. Lo anterior debe tenerse en cuenta en los pacientes con TB extensa.

**Pacientes que siguen esquemas sin amikacina ni estreptomina.** La recomendación 3.17 no se aplica en los pacientes que siguen esquemas que no contienen fármacos inyectables en la fase intensiva, y la duración del tratamiento está determinada por las recomendaciones sobre la duración total y la duración después de la conversión del cultivo (es decir, las recomendaciones 3.15 y 3.16).

---

<sup>43</sup> El peso bajo al nacer se definió como menos de 2500 g.

Se prevé que, en el futuro, esta situación se aplique a una proporción cada vez mayor de pacientes tratados con esquemas totalmente orales. Si la bedaquilina u otros fármacos (por ejemplo, el linezolid o el delamanid) se administran solo durante la parte inicial de un esquema, este período no equivale a una “fase intensiva” a menos que se utilice simultáneamente un fármaco inyectable, como se desprende del metanálisis que sirvió de base a la recomendación 3.17.

### 3.5 Consideraciones relativas a la implementación

Las nuevas recomendaciones suponen un cambio importante con respecto a las estrategias anteriores para el tratamiento de la TB-RR/MDR. La aplicación del tratamiento de la TB-MDR a gran escala es factible en condiciones programáticas, como lo ha demostrado la expansión 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, en particular en el último decenio (7). La revisión de las directrices en el 2018 trajo consigo importantes cambios en la agrupación de los medicamentos, la composición de los esquemas alargados para la TB-MDR y la duración del uso de los medicamentos, pero se prevé que la aplicación de tales cambios sea viable. La rapidez con que se apliquen las nuevas recomendaciones a los programas (o como parte de ellos) puede depender de diversos factores, si bien ello no debería obstaculizar el acceso cada vez mayor de los pacientes que lo requieren a un tratamiento que salva la vida.

Todos los fármacos cuyo uso se recomienda están disponibles a través del Servicio Farmacéutico Mundial (GDF), y la mayoría también pueden conseguirse de otras fuentes en formulaciones genéricas asequibles y de calidad garantizada. La bedaquilina estuvo disponible mediante un programa de donación hasta marzo del 2019 y se ha negociado con el fabricante una reducción del precio para los entornos de bajos recursos. La evidencia examinada durante la reunión del grupo de elaboración de las directrices, celebrada en noviembre del 2019, no le permitió al grupo emitir ningún juicio sobre la eficacia o la efectividad de la bedaquilina cuando se utiliza durante más de seis meses; sin embargo, sí le permitió determinar que el perfil de seguridad del uso de la bedaquilina durante más de seis meses es cada vez más claro. El grupo llegó a la conclusión de que la bedaquilina puede utilizarse con seguridad en los pacientes durante más de seis meses, si así lo deciden el programa o el médico tratante y si se cuenta con calendarios apropiados de pruebas al inicio y durante el seguimiento. Además, el médico tratante debe ser consciente del uso de otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT en cualquier esquema para la TB-RR/MDR y de la vida media comparativamente larga de la bedaquilina, lo que significa que la bedaquilina permanecerá en los tejidos humanos mucho después de finalizar su administración. La vida media de la bedaquilina es de unos seis meses y la vida media del metabolito N-monodesmetilo (M2) es de unos 5,5 meses (82).<sup>44</sup>

**Uso simultáneo de bedaquilina y delamanid.** El grupo de elaboración de las directrices consideró que no había pruebas suficientes para evaluar la eficacia o la efectividad del uso simultáneo de bedaquilina y delamanid. Sin embargo, el grupo llegó a la conclusión de que los datos evaluados en el 2019 no parecen indicar otros problemas de seguridad relativos al uso simultáneo de bedaquilina y delamanid. Por consiguiente, pueden utilizarse bedaquilina y delamanid simultáneamente en los pacientes que tienen pocas opciones de tratamiento aparte de ellos, es decir, los pacientes cuyo esquema contiene un número reducido de otros medicamentos efectivos, probablemente debido a un alto grado de farmacoresistencia o a la intolerancia a otros fármacos de segunda línea contra la TB. Se deben establecer pautas apropiadas de seguimiento de la seguridad (al inicio y durante todo el tratamiento) para estos pacientes, que incluyan la vigilancia del ECG y de los electrolitos, y los médicos deben estar al tanto de otros medicamentos del esquema que puedan prolongar el intervalo QT o causar otros posibles eventos adversos.

---

<sup>44</sup> Esta es la vida media terminal de la bedaquilina y su metabolito M2; esta fase de eliminación terminal más larga probablemente refleje la salida lenta de bedaquilina y M2 de los tejidos periféricos (83).



Con excepción de los fármacos carbapenémicos y la bedaquilina en los pacientes pediátricos, la última Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (83) comprende todos los fármacos necesarios para los esquemas alargados.

**Pruebas de sensibilidad a los fármacos.** En estas directrices se hace hincapié en las recomendaciones anteriores, en sentido de realizar pruebas de sensibilidad a los fármacos que se prevé incluir en el esquema con la cepa causante de la TB-RR/MDR, de modo que se logre la máxima efectividad. El acceso a pruebas de diagnóstico rápido, que podrían identificar de manera fiable la resistencia a las fluoroquinolonas, ayudaría a los médicos a decidir si el paciente cumple los requisitos para seguir el esquema acortado para la TB MDR y qué fármacos incluir en un esquema alargado de tratamiento de la TB-MDR (para este fin es útil la prueba en sonda lineal GenoType MTBDRs<sub>l</sub>). La prueba GenoType MTBDRs<sub>l</sub> puede usarse tanto en pacientes pediátricos como en adultos para analizar muestras de esputo (prueba directa) y cepas cultivadas del complejo *M. tuberculosis* (prueba indirecta). Esta última puede realizarse con aislamientos obtenidos de los cultivos tanto de sitios pulmonares como extrapulmonares. La prueba directa en muestras de esputo permite iniciar más pronto el tratamiento adecuado, y puede aplicarse independientemente del resultado de la baciloscopia, aunque la tasa de resultados indeterminados es mayor cuando se analizan muestras de esputo con baciloscopia negativa que con baciloscopia positiva. La PSF fenotípica convencional puede utilizarse incluso en la evaluación de los pacientes con un resultado negativo en el ensayo GenoType MTBDRs<sub>l</sub>, en particular en los grupos poblacionales con una probabilidad alta de resistencia a las fluoroquinolonas antes de la prueba, si el paciente tiene un alto riesgo de resistencia a las fluoroquinolonas o ambas. Las nuevas recomendaciones sobre el diseño de los esquemas deben ir acompañadas de medidas sostenidas para aumentar el acceso a las pruebas de sensibilidad a los fármacos para los cuales hay métodos fiables, y del desarrollo y la puesta en marcha de pruebas para los medicamentos más nuevos. Sin embargo, el tratamiento que puede salvar la vida del paciente no debe retrasarse hasta que se disponga de todos los resultados de las PSF, y puede ser necesario iniciar el tratamiento empírico con un esquema que probablemente sea efectivo y luego ajustarlo en función de los resultados de las PSF, una vez que se disponga de ellos.

Una observación importante en el metanálisis de los datos de pacientes individuales del 2018 referente a los esquemas alargados es que, cuando el resultado de una PSF indica resistencia a un fármaco, es mejor sustituir ese fármaco. Esto se aplica también a los medicamentos respecto a los cuales se sabe que las PSF o el método de determinación de la sensibilidad utilizado no son fiables para la toma de decisiones clínicas. Aunque las PSF son importantes para orientar un tratamiento efectivo, los resultados de dichas pruebas son inciertos para una serie de componentes del esquema (por ejemplo, cicloserina, estreptomicina y etambutol). En el entorno programático, la “probabilidad de efectividad” se evalúa por lo general 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 respaldado por los bajos niveles de resistencia obtenidos a partir de las actividades de vigilancia); y 5) que el medicamento no se haya usado antes en un esquema que haya fracasado en ese mismo paciente. Cuando hay incertidumbre sobre la efectividad de un fármaco determinado, todavía es posible incluirlo en el esquema, pero no debe considerársele parte del 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 pastillas 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.

**Uso de la bedaquilina durante más de seis meses.** En general, se acepta que puede tratarse a la mayoría de los pacientes con cuatro medicamentos efectivos al principio, uno de los cuales —por lo común, la bedaquilina— suele suspenderse al cabo de seis meses. Sin embargo, la evidencia

examinada por el grupo de elaboración de las directrices en noviembre del 2019 respalda la seguridad de usar bedaquilina durante más de seis meses en los pacientes sometidos a un calendario adecuado de observación al inicio y durante todo el tratamiento. El grupo de elaboración de las directrices no pudo evaluar la eficacia relativa del uso prolongado de la bedaquilina, debido a lo limitado de la evidencia y a la posible confusión residual de los datos. Dado que es necesario que el esquema cuente con al menos tres medicamentos efectivos tras suspender la bedaquilina a los seis meses, si fuera necesario suspender la administración de un segundo medicamento debido a la toxicidad, entonces sería necesario sustituir este último por otro.<sup>45</sup> El medicamento de reemplazo se elegiría ya sea entre los del grupo B (a menos que ya se hayan incluido tanto la clofazimina como la cicloserina o la terizidona) 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. En ciertas situaciones, puede ser preferible comenzar con cinco medicamentos en lugar de cuatro, para evitar la necesidad de sustituir un medicamento después de que se haya iniciado el tratamiento. Tales situaciones son las siguientes: 1) es probable que se suspenda la administración de dos de los cuatro medicamentos antes de concluir el tratamiento (por ejemplo, si la bedaquilina se suspende a los seis meses y el linezolid se suspende antes de tiempo por su 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; y 3) es improbable que los medicamentos que integran el esquema curen al paciente (por ejemplo, el esquema contiene únicamente dos de los medicamentos del grupo A y el grupo B).

**Esquemas alargados en comparación con esquemas acortados.** El carácter condicional de la recomendación del uso del esquema acortado de tratamiento para la TB-MDR puede requerir que el paciente y el prestador de atención de salud opten por un tratamiento alargado para ciertos pacientes en los que, de otro modo, estaría indicado el esquema acortado para la TB-MDR dadas sus circunstancias individuales. Entre tales circunstancias se encuentran la incertidumbre sobre los resultados de las PSF o la falta de acceso a la prueba en sonda lineal de segunda línea; la falta de disponibilidad de clofazimina u otro medicamento del esquema; o que el estado del paciente requiera iniciar de inmediato el tratamiento, antes de que se puedan realizar todas las pruebas iniciales. Si no es posible utilizar el esquema acortado para la TB-MDR, se deben evaluar de nuevo las necesidades del paciente con miras 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 cambiarse más tarde a un esquema alargado si fuera necesario. Por el contrario, los pacientes que reciben un esquema alargado durante al menos 4 semanas normalmente ya no pueden cambiarse al esquema acortado.

**Pautas posológicas y duración.** Para las directrices actualizadas en el 2018 se examinaron simultáneamente las pautas posológicas basadas en el peso de los medicamentos utilizados en los esquemas para la TB-MDR tanto para pacientes pediátricos como para adultos (véase el Manual operativo sobre la tuberculosis). Para la actualización de las pautas posológicas contribuyeron positivamente tanto la experiencia de los miembros del grupo de elaboración de las directrices como un proceso de consulta muy amplio con otros especialistas en diferentes campos. Se basó en los últimos conocimientos disponibles sobre el uso óptimo de los medicamentos en cuestión (84). Se recomienda la adhesión a las pautas en la medida de lo posible. Debe evitarse la manipulación de los comprimidos (por ejemplo, partarlos, triturarlos o disolverlos en agua) fuera de sus indicaciones, ya que ello puede interferir con la biodisponibilidad de los fármacos.<sup>46</sup>

---

<sup>45</sup> Si bien puede ser aceptable la sustitución de un fármaco por otro debido a su toxicidad, esto no debe hacerse si hay indicios de que el paciente no está respondiendo (por ejemplo, si persiste la positividad de los cultivos o si se obtiene un resultado positivo después de que el cultivo se hubiera vuelto negativo). La necesidad de sustituir dos o más fármacos debido a su toxicidad corresponde a la definición de fracaso del tratamiento (41).

<sup>46</sup> Esto es particularmente problemático con los comprimidos de delamanid, cuyo contenido tiene un sabor muy desagradable (véanse los resúmenes de datos sin publicar para la actualización de las directrices del 2018 en el anexo 5).

En los pacientes que reciben amikacina o estreptomicina y que tienen resultados positivos en el cultivo al inicio del tratamiento, se aplican las tres recomendaciones relativas a la duración. En los pacientes que siguen un esquema completamente oral para la TB-MDR, la duración del tratamiento está determinada por las recomendaciones sobre la duración total y la duración después de la conversión del cultivo (es decir, las recomendaciones 3.15 y 3.16, respectivamente). En los pacientes con TB bacteriológicamente negativa o en la mayoría de las formas de enfermedad extrapulmonar, la recomendación 3.15 sobre la duración total es la única aplicable.

La duración de seis meses para el uso de la bedaquilina y el delamanid recomendada generalmente en estas directrices refleja la forma en que estos medicamentos se han utilizado en la mayoría de los pacientes cuyos datos se examinaron, lo que se ajusta a las recomendaciones de prescripción que los respectivos fabricantes presentaron a las autoridades normativas (véanse por ejemplo las referencias 85-87). La nueva evidencia sobre el perfil de seguridad del uso de bedaquilina durante más de seis meses parece indicar que su uso es seguro en los pacientes sometidos a calendarios apropiados de observación al inicio y durante todo el tratamiento. En cambio, a diferencia de la bedaquilina y el delamanid, varios de los medicamentos incluidos en los esquemas para la TB-MDR (por ejemplo, las fluoroquinolonas y la clofazimina) se utilizan fuera de su indicación autorizada, y la duración recomendada del uso en los esquemas para la TB-MDR suele ser mucho mayor que la propuesta para su finalidad original autorizada. Puede ser necesario utilizar otros medicamentos durante períodos más cortos debido a la toxicidad asociada a su administración a largo plazo (en particular el linezolid).

Para incrementar las probabilidades de éxito del tratamiento, es importante evitar las interrupciones del mismo. Entre las medidas que pueden contribuir a aumentar la retención de los pacientes figuran el apoyo a la adhesión al tratamiento, ya sea facilitando que los pacientes acudan a los centros de atención de salud o las visitas domiciliarias del personal de atención de salud, o con el uso de tecnologías digitales para la comunicación diaria (29).

### 3.6 Seguimiento y evaluación

Se debe hacer el seguimiento de los pacientes que utilizan esquemas alargados para la TB MDR, a fin de vigilar la respuesta al tratamiento y la posible toxicidad del mismo, usando calendarios razonables de realización de las pruebas clínicas y de laboratorio pertinentes (9, 60). Es necesario aplicar el marco de farmacovigilancia activa de los medicamentos contra la TB de la OMS a los pacientes que siguen cualquier tipo de esquema para la TB-MDR, a fin de garantizar la adopción de medidas apropiadas, así como un nivel aceptable de vigilancia y respuesta rápida ante los efectos adversos, junto con el seguimiento de los resultados del tratamiento. Puede estar indicado el seguimiento electrocardiográfico, ya que más esquemas en el futuro tal vez contengan dos o tres fármacos que pueden prolongar el intervalo QT. También deben estar siempre disponibles la audiometría y determinadas pruebas bioquímicas cuando se incluyan ciertos fármacos en los esquemas. El tratamiento durante el embarazo, con vigilancia posparto en busca de posibles anomalías congénitas, ayudará a fundamentar las recomendaciones futuras para el tratamiento de la TB-MDR en las embarazadas.

En la actualización de las directrices del 2018 se hizo una recomendación aparte sobre el uso del cultivo y la microscopía para hacer el seguimiento de la respuesta bacteriológica durante el tratamiento (véase en la [sección 5](#) lo relativo a la pregunta PICO 11 [TB-RR/MDR, 2018]). El acceso a las pruebas de sensibilidad a los medicamentos para los que existen métodos fiables, y el desarrollo de otros métodos para los medicamentos más nuevos (por ejemplo, la secuenciación), son complementos fundamentales de las recomendaciones terapéuticas de estas directrices y, en el caso de las PSF, resultan indispensables.

Es necesario vigilar a los pacientes que siguen los esquemas alargados de tratamiento para la TB MDR. El seguimiento de la respuesta al tratamiento y su toxicidad se lleva a cabo mediante la realización periódica del interrogatorio clínico, la exploración física y la radiografía de tórax; con pruebas especiales, como la audiometría, la determinación de la agudeza visual y el electrocardiograma; y con análisis de laboratorio. El uso de la baciloscopia o del cultivo para determinar la conversión bacteriológica es un medio importante para evaluar la respuesta; se espera que en la mayoría de los pacientes el esputo se vuelva bacteriológicamente negativo en los primeros meses del 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 medicamentos inyectables, debe llevar a una revisión del esquema y a la realización de pruebas de sensibilidad a los fármacos. Los PNT también deben tener como objetivo el registro completo de los pacientes con TB-RR/MDR, mediante el seguimiento y la supervisión de los resultados del tratamiento como parte de la vigilancia nacional. Es esencial el examen periódico de los datos de las cohortes con TB-RR/MDR.

Los marcos para la vigilancia del estado bacteriológico, la farmacorresistencia y la asignación de resultados se han estandarizado en los últimos años (41). Sin embargo, en la mayoría de los PNT es necesario reforzar la vigilancia sistemática de los eventos adversos durante y después del tratamiento, dada la relativa novedad de la farmacovigilancia activa dentro de los propios PNT (59, 60). Con respecto a esta recomendación, es importante vigilar la pérdida de la audición y el deterioro de la función renal, en especial cuando se usan aminoglucósidos. La justificación de la farmacovigilancia activa de los medicamentos contra la TB se apoya en gran medida en el uso cada vez mayor, a escala mundial, de combinaciones tanto de medicamentos nuevos como para indicaciones nuevas 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 las variables clave a nivel de casos, empleando para ello un registro electrónico, en interés de cada paciente y para fundamentar las revisiones de las políticas a nivel local y mundial (88).

## Sección 4. Esquema de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) para la tuberculosis multirresistente con resistencia adicional a las fluoroquinolonas

### 4.1 Recomendación

RECOMENDACIÓN NUEVA

No.	Recomendación
4.1	<p>En condiciones de investigación operativa, se puede utilizar un esquema de tratamiento de seis a nueve meses de duración compuesto de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) en los pacientes con tuberculosis multirresistente (TB MDR) con resistencia a las fluoroquinolonas, que no hayan estado expuestos a la bedaquilina y el linezolid en absoluto o que no hayan estado expuestos durante más de 2 semanas.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>

### 4.2 Observaciones

- El esquema de bedaquilina, pretomanid<sup>47</sup> y linezolid (BPaL), que se utilizó en el estudio Nix-TB<sup>48</sup> (89), no puede considerarse para el uso programático corriente en todo el mundo hasta que se haya generado más evidencia sobre su eficacia y seguridad. Sin embargo, en determinados pacientes para los cuales no sea posible diseñar un esquema efectivo basado en las recomendaciones actuales de la OMS, el esquema BPaL puede considerarse como un último recurso según las normas éticas vigentes.
- La evidencia examinada apoya el uso de este esquema en ciertos grupos de pacientes, como las personas con infección por el VIH (véase la sección 4.4).

### 4.3 Justificación y evidencia

La recomendación de esta sección aborda la siguiente pregunta:

**Pregunta PICO 10** (TB-RR/MDR, 2020): *En los pacientes con tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) o en los pacientes que son intolerantes al tratamiento o presentan TB MDR que no responde, ¿un esquema de tratamiento de seis a nueve meses de duración compuesto de bedaquilina, pretomanid y linezolid mejora, de manera segura, los resultados en comparación con otros esquemas que se ajustan a las directrices de la OMS?*

Esta es una recomendación nueva para un grupo definido de pacientes; debe abordarse en condiciones de investigación operativa, por lo que no se aplica al uso programático corriente. Dadas estas limitaciones, esta recomendación complementa otras recomendaciones de la OMS relativas al uso de esquemas alargados para pacientes con TB RR/MDR (véase la sección 3), porque las personas con TB RR/MDR y resistencia adicional a las fluoroquinolonas por lo regular recibirían un esquema

<sup>47</sup> El pretomanid es un nuevo principio activo y miembro de una clase de compuestos conocidos como nitroimidazo-oxacinas, que tienen una importante actividad antituberculosa y un mecanismo de acción único.

<sup>48</sup> El protocolo del estudio Nix-TB puede consultarse en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799>, y los resultados del estudio Nix-TB ya están publicados (90).

alargado que comprendería medicamentos de los grupos A, B y C, según su perfil de sensibilidad a los fármacos y otros parámetros. Así pues, es necesario reunir varias condiciones para la aplicación de esta nueva recomendación relativa al esquema BPaL, las cuales se describen en la [sección 4.5](#).

El tratamiento de la TB-XDR presenta múltiples desafíos para los médicos y los PNT, debido al número reducido de medicamentos disponibles y a la naturaleza potencialmente mortal de la enfermedad. Los pacientes con TB-RR/MDR y resistencia adicional a las fluoroquinolonas por lo común han tenido malos resultados del tratamiento desde que se describió por primera vez la TB-XDR en el 2006 (90). Sobre la base de los datos comunicados por los Estados Miembros a la OMS relativos a la cohorte de pacientes con TB-XDR que comenzaron el tratamiento en el 2016 (y para los que se disponía de resultados del tratamiento en el 2018), solo 39% completó el tratamiento con éxito, mientras que 26% murió, el tratamiento fracasó en 18% y el 17% restante dejó de tener contacto durante el seguimiento o no fue evaluado (7).

**Base de evidencia y análisis.** La necesidad apremiante de contar con esquemas de tratamiento más eficaces para los pacientes con farmacorresistencia extensa, incluidos la resistencia a las fluoroquinolonas y perfiles de farmacorresistencia más amplios, ha sido el impulso tras varios estudios e iniciativas para probar esquemas de tratamiento más eficaces y novedosos, que incluyen medicamentos nuevos o para nuevas indicaciones. Uno de ellos es el estudio Nix-TB, realizado por la Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis. El estudio Nix-TB fue un estudio observacional de cohortes de una sola rama, de fase III, no enmascarado, que evaluó la seguridad, la eficacia, la tolerabilidad y las propiedades farmacocinéticas de un esquema de tratamiento de seis meses con BPaL, susceptible de ampliarse a nueve meses para quienes omitieron dosis, seguían teniendo cultivos positivos o volvieron a tener cultivos positivos entre los cuatro y seis meses del tratamiento después de haber tenido cultivos negativos (89). El estudio se llevó a cabo entre el 2014 y el 2019 en tres centros, todos ellos en Sudáfrica, y el primer paciente se incorporó en abril del 2015. Para participar, los pacientes debían tener 14 años o más, pesar por lo menos 35 kg, tener un resultado demostrado de infección por el VIH y un cultivo de esputo confirmado bacteriológicamente como positivo para TB-XDR o positivo para TB-RR/MDR, pero ser intolerantes o no haber respondido al tratamiento anterior para la TB-RR/MDR. Se aplicaron varios criterios de inclusión más (recuadro 2).

#### Recuadro 2. Criterios de inclusión para el estudio Nix-TB, que utilizó el esquema BPaL

Los criterios de inclusión del estudio Nix-TB fueron los siguientes:

1. Otorgar el consentimiento informado por escrito antes de todos los procedimientos relacionados con el ensayo (en los menores de 18 años, incluir el consentimiento del tutor legal).
2. Peso corporal de 35 kg o más (con ropa ligera y sin zapatos).
3. Tener la disposición y la capacidad para asistir a las consultas de seguimiento programadas y someterse a las evaluaciones del estudio.
4. Otorgar el consentimiento para la prueba de VIH. Si se había realizado una prueba de VIH dentro del mes anterior al comienzo del ensayo (ELISA o inmunoelctrotransferencia), no era necesario repetirla, siempre que se pudiera demostrar. Si el estado serológico para el VIH era un positivo conocido confirmado, no era necesario repetir la prueba de VIH, siempre que pudiera documentarse.
5. Hombre o mujer, de 14 años en adelante.

6. Participantes con TB pulmonar con alguna de las siguientes situaciones:
  - a. TB-XDR con: a) resultados documentados del cultivo para *M. tuberculosis* positivos en los tres meses anteriores al tamizaje, o presencia de *M. tuberculosis* confirmada en esputo sobre la base de una prueba molecular en los tres meses anteriores al tamizaje o en el momento del mismo; b) resistencia demostrada a la isoniacida, las rifampicinas, una fluoroquinolona y un fármaco inyectable en cualquier momento anterior o en el momento del tamizaje;
  - b. TB-RR/MDR demostrada por los resultados del cultivo para *M. tuberculosis* positivos en los tres meses anteriores al tamizaje o en el momento del mismo, con falta de respuesta demostrada al tratamiento con el mejor esquema disponible durante seis meses o más antes de incorporarse al estudio y que, en opinión del investigador, habían mostrado adhesión al tratamiento y lo harían con el esquema del estudio;
  - c. TB-MDR demostrada por los resultados del cultivo para *M. tuberculosis* positivos en los tres meses anteriores al tamizaje o en el momento del mismo, que no podían continuar con el esquema de medicamentos de segunda línea debido a: a) intolerancia demostrada al ácido p aminosalicílico, la etionamida, los aminoglucósidos o las fluoroquinolonas; b) un tratamiento actual no mencionado entre los anteriores, lo cual hacía que la persona cumpliera los requisitos para el estudio en opinión del investigador.
7. Una radiografía de tórax (tomada en el año anterior al tamizaje) diagnóstica para TB pulmonar en opinión del investigador.
8. No tener capacidad reproductiva o utilizar métodos anticonceptivos eficaces, según se definían en el protocolo.

En el protocolo se indican veinte criterios de exclusión relacionados con los antecedentes médicos, determinados tratamientos médicos y anomalías de laboratorio. Para conocer la lista completa de criterios de exclusión, véase el protocolo, que puede consultarse [en inglés] en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799>.

Se hizo un seguimiento de los pacientes durante hasta 24 meses después de completar el tratamiento. La medición principal del resultado fue la incidencia de fracaso bacteriológico, recaída o fracaso clínico (incluidas las muertes relacionadas con la TB) durante el seguimiento de hasta seis meses después del fin del tratamiento. Las mediciones secundarias del resultado fueron las siguientes:

- incidencia de fracaso bacteriológico, recaída o fracaso clínico durante el seguimiento de hasta 24 meses después de la finalización del tratamiento (como análisis de confirmación);
- tiempo hasta la conversión del cultivo a negativo durante el período de tratamiento;
- proporción de participantes en quienes se presentó la conversión del cultivo de esputo a negativo a las 4, 6, 8, 12, 16 y 26 o 39 semanas;
- dosificación de linezolid (real) y eficacia;
- cambio en los síntomas de la TB respecto al inicio;
- cambio en el estado de salud comunicado por el paciente respecto al inicio; y
- cambio en el peso respecto al inicio.

El esquema de tratamiento del estudio Nix-TB estaba compuesto de pretomanid, en dosis de 200 mg una vez al día, bedaquilina, en dosis de 400 mg una vez al día durante las primeras dos semanas de tratamiento (días 1 a 14) seguida de 200 mg tres veces por semana en lo sucesivo, y linezolid, en una dosis inicial de 1200 mg por día (en la [sección 4.5](#) se presenta información adicional sobre la dosificación del linezolid) (89). El estudio Nix-TB se caracterizó por una estrecha vigilancia microbiológica, clínica y de los efectos adversos (89).

La evidencia para fundamentar la respuesta a la pregunta PICO 10 se derivó del estudio Nix-TB y comprendió información sobre 108 pacientes. La población total del estudio fue de 109 pacientes, pero un paciente retiró su consentimiento informado para participar en el estudio; esta persona fue incluida en los análisis de seguridad, pero no en los análisis de eficacia. Estos datos se compararon con un subconjunto de los datos de pacientes individuales, que abarcaron en total 13 273 registros de pacientes individuales de 55 estudios o centros diferentes de 38 países. Para los análisis principales, el grupo de comparación incluyó a pacientes del metanálisis de datos de pacientes individuales que siguieron esquemas alargados (con una duración media del tratamiento de 21,0 a 25,5 meses) y que recibieron tanto bedaquilina como linezolid como parte del esquema (en los datos de pacientes individuales, ningún paciente recibió pretomanid). Este grupo de comparación utilizó los datos de 456 pacientes comunicados por Belarús, Federación de Rusia, Francia, India y Sudáfrica, y de un estudio realizado en un grupo de países.<sup>49</sup> Los grupos de intervención y de comparación se emparejaron exactamente en términos de resistencia extensa, multirresistencia y resistencia a las fluoroquinolonas, así como del estado serológico para el VIH, con una puntuación de propensión equiparable en cuanto a las variables de edad, sexo, resultado del cultivo al inicio, gravedad de la enfermedad (determinada por el resultado de la baciloscopia al inicio, o de la radiografía de tórax con cavitación o afección bilateral a falta del resultado de la baciloscopia) y nivel de ingresos del país (utilizando el método del Atlas del Banco Mundial (91)). Los resultados del tratamiento utilizados en estos análisis eran los resultados definidos por el investigador para el grupo de intervención (es decir, para el estudio Nix-TB) y los resultados basados en gran medida en las definiciones de la OMS<sup>50</sup> para el grupo de comparación (es decir, para los pacientes incluidos en los datos de pacientes individuales). Para permitir que hubiera la misma oportunidad de que se produjeran los resultados del tratamiento desde el inicio del mismo al comparar a los dos grupos, se incluyeron todos los resultados desde el inicio del tratamiento hasta 24 meses después del inicio del mismo. Por lo tanto, en el grupo de intervención, estos resultados sucedieron después de completar el tratamiento, mientras que en el grupo de comparación, los resultados fueron los del final del tratamiento (puesto que los pacientes con datos de pacientes individuales recibieron un esquema alargado y no se les hizo un seguimiento tras completar el tratamiento). Otros tres grupos de comparación de los datos de pacientes individuales fueron pacientes sometidos a esquemas alargados que recibieron alguno de los siguientes: un esquema que incluía bedaquilina, un esquema que incluía linezolid o un esquema que no incluía ni bedaquilina ni linezolid. La intención inicial del grupo de elaboración de las directrices era evaluar el esquema de intervención en relación con los tres grupos de comparación; sin embargo, durante sus deliberaciones, el grupo convino en que los juicios debían basarse en el grupo de comparación que recibía bedaquilina y linezolid como parte de su esquema, ya que esos pacientes se asemejaban más a los pacientes que recibirían los esquemas alargados que se recomiendan actualmente, compuestos por medicamentos de los grupos A, B y C. Sin embargo, no fue posible hacer una comparación directa del esquema BPaL con los esquemas alargados totalmente orales integrados de conformidad con las recomendaciones más recientes de la OMS publicadas en marzo del 2019, dado que tales esquemas han estado en uso apenas a partir

---

<sup>49</sup> China, Filipinas, Federación de Rusia, República de Corea y Tailandia.

<sup>50</sup> Estos resultados del tratamiento se ajustan a las definiciones contenidas en el documento de Laserson K.F. et al. (2005) (93) o en la publicación de la OMS: *Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision* (94).



de mediados del 2019, por lo que todavía no se conocen los resultados del tratamiento para esos pacientes. Sobre la base de una evaluación de la certeza de la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, la certeza de la evidencia se calificó como muy baja.

Otros datos que examinó el grupo de elaboración de las directrices en relación con la pregunta PICO 10 fueron un análisis de la costo-efectividad, un estudio sobre la aceptabilidad y la probabilidad de que se implemente el esquema BPaL, los datos farmacocinéticos modelados basados en la elaboración de un modelo farmacocinético toxicodinámico y un examen resumido de los datos preclínicos y los primeros datos clínicos sobre el pretomanid. El análisis de la costo-efectividad, el estudio de aceptabilidad y los estudios farmacocinéticos modelados se llevaron a cabo junto con el estudio Nix-TB y fueron patrocinados por la Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis.

El análisis de la costo-efectividad tenía dos objetivos:

- estimar la costo-efectividad de un esquema nuevo (BPaL) en comparación con la norma de atención a un precio determinado; y
- calcular el precio máximo de los medicamentos al cual el esquema BPaL podría considerarse costo-efectivo o neutro en función del costo en cada entorno.

Hubo dos poblaciones de pacientes: 1) pacientes con TB-XDR y 2) pacientes con TB-XDR combinados con pacientes con TB-MDR en quienes había fracasado el tratamiento o que eran intolerantes al mismo. El esquema terapéutico de comparación era la norma de atención en Filipinas, Georgia y Sudáfrica, y el principal resultado de interés era el costo incremental por año de vida ajustado por discapacidad (AVAD) evitado. Se adoptó la perspectiva de los servicios de salud.

El objetivo del estudio de aceptabilidad era evaluar la aceptabilidad y la probabilidad de que se implementara el esquema BPaL, según lo previsto por los principales interesados directos sobre la base de una serie de criterios, entre ellos los beneficios percibidos y las dificultades de la implementación del esquema BPaL, así como los esquemas alargados individualizados y otros requisitos prácticos de la implementación. Se trató de un estudio transversal, multinacional, de métodos mixtos, realizado en el 2018-2019 entre interesados de Indonesia, Kirguistán y Nigeria. Un total de 188 participantes aportaron sus puntos de vista; entre ellos había cuidadores, interesados de los programas (incluidos interesados de programas nacionales e internacionales y grupos de defensa de los pacientes), así como interesados de laboratorios públicos y privados.

Entre la evidencia adicional presentada figuraban los datos farmacocinéticos modelados, basados en la elaboración de un modelo farmacocinético toxicodinámico diseñado para cuantificar la relación entre las características farmacocinéticas y la toxicidad del linezolid como parte de un esquema BPaL de seis meses. Se presentaron los datos modelados de 88 pacientes que recibieron linezolid como parte del estudio Nix-TB. Dicha población de pacientes incluyó la información de siete pacientes que habían muerto. Se excluyó de estos análisis a 21 participantes del estudio Nix-TB, a saber, a 16 porque el historial de la administración estaba incompleto (es decir, todavía estaban bajo tratamiento en el momento del análisis) y a 5 porque no fue posible comprobar el historial de administración.

Además, se presentó al grupo de elaboración de las directrices el resumen de un examen independiente de los datos preclínicos y los primeros datos clínicos sobre el pretomanid. Dicho examen abarcó la información anterior, los datos preclínicos y los datos clínicos de la fase inicial relativos a la seguridad y la eficacia, entre ellos la información presentada a la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) como parte de la solicitud de registro del nuevo fármaco o como información complementaria.

**Consideraciones del grupo de elaboración de las directrices.** El grupo de elaboración de las directrices consideró el efecto deseable del éxito del tratamiento, que era mayor en el grupo de intervención que en el de comparación, para los cuatro resultados del tratamiento evaluados. En términos generales, cuando se comparó el éxito del tratamiento con el fracaso o la recaída, la tasa de éxito del tratamiento fue del 97,0% en el estudio Nix-TB y del 91,7% en el grupo de comparación (lo que significó seis resultados más de éxito del tratamiento por cada 100 pacientes). En cuanto a la comparación del éxito del tratamiento con la muerte, el éxito del tratamiento fue del 93,2% en el estudio Nix-TB y del 91,9% en el grupo de comparación (lo que significó un resultado más de éxito del tratamiento por cada 100 pacientes). En cuanto a las comparaciones del éxito del tratamiento con el fracaso, la recaída o la muerte y el éxito del tratamiento con respecto a todos los resultados desfavorables combinados (es decir, fracaso, recaída o muerte y pérdida del contacto durante el seguimiento), las proporciones de pacientes con éxito del tratamiento en los grupos de intervención y de comparación fueron del 90,5% frente al 84,8% (seis resultados más de éxito del tratamiento por cada 100 pacientes) y del 88,9% frente al 82,2% (dos resultados más de éxito del tratamiento por cada 100 pacientes), respectivamente. Sobre la base de estas cifras, el análisis principal arrojó una razón de probabilidades ajustadas (ORa) de 3,3 para el éxito del tratamiento (con respecto al resultado combinado de fracaso y recaída; IC del 95%: 0,8-13,7), de 1,0 para el éxito con respecto a la muerte (IC del 95%: 0,1-8,2), de 1,8 para el éxito con respecto al fracaso, la recaída o la muerte (IC del 95%: 0,7-4,4), y de 1,2 para el éxito con respecto a todos los resultados desfavorables (IC del 95%: 0,5-3,1), con una duración media del seguimiento de 24 meses (límites, 21,0 a 25,5 meses), cuando se comparó el esquema BPaL con los esquemas alargados que contenían bedaquilina y linezolid. El grupo de elaboración de las directrices consideró las tasas más bajas de pérdida de contacto durante el seguimiento como un efecto deseable; la proporción de pacientes con pérdida de contacto durante el seguimiento fue menor en el grupo de intervención (BPaL) (1,8%) que en el grupo de comparación (3,1%); sin embargo, el grupo de expertos no consideró que esta diferencia fuera amplia. El grupo de expertos también consideró que un tratamiento más corto y una menor exposición a los fármacos eran efectos deseables de la intervención, y que ambos eran componentes de la carga total de un determinado esquema de tratamiento para la TB RR/MDR, lo que tal vez no se reflejara del todo en las tasas de pérdida de contacto durante el seguimiento solamente. No se pudieron realizar análisis de grupos debido al tamaño reducido de la muestra.

El esquema BPaL también se asoció con una tasa elevada de eventos adversos, relacionada con los medicamentos del estudio, lo cual fue motivo de preocupación para los miembros del grupo de elaboración de las directrices. De los 109 pacientes del estudio Nix-TB, 28 (25,7%) tuvieron al menos un evento adverso grave. Esto incluyó una muerte (0,9%) relacionada con pancreatitis hemorrágica aguda, otros 29 eventos adversos graves (26,6%), que incluyeron hospitalizaciones y eventos potencialmente mortales, y dos eventos adversos (1,8%) que dieron lugar a una discapacidad o incapacidad persistente o importante. Un total de 53 pacientes (49%) registraron al menos un evento adverso de grado 3-4 que se consideró relacionado con los medicamentos del estudio; estos comprendieron a 25 con neuropatía periférica (que se resolvió en 11), 16 con aumento de las transaminasas hepáticas (que se resolvió en 13), 9 con eventos adversos hematológicos (todos resueltos), 8 con aumento de las enzimas pancreáticas (resuelto en 7) y 2 con neuritis óptica (que se resolvió en ambos). Lo anterior llevó a suspender los tres medicamentos en un paciente y a suspender el linezolid (dosis inicial de 1200 mg/día) en otros 35 pacientes (32%). Solo 20 pacientes (18%) finalizaron un ciclo completo de linezolid con la dosis de 1200 mg/día. El grupo de elaboración de las directrices debatió la dificultad de comparar estas tasas de eventos adversos con otros estudios, debido a las amplias e importantes diferencias en la determinación, evaluación y notificación de los eventos adversos. Sin embargo, en los estudios de los datos de pacientes individuales (en los cuales el 90% de los pacientes recibieron una dosis de linezolid de 600 mg/día o menos), la tasa combinada de suspensión permanente del linezolid fue del 17,9%, y en el estudio observacional endTB (en el cual todos los pacientes recibieron una dosis de linezolid de 600 mg/día o menos), la tasa de

suspensión del linezolid fue del 13,1%. En ambos estudios, más del 80% de los pacientes recibieron una dosis inicial de linezolid de 600 mg por día. En los análisis preliminares del estudio observacional endTB, 9 pacientes de un total de 1094 (0,8%) murieron a causa de un evento adverso que posible o probablemente se relacionó con los fármacos, incluidas dos personas con muerte súbita de origen cardíaco; estos dos pacientes estaban recibiendo bedaquilina, clofazimina, capreomicina y ácido *p*-aminosalicílico y ambos tenían hipopotasemia.

La información derivada de la revisión independiente de los datos preclínicos y de la fase clínica inicial puso de relieve que la actividad del pretomanid contra los bacilos que se replican y los que no se replican depende tanto de la concentración como de la dosis. Se describieron ampliamente las señales de toxicidad, muchas de las cuales se observaron con exposiciones más altas que las que se utilizarían en los seres humanos; sin embargo, entre las señales de toxicidad cabe destacar la toxicidad hepática (hipertrofia de los hepatocitos, elevación de las transaminasas y aumento del peso del hígado, observados con dosis más altas en los roedores y con dosis más bajas en los monos) y los efectos tóxicos reproductivos en los machos, observados en los modelos con animales (con múridos y simios), que parecen depender tanto del tiempo como de la dosis. Las observaciones en los simios pueden haberse debido al deterioro general de la salud de estos animales; sin embargo, se observaron las mismas señales en los modelos de roedores, con cierta evidencia de que los efectos pueden ser irreversibles. En los modelos con ratones, estos efectos se observaron con las exposiciones que se utilizarían en los seres humanos, y en las hembras también se observaron efectos tóxicos sobre la reproducción.

Entre la información adicional sobre los efectos adversos presentada al grupo de elaboración de las directrices figuraban los resultados de un modelo farmacocinético toxicodinámico (Savic R, datos sin publicar; Universidad de California en San Francisco, noviembre del 2019). Sobre la base de esos datos, se llegó a la conclusión de que la farmacocinética del linezolid no es lineal en los pacientes con TB-XDR, y que las curvas individuales de concentración del linezolid en el tiempo son el mejor factor predictivo de la toxicidad. Se observaron tasas de toxicidad más elevadas con las dosis totales diarias más altas; las tasas de toxicidad fueron comparables para la administración dos veces al día y una vez al día. Los resultados de los datos modelados pusieron de relieve que la anemia puede controlarse si se vigilan estrechamente los cambios en la hemoglobina durante las primeras cuatro semanas de tratamiento (en particular, si la hemoglobina disminuye más del 10% con respecto al inicio, debe reducirse la dosis de linezolid; los niveles de hemoglobina se recuperan bien después de reducir las dosis). La trombocitopenia no fue motivo de preocupación. Los investigadores del estudio recomendaron que se vigilara estrechamente la aparición de neuropatía periférica; sobre la base de los datos del modelo, cuando se presentó neuropatía periférica, en la mayoría de los pacientes fue reversible en un plazo de tres meses. Al grupo de elaboración de las directrices le preocupó que los dos estudios llegaron a conclusiones diferentes con respecto a la reversibilidad de la neuropatía periférica: mientras que en un estudio se determinó que era reversible en gran medida, las conclusiones del otro estudio fueron diferentes.

El grupo de expertos consideró detenidamente los efectos deseables e indeseables y el balance entre ellos, a la vez que señaló la certeza muy baja de la evidencia, pero reconoció las medidas tendientes a emparejar a los pacientes de los grupos de intervención y de comparación (mediante un emparejamiento exacto y según la puntuación de propensión). En general, el grupo de elaboración de las directrices estuvo de acuerdo en que el esquema BPaL mostró tasas altas de éxito del tratamiento cuando se utilizó en pacientes con TB-XDR en Sudáfrica, y señaló los otros resultados positivos del tratamiento derivados del uso del esquema en comparación con los pacientes que recibieron esquemas alargados con bedaquilina y linezolid. Sin embargo, persistieron importantes motivos de preocupación sobre la probabilidad de eventos adversos y su gravedad, las posibles señales de toxicidad reproductiva en los datos preclínicos, las limitaciones en el diseño del estudio y la certeza muy baja de la evidencia en general. Al grupo de elaboración de las directrices le preocupó que el

estudio Nix-TB fuera un estudio de una sola rama sin un grupo de comparación, que comprendió a 109 participantes reclutados del entorno de un solo país (Sudáfrica), entre los cuales había un grupo de pacientes con cultivo de esputo negativo al inicio y muchos pacientes que habían recibido un tratamiento de segunda línea de duración variable antes de incorporarse al esquema BPaL. El grupo de elaboración de las directrices convino en que esto limita la posibilidad de generalizar las conclusiones del estudio a todas las poblaciones y a todas las regiones.

Al grupo de elaboración de las directrices le preocupó la cuestión de los eventos adversos graves, en particular los relativos al linezolid, así como las posibles señales de toxicidad del pretomanid en relación con la infertilidad masculina observada en los modelos con animales (múridos y simios). Destacaron las dificultades que conlleva vigilar la infertilidad en un entorno programático. Por recomendación de la FDA de Estados Unidos, la Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis llevará a cabo más estudios de esperma humano; sin embargo, los resultados no estaban disponibles para que el grupo de elaboración de las directrices los analizara en el momento de la reunión. El grupo de expertos determinó que la infertilidad es un problema grave porque afecta tanto a los pacientes como a sus familias. También reconoció que, en el momento en que se inició el estudio Nix-TB, las opciones de tratamiento para los pacientes con TB MDR y resistencia adicional a las fluoroquinolonas en Sudáfrica eran limitadas, con una elevada tasa de letalidad asociada, lo que significaba que, en ese momento, los pacientes podían haber asignado a la posible infertilidad masculina un valor diferente que en la actualidad. Por consiguiente, se consideró que el juicio sobre el balance entre los efectos deseables y los indeseables no favorecía ni a la intervención ni a la comparación.

El grupo de elaboración de las directrices no contó con evidencia para analizar cómo valorarían los resultados los pacientes. Aunque no se encontró evidencia derivada de investigaciones, el grupo de elaboración de las directrices consideró que posiblemente habría una incertidumbre o variabilidad importante con respecto a cómo las personas valorarían los principales resultados. Se señaló la fertilidad como uno de los resultados sobre los que hay menos información en la actualidad. El grupo de elaboración de las directrices pensó que esta cuestión aumentaría la complejidad del juicio sobre cómo valorarían los resultados las personas. Se debatió el hecho de que hay otros resultados en materia de toxicidad que pueden variar (por ejemplo, otros eventos adversos, entre ellos la neuropatía periférica), y que tal vez las personas valoren estos resultados de manera diferente. El grupo de elaboración de las directrices consideró la evidencia indirecta en forma de un estudio cualitativo aparte realizado en 16 pacientes con TB farmacorresistente de países con carga alta de enfermedad, que sirvió para fundamentar los juicios sobre la pregunta PICO 2, descrita en la [sección 2](#). El objetivo del estudio era determinar el esquema de tratamiento para la TB farmacorresistente más aceptable desde la perspectiva del paciente. Sobre la base de los resultados de dicho estudio, el esquema de tratamiento preferido para la TB-RR/MDR desde la perspectiva de los pacientes entrevistados era un esquema corto, sin fármacos inyectables, con pocos o ningún efecto secundario en la salud física o mental y con un número reducido de pastillas.

En el estudio sobre la costo-efectividad se determinó que el uso del esquema BPaL para el tratamiento de la TB-XDR probablemente sea costo-efectivo al precio propuesto (de USD 364 por ciclo de tratamiento para el pretomanid), en los entornos en los que se investigó. En el estudio se observó que el ahorro en materia de costos depende del costo de la atención y de la magnitud de la carga de la TB-XDR, y sería de alrededor de USD 4490 (sin incluir los costos del tratamiento antirretroviral) en Sudáfrica, de USD 4060 dólares en Georgia y de USD 3860 en Filipinas. En los entornos con una alta prevalencia de TB e infección por el VIH concomitantes, como en Sudáfrica, los costos futuros conexos, como los del programa contra la infección por el VIH (los costos del tratamiento antirretroviral), reducen la magnitud del ahorro previsto a USD 1400 dólares por paciente. En general, el grupo de elaboración de las directrices observó un aumento de los beneficios acumulativos cuando se introduce el esquema BPaL en una población más numerosa (que incluye a pacientes

con fracaso del tratamiento de la TB-RR/MDR y personas intolerantes al mismo), tanto en términos de las muertes y los AVAD evitados como de los costos acumulativos. Los investigadores del estudio llegaron a la conclusión de que la repercusión del esquema BPaL sobre los costos y los AVAD evitados dependerá del desempeño general del PNT (por ejemplo, al considerar las tasas de pérdida de contacto durante el seguimiento o de mortalidad). El grupo de elaboración de las directrices señaló que en el análisis de la costo efectividad no se incluyeron los costos de los alimentos y que habría que tenerlos en cuenta cuando se implemente el esquema BPaL. Durante el estudio Nix-TB, todos los medicamentos del estudio se administraron con alimentos (lo que se atribuyó a la administración de bedaquilina, que ahora también será un medicamento fundamental de los esquemas alargados de tratamiento para la TB-RR/MDR). El grupo de elaboración de las directrices mencionó que el análisis de la costo-efectividad no era específico para el resto de la evidencia presentada; más importante aún, los efectos indeseables no se consideraron según los juicios del grupo de elaboración de las directrices. Esto hizo que los análisis de costo-efectividad fueran informativos, pero no se basaran directamente en la evidencia que el GDG estaba evaluando.

Si bien no se encontró evidencia derivada de investigaciones sobre la equidad, el grupo de elaboración de las directrices consideró que el esquema BPaL probablemente contribuiría a aumentar la equidad en materia de salud, si hubiera la opción de un esquema acortado disponible para todos los pacientes a nivel mundial. El Servicio Farmacéutico Mundial señaló un precio para el pretomanid y declaró que pondrá el esquema BPaL a disposición de los PNT, según la recomendación del grupo de expertos. Los niños y las embarazadas no cumplían con los requisitos para ser incluidos en el estudio Nix-TB, por lo cual no serán un grupo de población que pueda recibir tratamiento con el esquema BPaL por el momento.

La aceptabilidad del esquema BPaL fue mayor que la de los esquemas alargados para la TB MDR en seis de las siete categorías de aceptabilidad evaluadas (que iban desde la facilidad para el paciente hasta el seguimiento de la seguridad del tratamiento), con la excepción del seguimiento de la seguridad del tratamiento, en que la diferencia fue insignificante. Los principales factores de la aceptabilidad del esquema BPaL fueron su menor duración, que no contuviera fármacos inyectables, el menor número de pastillas, las preferencias previstas de los pacientes y la menor carga económica para ellos, el mayor éxito previsto del tratamiento, los menores costos para el sistema de salud, el que hubiera mínimos requisitos adicionales de procedimientos diagnósticos y una menor carga prevista por paciente para los laboratorios de TB en lo que respecta al seguimiento bacteriológico del tratamiento. El grupo de elaboración de las directrices consideró que la intervención probablemente era aceptable para los principales interesados directos. Hubo algunas preocupaciones persistentes sobre la aceptabilidad de la intervención, dada la posible toxicidad reproductiva (que no se comentó expresamente con los participantes del estudio porque los investigadores no sabían de ella en ese momento) y el esquema de comparación que se utilizó en el estudio (que no fue el mismo que el evaluado por el grupo de elaboración de las directrices). Por lo tanto, el grupo de elaboración de las directrices consideró que el estudio de aceptabilidad fue informativo, pero que no se basó directamente en la evidencia evaluada.

En consonancia con la gran aceptabilidad del esquema BPaL en general, la probabilidad de que se aplique el esquema BPaL como la norma de atención para el tratamiento de los pacientes con TB-XDR en quienes fracasó el tratamiento para la TB-MDR, o los pacientes con TB-MDR que son intolerantes al tratamiento, obtuvo una puntuación del 88%; solo el 1% de los 166 participantes calificó la aplicación como "improbable" y el 11% expresó una opinión neutral. La probabilidad de que se aplique el esquema BPaL como la norma de atención para los pacientes con TB-MDR con resistencia a las fluoroquinolonas fue similar, con una puntuación del 84%, independientemente de la resistencia adicional a los fármacos inyectables de segunda línea. Esto indicó que los entrevistados consideraron en general que sería viable implementar el esquema.

El grupo de elaboración de las directrices señaló que harán falta más estudios de investigación en el futuro, lo que podría permitir un grupo de comparación más equiparable, con menos posibilidades de confusión residual y más certeza de la evidencia en general. El grupo de elaboración de las directrices también subrayó que será necesario que la OMS examine, modifique o actualice la presente orientación conforme se cuente con más datos sustantivos sobre la eficacia y la seguridad del esquema BPaL. Así pues, a medida que se amplíe la base de evidencia sobre el uso del BPaL, se insta a los investigadores y a los PNT a que pongan esos datos a disposición, con objeto de formular políticas internacionales.

**Datos sin publicar:** Después de la reunión del grupo de elaboración de las directrices, la Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis envió a la OMS un informe adicional (sin publicar y confidencial al momento de la publicación de las actuales directrices) que contenía una comparación entre los datos del estudio Nix-TB y los de una cohorte de pacientes con TB-XDR tratada en uno de los centros del estudio. El grupo de comparación en esos análisis comprendió 102 pacientes con TB-XDR tratados en un entorno programático en Sudáfrica entre noviembre del 2013 y abril del 2016. Todos los pacientes del grupo de comparación tenían TB-XDR confirmada por pruebas de laboratorio, con cepas del bacilo tuberculoso resistentes a la rifampicina, la isoniacida, la ofloxacina y la amikacina. Alrededor de la mitad de los pacientes del grupo de comparación (51,0%) tenían infección por el VIH. Un analista de datos contratado por la Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis llevó a cabo los análisis comparativos, con una metodología diferente de la empleada para los análisis que fundamentaron la recomendación de la OMS sobre el uso del esquema BPaL presentada en estas directrices, y no se proporcionaron datos de pacientes individuales. Por lo tanto, los análisis comparativos no pueden compararse a su vez directamente con los que se presentan en el **anexo 3**. Si bien el grupo de elaboración de las directrices no pudo examinar el informe durante la reunión de noviembre del 2019 (dado que no se puso a disposición hasta después de la reunión), el grupo directivo para la elaboración de directrices de la OMS y el grupo de elaboración de las directrices sí lo examinaron antes de finalizar el documento con las directrices. La comparación que se hace en dicho informe confirma las tasas positivas de éxito del tratamiento que se han observado con el uso del esquema BPaL. En esos análisis, la tasa de éxito del tratamiento en los pacientes que recibieron BPaL fue del 89,9% (98/109) en comparación con el 66,7% (56/84) para los pacientes que recibieron otro esquema para la TB-XDR que también contenía bedaquilina y linezolid, lo que arrojó un cociente de riesgos ajustado de 1,31 (IC del 95%: 1,11-1,55, P=0,0012). Los datos detallados que respaldaron esta comparación, junto con los resultados de la investigación operativa en otros entornos, pueden ser útiles para fundamentar las recomendaciones de políticas sobre el uso del esquema BPaL en el futuro.

## 4.4 Consideraciones relativas a ciertos grupos poblacionales

**Pacientes pediátricos.** En el estudio Nix-TB se excluyó a los niños (de 0 a 13 años), por lo cual no se pudo realizar un análisis específico para este grupo de pacientes. Se recomienda que los niños con TB-RR/MDR pulmonar con resistencia adicional a las fluoroquinolonas reciban la misma consideración en cuanto a los esquemas alargados que los adultos, para que incluyan medicamentos con un perfil de seguridad mejor definido. En la actualidad, solo se recomienda la bedaquilina para los niños a partir de los 6 años de edad.<sup>51</sup> Sería útil contar con más datos sobre el uso de la bedaquilina en los niños que reúnan las condiciones necesarias, lo que podría ser una característica de las investigaciones futuras cuidadosamente planificadas y supervisadas.

---

<sup>51</sup> Con base en los resultados de un ensayo comparativo aleatorizado realizado por el fabricante, la FDA de Estados Unidos ha ampliado la autorización para el uso de la bedaquilina en los niños de 5 años en adelante. Sin embargo, la OMS todavía no ha evaluado estos datos.

**Personas con infección por el VIH.** La mitad de los participantes del estudio Nix-TB fueron personas con infección por el VIH; sin embargo, debido al tamaño reducido de la muestra, fue imposible realizar cualquier análisis estratificado ajustado para ellas. Las personas con infección por el VIH podían incorporarse en el estudio Nix-TB si tenían una cifra de linfocitos CD4 de más de 50 células/ $\mu$ l y si estaban usando los medicamentos antirretrovirales permitidos.<sup>52</sup> Es importante señalar las interacciones farmacológicas cuando se administran medicamentos contra la TB y el VIH simultáneamente, incluidas las interacciones demostradas entre la bedaquilina y el efavirenz (véase además la referencia 36). El efavirenz también reduce considerablemente la exposición al pretomanid, por lo que se debe emplear un antirretroviral distinto si se va a administrar pretomanid o el esquema BPaL (94). Los esquemas que contienen zidovudina deben utilizarse con especial precaución, porque tanto la zidovudina como el linezolid pueden causar efectos tóxicos en los nervios periféricos y se sabe que tienen toxicidad cruzada que se manifiesta como mielosupresión.

**Mujeres durante el embarazo o la lactancia.** En el estudio Nix-TB se excluyó a las mujeres que estuvieran embarazadas o amamantando, por lo cual no se pudo realizar un análisis específico para este grupo de pacientes. En el caso de las mujeres durante el embarazo y la lactancia debería individualizarse un esquema alargado, a fin de incluir medicamentos con un perfil de seguridad mejor definido. En ese caso, deben documentarse los resultados del tratamiento y del embarazo (incluidas las características del lactante), así como la vigilancia posparto en busca de posibles anomalías congénitas, para fundamentar las recomendaciones futuras sobre el tratamiento de la TB-MDR durante el embarazo. Se ha demostrado que el uso de bedaquilina en el embarazo se relaciona con un peso al nacer más bajo en comparación con los neonatos cuyas madres no tomaron bedaquilina; sin embargo, esto no pareció tener relevancia clínica cuando se hizo un seguimiento de los lactantes a lo largo del tiempo (véase la [sección 3.2](#)). No se recomienda la lactancia materna a las mujeres que toman el esquema BPaL (94).

**Tuberculosis extrapulmonar.** En el estudio Nix-TB se excluyó a los pacientes con TB extrapulmonar, por lo cual no se pudo realizar un análisis específico para este grupo de pacientes. Las recomendaciones de la OMS sobre los esquemas para la TB-MDR se aplican también a los pacientes con enfermedad extrapulmonar, incluidos los que padecen meningitis tuberculosa. Hay pocos datos sobre la penetración de la bedaquilina o el pretomanid en el SNC.

**Pacientes con opciones de tratamiento muy limitadas.** En algunos casos, los pacientes presentarán perfiles de farmacoresistencia extensa que pueden hacer difícil o imposible la integración de un esquema basado en las recomendaciones existentes de la OMS. En tales situaciones, la vida del paciente puede estar en peligro. Por lo tanto, en determinados pacientes para los cuales no sea posible diseñar un esquema efectivo basado en las recomendaciones actuales de la OMS,<sup>53</sup> el esquema BPaL puede considerarse como un último recurso según las normas éticas vigentes. En esos pacientes, el uso del esquema BPaL debe ir acompañado del consentimiento informado del paciente, de un asesoramiento adecuado sobre los posibles beneficios y daños y del seguimiento y el tratamiento activos de los eventos adversos. También se debe informar a los pacientes que se han observado toxicidades reproductivas en los estudios con animales, y que los posibles efectos en la fertilidad masculina humana no se han evaluado adecuadamente hasta el momento.

---

<sup>52</sup> Los tratamientos antirretrovirales permitidos eran: 1) nevirapina en combinación con cualquier inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa (INTR); 2) lopinavir/ritonavir en combinación con cualquier INTR; 3) tenofovir/lamivudina/abacavir (si la función renal era normal); 4) tratamiento con tres INTR, consistente en zidovudina, lamivudina y abacavir (aunque se tenía en cuenta el mayor riesgo de toxicidad para los nervios periféricos con la zidovudina y el linezolid); y 5) raltegravir en combinación con varios INTR.

<sup>53</sup> Por lo general, este grupo de pacientes incluiría a los que presentan un perfil de farmacoresistencia muy extenso y que tienen opciones de tratamiento muy limitadas como parte de un esquema alargado.

## 4.5 Consideraciones relativas a la implementación

Dada la poca evidencia sobre el uso del esquema BPaL y las preocupaciones mencionadas anteriormente, los miembros del grupo de elaboración de las directrices sugirieron que este esquema se emplee solo en el contexto de la investigación operativa. El grupo de elaboración de las directrices puntualizó que, a pesar de las prometedoras tasas de éxito del tratamiento observadas en el estudio Nix-TB, no puede considerarse el uso programático del esquema en todo el mundo hasta que se haya generado más evidencia sobre su eficacia y seguridad. El grupo subrayó la necesidad de que la investigación adopte la forma tanto de ensayos comparativos aleatorizados como de estudios observacionales. Dada la condicionalidad de esta recomendación en el contexto de las investigaciones posteriores, hay ciertas normas y principios que son requisitos indispensables para la implementación del esquema BPaL. Además, el grupo de elaboración de las directrices destacó que, en todo estudio de investigación operativa que entrañe el uso del esquema BPaL, deben aplicarse los principios de las buenas prácticas clínicas.

**Selección de los pacientes.** En general, a fin de reproducir las tasas de éxito del tratamiento observadas en el estudio Nix-TB, debe hacerse todo lo posible para seleccionar cuidadosamente a los pacientes que cumplan con los requisitos. Una vez que esos pacientes estén bajo tratamiento, también es importante proporcionarles un apoyo efectivo, para promover la adhesión al tratamiento, y vigilar estrechamente los posibles eventos adversos, la respuesta al tratamiento y la aparición de resistencia a los medicamentos. Como se indica más adelante, se debe hacer todo lo posible por garantizar la inclusión apropiada de los pacientes; obtener el consentimiento informado firmado por los pacientes; administrar el tratamiento en condiciones de observación estricta; y garantizar la farmacovigilancia activa y la atención adecuada de las reacciones adversas a los medicamentos, así como la prevención de las complicaciones derivadas de las interacciones farmacológicas.

*Asegurar la inclusión apropiada de los pacientes:* No se recomienda usar el esquema BPaL en las mujeres durante el embarazo o la lactancia ni en los niños, y en el estudio Nix-TB se enumeran otros criterios de inclusión y exclusión. Aunque las PSF son un componente importante de la selección de pacientes para el esquema BPaL (como se describe a continuación), otra consideración fundamental para su administración son los antecedentes de tratamiento contra la TB. Los pacientes reúnen los requisitos para el esquema BPaL si no han recibido antes bedaquilina ni linezolid durante dos semanas o más; este fue un criterio de elegibilidad del estudio Nix-TB. Dado que la recomendación actual de la OMS relativa a los esquemas alargados de tratamiento de la TB-RR/MDR comprende la bedaquilina y el linezolid como medicamentos prioritarios en el Grupo A, algunos pacientes que han comenzado previamente el tratamiento con un esquema alargado para la TB-RR/MDR pueden, de hecho, no reunir los criterios para recibir el esquema BPaL si más adelante presentan resistencia adquirida a las fluoroquinolonas. Esto reafirma las declaraciones anteriores de la OMS sobre la necesidad de seleccionar cuidadosamente a los pacientes que reúnen los requisitos para los esquemas alargados o acortados de tratamiento para la TB-RR/MDR y, una vez que los pacientes estén siguiendo un determinado esquema, de asegurar el apoyo al paciente y una estrecha observación y seguimiento, incluido el seguimiento del posible fracaso del tratamiento y la recaída, así como de la aparición de resistencia adquirida a los medicamentos, con la realización de PSF cuando esté indicado. Si durante el tratamiento se sospecha que hay resistencia y no se cuenta con las PSF, las cepas deben conservarse y remitirse a un laboratorio de referencia supranacional para la TB de la OMS, a fin de que se realicen más pruebas. Cada protocolo de investigación operativa sobre el uso del esquema BPaL en un entorno determinado deberá contener los criterios detallados de inclusión y exclusión.

*Obtener el consentimiento informado firmado por los pacientes.* Debe obtenerse el consentimiento después de dar explicaciones detalladas sobre la naturaleza novedosa del esquema y del pretomanid, incluidos los riesgos y beneficios del esquema. Los miembros del grupo de elaboración de las



directrices consideraron que el consentimiento informado no debe ser demasiado engorroso para los pacientes; los formularios de consentimiento deben adaptarse, contextualizarse, sintetizarse y proporcionarse en el idioma o idiomas locales, para que sean fáciles de entender por los pacientes, y debe informarse plenamente a los pacientes sobre el esquema, dado que también contiene un compuesto nuevo, el pretomanid. Los siguientes son elementos del proceso de consentimiento informado:

- se debe proporcionar a los pacientes suficiente información sobre los posibles eventos adversos, entre ellos la disminución en las cifras de células sanguíneas (por ejemplo, anemia, trombocitopenia y neutropenia), la hepatotoxicidad y la neuropatía periférica y óptica;
- se debe advertir a los pacientes que se han observado toxicidades reproductivas en los estudios con animales, y que hasta el momento no se han evaluado adecuadamente los posibles efectos sobre la fertilidad masculina en los humanos; y
- se debe informar a los pacientes que el pretomanid se excreta en la leche materna y que no se ha evaluado adecuadamente su seguridad en los lactantes y los niños (94).

La ficha técnica del pretomanid contiene una guía para la administración; esta guía puede utilizarse cuando se informa a los pacientes sobre el esquema BPaL como parte de un estudio de investigación.

Administrar el tratamiento en condiciones de observación estricta. El objetivo es permitir la efectividad y la seguridad óptimas de los fármacos y vigilar si aparece resistencia adquirida a los mismos. Dado que se trata de un esquema acortado (es decir, que contiene un compuesto nuevo, el pretomanid) y que se administra en un contexto de investigación, puede ser especialmente importante vigilar la evolución clínica después de completar el tratamiento, para asegurarse de que haya una curación sin recaídas. Otras características del diseño del estudio Nix-TB tienen implicaciones para su aplicación en condiciones de investigación operativa. En el estudio Nix-TB, todos los medicamentos se administraron con alimentos de principio a fin, y la administración de los medicamentos del estudio se supervisó según las prácticas locales de cada centro, como una forma de apoyo al paciente. Evitar la interrupción del tratamiento aumenta sus probabilidades de éxito. Las medidas para apoyar la adhesión de los pacientes al tratamiento (por ejemplo, al facilitar que los pacientes acudan a los centros de atención de salud o las visitas domiciliarias del personal de atención de la salud, o al utilizar tecnologías digitales para la comunicación diaria) pueden ser importantes para la retención de los pacientes, aunque el esquema sea comparativamente breve (29). Las recomendaciones de la OMS sobre la atención y el apoyo a los pacientes con TB RR/MDR se comentan en la [sección 8](#).

*Farmacovigilancia activa y atención adecuada de las reacciones adversas a los medicamentos, así como prevención de las complicaciones derivadas de las interacciones farmacológicas.* El PNT debe vigilar activamente la seguridad de los medicamentos a fin de garantizar la atención adecuada de los pacientes, notificar cualquier reacción adversa a los medicamentos a la autoridad responsable de la seguridad de los medicamentos en el país y fundamentar las políticas a nivel nacional y mundial.

La implementación del esquema BPaL en el contexto de la investigación operativa implica que:

- se ha elaborado un protocolo de estudio por parte de investigadores debidamente capacitados y experimentados, y que dicho protocolo de investigación se ha presentado ante un consejo nacional de revisión ética u otro comité de aprobación ética;
- se han aplicado criterios de inclusión y exclusión preestablecidos (que tengan en cuenta los criterios utilizados en el estudio Nix-TB);<sup>54</sup>

---

<sup>54</sup> El protocolo del estudio Nix-TB puede consultarse [en inglés] en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799>.

- se cuenta con un programa apropiado de seguimiento de la seguridad y de notificación (lo cual comprende la farmacovigilancia activa), supervisado generalmente por una junta de vigilancia de la seguridad de los datos o un comité independiente de gobernanza de la investigación similar;
- se ha establecido un calendario predefinido de seguimiento clínico y microbiológico, que incluya de preferencia el seguimiento del paciente después de completar el tratamiento;
- se ha obtenido el consentimiento informado de cada paciente;
- se proporciona apoyo al paciente; y
- se llevan registros y se presentan informes estandarizados, incluso para los eventos adversos.

Se recomienda que un grupo independiente de expertos en atención clínica y salud pública (por ejemplo, el grupo consultivo nacional sobre la TB-MDR) examine los protocolos de tratamiento y atención.

**Las pruebas de sensibilidad a los fármacos (PSF)** son una consideración importante para la implementación, y será necesario mejorarlas en muchos países, dado que es previsible un aumento en el uso de la bedaquilina y el linezolid (incluso en los esquemas alargados para la TB-RR/MDR), al igual que de medicamentos nuevos, como el pretomanid, en los esquemas de tratamiento de la TB-MDR. Las PSF al inicio confirmarán que los pacientes reúnen los criterios para el esquema BPAL; por lo tanto, establecer y fortalecer los servicios de PSF será un aspecto vital para la implementación.

En los pacientes con TB-RR/MDR confirmada por métodos bacteriológicos,<sup>55</sup> puede utilizarse el ensayo MTBDRs/ como prueba inicial para detectar la resistencia a las fluoroquinolonas, de preferencia al cultivo y a las pruebas fenotípicas de sensibilidad (recomendación condicional; certeza baja a moderada en la evidencia relativa a la baciloscopia directa del esputo [33]). En los entornos en que no se cuenta todavía con la capacidad de laboratorio para la prueba de sensibilidad a las fluoroquinolonas, o en los que no se puede acceder a ella, será difícil llevar a cabo investigaciones operativas sobre el esquema BPAL. Si se cuenta con pruebas de sensibilidad a la bedaquilina o al linezolid, es muy conveniente realizarlas también al inicio o cuando no haya conversión de los cultivos durante el tratamiento; no obstante, dichas pruebas no son necesariamente un requisito indispensable para iniciar el tratamiento. Todavía no hay pruebas de sensibilidad al pretomanid.

En la actualidad, la capacidad mundial en materia de pruebas de sensibilidad a la bedaquilina y el linezolid es limitada; a medida que estos medicamentos y esquemas se utilicen más ampliamente, debería reforzarse la capacidad de los laboratorios en esta área. Los laboratorios nacionales y de referencia deberán contar con los reactivos para llevar a cabo las pruebas de sensibilidad, y necesitarán datos sobre la distribución de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de todas las estirpes celulares de *M. tuberculosis* que circulan en el mundo. Si se detecta resistencia a alguno de los medicamentos que integran el esquema BPAL, debe iniciarse el tratamiento con un esquema alargado para la TB-MDR. La red de laboratorios de referencia supranacionales para la TB brinda apoyo a los laboratorios de referencia nacionales para la TB en la realización de PSF de calidad garantizada. En una consulta técnica de la OMS, realizada en el 2017, se establecieron las concentraciones críticas de las fluoroquinolonas, la bedaquilina, el delamanid, la clofazimina y el linezolid para las pruebas de sensibilidad (58). En la actualidad, se están buscando métodos para analizar la sensibilidad al pretomanid.

---

<sup>55</sup> La TB-RR/MDR suele confirmarse mediante pruebas moleculares rápidas que detectan la resistencia a la rifampicina y la presencia de *M. tuberculosis*. Las recomendaciones actuales de la OMS establecen que se debe utilizar la prueba Xpert® MTB/RIF en lugar de la microscopía convencional, el cultivo y la PSF como prueba diagnóstica inicial en los adultos con presunta TB-MDR o TB asociada con infección por el VIH (recomendación firme, evidencia de alta calidad). Se debe utilizar la prueba Xpert® MTB/RIF en lugar de la microscopía convencional, el cultivo y la PSF como prueba diagnóstica inicial en los niños con presunta TB-MDR o TB asociada con infección por el VIH (recomendación firme, evidencia de muy baja calidad). (24). Una comunicación rápida reciente de la OMS respaldó la gran precisión diagnóstica y los mejores resultados para los pacientes de las pruebas diagnósticas moleculares rápidas, como Xpert® MTB/RIF, Xpert® MTB/RIF Ultra y TrueNat® (31).

**Dosificación del linezolid.** La dosis de linezolid empleada en el estudio Nix-TB fue de 1200 mg por día. Inicialmente, todos los participantes del estudio recibieron 600 mg de linezolid dos veces al día, porque esa era la dosis aprobada para tratar las infecciones bacterianas durante hasta 28 días cuando comenzó el estudio. Sin embargo, en mayo del 2018, el protocolo se cambió a una dosis de 1200 mg una vez al día. De conformidad con el protocolo, se permitió reducir la dosis a 600 mg diarios e incluso a 300 mg diarios, o suspender temporalmente el linezolid, hasta por 35 días consecutivos si se presentaba una reacción adversa conocida al linezolid (a saber, mielosupresión, neuropatía periférica o neuropatía óptica). Si los efectos tóxicos hacían imposible continuar el tratamiento con linezolid, los pacientes podían seguir tomando bedaquilina y pretomanid, siempre que hubieran recibido la dosis de 1200 mg diarios durante las primeras cuatro semanas consecutivas como mínimo, tuvieran una baciloscopia de esputo negativa y estuvieran respondiendo al tratamiento sobre la base de la vigilancia y el seguimiento clínicos. Durante el estudio Nix TB no se repusieron las dosis de linezolid omitidas y no se permitió modificar la dosis de bedaquilina ni la de pretomanid. En total, 18 pacientes (17,3%) del estudio Nix TB finalizaron un ciclo completo de linezolid con la dosis de 1200 mg, 38 (36,5%) lo finalizaron con la dosis de 600 mg, 16 (15,4%) lo finalizaron con la dosis de 300 mg y 32 (30,7%) suspendieron el linezolid antes de tiempo debido a algún evento adverso. La experiencia del estudio Nix-TB mostró que puede ser necesario modificar la dosis de linezolid durante el tratamiento a consecuencia de los eventos adversos, lo que subraya la importancia de una vigilancia y seguimiento estrechos de los pacientes, lo mismo que de la farmacovigilancia activa. Se están llevando a cabo estudios adicionales, como el estudio ZeNix (de la Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis), para evaluar la dosis y la duración óptimas del linezolid para el tratamiento de la TB farmacorresistente; sin embargo, los resultados de esos estudios todavía no están disponibles para su revisión.

Hasta la fecha, el esquema BPaL se ha estudiado como un ciclo de tratamiento estandarizado. Modificar el esquema mediante la suspensión temprana, o la sustitución de cualquiera de los medicamentos que lo integran, puede dar lugar a resultados desfavorables del tratamiento. En la ficha técnica del pretomanid se recomienda que, si se interrumpe la administración de este o de la bedaquilina, se debe suspender todo el esquema BPaL. Si se suspende permanentemente el linezolid durante las primeras cuatro semanas consecutivas de tratamiento, también se deben suspender la bedaquilina y el pretomanid. Si se interrumpe la administración del linezolid después de las primeras cuatro semanas de tratamiento consecutivo, deben seguirse administrando la bedaquilina y el pretomanid, de conformidad con el protocolo del estudio Nix-TB. En el estudio Nix-TB, era necesario que los pacientes completaran seis meses del esquema (es decir, 26 semanas con las dosis prescritas) dentro de un plazo de ocho meses; en el caso de aquellos en los que se alargó el tratamiento, era necesario que completaran nueve meses de tratamiento (es decir, 39 semanas con las dosis prescritas) dentro un plazo de doce meses. En los pacientes que seguían teniendo cultivos positivos, o volvieron a tener cultivos positivos entre los cuatro y seis meses del tratamiento después de haber tenido cultivos negativos, y cuyo estado clínico indicaba que aún tenían TB activa, se prolongó el tratamiento hasta un total de nueve meses.

## 4.6 Seguimiento y evaluación

Deben realizarse pruebas al inicio a los pacientes que reciben el esquema BPaL (o cualquier otro esquema acordado para el tratamiento de la TB-RR/MDR), y después hacer un seguimiento a lo largo del tratamiento, con un calendario para las pruebas clínicas y de laboratorio pertinentes. Según la ficha técnica del pretomanid, las evaluaciones iniciales, antes de comenzar el esquema BPaL, deben comprender la investigación de los síntomas y signos de enfermedad hepática (por ejemplo fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, coluria, dolor hepático a la palpación y hepatomegalia) y la realización de pruebas de laboratorio como alanina-transaminasa (ALT), aspartato-transaminasa

(AST), fosfatasa alcalina y bilirrubina, recuento sanguíneo completo y niveles de potasio, calcio y magnesio séricos (que deben corregirse si son anormales). El médico tratante también debe obtener un electrocardiograma antes de comenzar el tratamiento. El programa de seguimiento al inicio del estudio Nix-TB fue mucho más exhaustivo; incluyó una evaluación clínica inicial completa, luego un programa de seguimiento semanal del paciente hasta la semana 20 y, en lo sucesivo, un seguimiento cada cuatro a seis semanas, que dependía en parte de si el paciente había recibido tratamiento durante seis meses o nueve meses en total.

Dado que el esquema BPaL es nuevo y se está administrando en condiciones de investigación operativa, también es importante hacer un seguimiento de los pacientes después de completar el tratamiento, por la posibilidad de recaída. En el estudio Nix-TB, el seguimiento después de finalizar el tratamiento se realizó cada mes durante tres meses y trimestralmente en lo sucesivo. El seguimiento después de finalizar el tratamiento abarcó un total de 24 meses; sin embargo, en el momento del análisis de los datos, alrededor de la mitad de los pacientes habían sido objeto de seguimiento durante ese lapso. El análisis de los datos del estudio Nix-TB indicó fracaso del tratamiento o recaída en tres pacientes (el 2,8% del total), al considerar el período de seguimiento posterior a la finalización del tratamiento.

Deben elaborarse programas detallados para la evaluación inicial y el seguimiento, que incluyan el periodo posterior a la finalización del tratamiento, para cualquier protocolo de investigación operativa del esquema BPaL, con medidas normalizadas para el registro de los eventos adversos. En el manual operativo sobre la TB que acompaña a las presentes directrices se sugiere un calendario de seguimiento. Es necesario aplicar el marco de la OMS para la farmacovigilancia activa de los medicamentos contra la TB en los pacientes que siguen cualquier esquema para la TB multirresistente, a fin de garantizar la adopción de las medidas apropiadas y un nivel aceptable de vigilancia y respuesta rápida a los acontecimientos adversos, junto con el seguimiento de los resultados del tratamiento para detectar cuanto antes su posible fracaso. La nueva evidencia que se genere con respecto a los eventos adversos será importante para construir una base de evidencia sobre la seguridad del esquema BPaL en diversos entornos.

También será importante hacer un seguimiento de los cambios en la dosificación y la duración del linezolid en particular (cuando sean necesarios), para fundamentar la base de evidencia futura sobre el uso más amplio del esquema BPaL y la tolerabilidad del linezolid como parte de este esquema.

# Sección 5. Seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento de la tuberculosis multirresistente mediante el cultivo

## 5.1 Recomendación

No.	Recomendación
5.1	En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB RR/MDR) 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 ( <i>recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones de la precisión de la prueba</i> ). Es aconsejable que el cultivo de esputo se repita mensualmente.

## 5.2 Justificación y evidencia

La recomendación de esta sección aborda la siguiente pregunta PICO:

**Pregunta PICO 11** (TB RR/MDR, 2018). *En los pacientes con TB RR/MDR 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 el método preferido (7, 95, 96). Se espera que los resultados de la revisión y el análisis de la evidencia realizados para esta pregunta influyan en la validez sostenida, en su forma actual, de la recomendación de la OMS del 2011 (7). 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, todo lo cual 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, de un resultado positivo a un resultado negativo, se utiliza mucho para evaluar la respuesta al tratamiento, tanto en la TB farmacosenible como en la farmacorresistente. El cultivo es una prueba más sensible para la confirmación bacteriológica de la TB, en comparación con la baciloscopia directa de esputo y de otras muestras biológicas. 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, la realización del cultivo requiere una organización logística considerable y un laboratorio bien equipado, para limitar la contaminación cruzada, lograr una proliferación bacteriana adecuada y cumplir con otras normas de calidad. Aparte de las necesidades de recursos, los resultados de los cultivos se obtienen tras un retraso 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 las técnicas moleculares pueden proporcionar actualmente un diagnóstico rápido y confiable, 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 agregado del cultivo respecto a la baciloscopia de esputo sola, así como la frecuencia óptima de seguimiento, se obtuvo de un subconjunto de datos de pacientes individuales que Sudáfrica notificó a la OMS para la actualización del 2018. Estos datos observacionales de Sudáfrica comprendían a 26 522 pacientes en total. De ellos, se excluyeron 22 760 registros del conjunto de datos por los siguientes motivos: en 11 236, el resultado del tratamiento fue la muerte o la pérdida de contacto durante el seguimiento; en 698, el resultado del tratamiento fue exitoso, pero habían recibido tratamiento durante menos de 17,5 meses; 1357 tenían menos de seis muestras de cultivo registradas; 1632 no contaban con un cultivo inicial registrado; 2502 tenían resultados negativos en el cultivo inicial; en 2920 los resultados de la baciloscopia al inicio eran negativos o faltaban los datos de la baciloscopia inicial; y 2415 no tenían datos suficientes de las baciloscopias para emparejarlos con los datos de los cultivos. Tras esta exclusión quedaron 3762 pacientes con TB-RR/MDR (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 11 (TB-RR/MDR, 2018). Aproximadamente 60% de estos pacientes eran seropositivos para el VIH. El análisis se centró en si es necesario un cultivo mensual, en comparación con una baciloscopia mensual o un cultivo cada dos meses, para que no pase desapercibido el fracaso del tratamiento en los pacientes con TB-RR/MDR. También se comentaron las probabilidades de fracaso del tratamiento en los pacientes que no muestran conversión del cultivo al cabo de seis 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 adquirida adicional a los 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 acertado para la TB-MDR, de nueve a doce meses, como se prevé en la pregunta PICO 11 original (TB-RR/MDR, 2018). Sobre la base de una evaluación de la certeza en la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, la certeza en la evidencia relativa a la precisión de la prueba se calificó de moderada.

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 cultivos una vez al mes, con respecto a una vez cada dos meses, para evaluar la frecuencia mínima de realización de pruebas que se requiere para no retrasar innecesariamente cualquier modificación del tratamiento. El análisis se centró en comparar el desempeño de las dos pruebas en cuanto a predecir el fracaso del tratamiento o la recaída.

Las principales conclusiones del análisis fueron 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 dos 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 por cada 1000 pacientes y reduce los resultados negativos falsos en 13 por cada 1000 pacientes en comparación con la baciloscopia de esputo sola. En cambio, se estima que el cultivo mensual da lugar a 17 resultados negativos verdaderos menos por cada 1000 y 17 resultados positivos falsos más de fracaso del tratamiento por cada 1000, lo que implica que el tratamiento puede prolongarse en el caso de positividad falsa o de negatividad verdadera que se pasa por alto. Se considera que los inconvenientes adicionales para el paciente y el programa son relativamente menores, dado que la obtención de esputo y de 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 en un mínimo de 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 un mes después.

Cuando se utilizó el cultivo, las probabilidades crudas de fracaso del tratamiento aumentaron de manera sostenida con cada mes adicional sin conversión bacteriológica, de 3,6 al final del primer mes a 45 al octavo mes (cuadro 5.1). Sin embargo, no se pudo determinar ningún valor de corte discreto, que pudiera servir como marcador confiable de un esquema de tratamiento 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 está fracasando.

**Cuadro 5.1. Razones de probabilidades brutas (LC del 95%) de fracaso del tratamiento en pacientes con TB-RR/MDR sin conversión del esputo al final de varios meses sucesivos de tratamiento, en comparación con pacientes con conversión, por método de prueba utilizado; metanálisis de datos de pacientes individuales para la pregunta PICO 11 sobre la TB-RR/MDR, 2018 (Sudáfrica,  $n = 3762$ )**

Razones de probabilidades brutas según	Mes							
	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Cultivo</b>	<b>3,6</b>	<b>4,1</b>	<b>5,2</b>	<b>7,4</b>	<b>10,3</b>	<b>16,4</b>	<b>24,7</b>	<b>44,5</b>
	(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)
<b>Baciloscopia</b>	<b>1,9</b>	<b>2,7</b>	<b>3,2</b>	<b>4,2</b>	<b>6,8</b>	<b>10,4</b>	<b>16,5</b>	<b>28,9</b>
	(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 los pacientes o las poblaciones con un perfil marcadamente diferente al de los incluidos en el análisis, como en los entornos de baja prevalencia de infección por el VIH, los pacientes pediátricos, los pacientes con formas extrapulmonares de la enfermedad o aquellos 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 una infección concomitante por el VIH, que tuvieran antecedentes de tratamiento previo o que presentaran resistencia a los 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.

### 5.3 Consideraciones relativas a ciertos grupos poblacionales

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 grupos clave de pacientes.

**Los pacientes menores de 15 años** con TB-RR/MDR comprendieron menos de 2% en el metanálisis de datos de pacientes individuales correspondiente a la pregunta PICO 11 (TB-RR/MDR, 2018). Los niños más pequeños, por lo general, no pueden producir espontáneamente una cantidad de esputo

suficiente para hacer el diagnóstico bacteriológico (muchos niños suelen tener resultados negativos en la baciloscopia de esputo). En estos pacientes, el cultivo puede ser un medio más sensible para detectar bacilos tuberculosos viables, aun cuando en el esputo, o en otras muestras, haya muy pocos microorganismos, 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 del esputo, aunque la repetición mensual de tales pruebas tal vez no sea aceptable.

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

**Las personas seronegativas al VIH** que tienen TB suelen presentar un mayor número de bacilos en el esputo y es más probable la detección en la baciloscopia. 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 menos pacientes tendrán cifras de bacterias por debajo del umbral. Sin embargo, los resultados de varios estudios anteriores sobre conjuntos de datos de múltiples centros en los que la seropositividad al VIH era baja llevaron a la OMS a recomendar, ya en el 2011, el uso conjunto de la baciloscopia y el cultivo, de preferencia cada mes.

**En los pacientes que siguen el esquema acordado para la TB-MDR**, la duración de la fase intensiva y de todo el tratamiento es mucho menor. Reciben siete medicamentos en la fase inicial y, si cumplen todos los criterios de inclusión y no presentan criterios que sean motivo de exclusión, suelen tener un pronóstico más favorable que otros pacientes con TB-MDR. Por ello, los programas pueden considerar que en los pacientes sometidos al esquema acordado para la TB-MDR no son necesarios los cultivos para el seguimiento del tratamiento, o se requieren con menor frecuencia. 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 pongan como objetivo la realización más frecuente de cultivos, sobre todo después de la fase intensiva, para confirmar la curación bacteriológica en los pacientes que completen el tratamiento sin presentar signos de fracaso de este. También se debe investigar todo signo de recaída después de finalizar el tratamiento mediante baciloscopia de esputo, cultivo y pruebas de sensibilidad.

## 5.4 Consideraciones relativas a la implementación

Se necesitan muestras de esputo de buena calidad para 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, así como la seguridad del personal de laboratorio, los pacientes y los visitantes (97). Algunos países enfrentan dificultades para llevar a cabo y garantizar la calidad de los cultivos 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 conformidad con los procedimientos normalizados, con objeto de mantener la viabilidad de los bacilos y que el resultado del cultivo sea válido.

En los entornos programáticos, el médico encargado de tratar a los pacientes con TB-MDR no solo se guía por las pruebas bacteriológicas, sino también por los 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 análisis de sangre y los resultados de las pruebas de diagnóstico por imágenes (por ejemplo, la radiografía de tórax).



Todavía no se ha determinado el posible uso de las pruebas Xpert® MTB/RIF para el seguimiento de la respuesta al tratamiento (98, 99).

La aplicación de cultivos más frecuentes exigiría disponer de los recursos adecuados, tanto para los laboratorios que realizan las pruebas como por parte del paciente, ya que quizá deba destinar más tiempo para acudir a los centros y, en ocasiones, pagar las pruebas. Es necesario tener en cuenta los valores y las preferencias de los pacientes para ofrecer un servicio más aceptable y la prestación de una atención centrada en el paciente. La intensificación del seguimiento no debe hacerse a costa de sobrecargar los servicios de laboratorio o de comprometer la equidad en materia de salud al desplazar recursos desde otros componentes esenciales del programa.

## 5.5 Seguimiento y evaluación

Los resultados de los cultivos y las baciloscopias realizados en los pacientes sometidos a tratamiento para la TB-MDR deben asentarse en el registro del tratamiento de segunda línea para la TB, así como en los respectivos registros de laboratorio (41). A veces, estos registros pueden ser parte de un sistema electrónico de información de laboratorio o de los pacientes, lo que facilita en gran medida 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 para la TB, para determinar si se han realizado todas las pruebas —utilizando tanto el cultivo como la baciloscopia de esputo—, si hay 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 clasificarlo como curado?). Los indicadores del desempeño, como las tasas de contaminación, los tiempos de respuesta y la proporción de cultivos realizados cuyos resultados no están registrados en el sistema de información de los pacientes, ayudan a mejorar la calidad de la atención. 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 TB

## 6.1 Recomendación

No.	Recomendación
6.1	Se recomienda administrar el tratamiento antirretroviral (TAR) a todos los pacientes con infección por el VIH y TB farmacorresistente que necesiten fármacos de segunda línea contra la TB, 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. <i>(Recomendación firme, evidencia de muy baja calidad)</i>

## 6.2 Justificación y evidencia

La recomendación de esta sección aborda una pregunta PICO:

**Pregunta PICO 12 (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?*<sup>56</sup>

Se examinó la evidencia obtenida de diez estudios (100–109) para evaluar los resultados del tratamiento de los pacientes cuando el TAR y los medicamentos de segunda línea contra la TB se emplearon juntos. Ninguno de los datos procedía de ensayos controlados aleatorizados. En total, se contó con los 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.

## 6.3 Resumen de los resultados

Los datos de pacientes individuales combinados de estudios de cohortes longitudinales mostraron un menor riesgo de muerte y una mayor probabilidad de curación y resolución de los signos y síntomas de la TB en los pacientes que recibieron TAR en comparación con los que no lo utilizaron (evidencia de calidad baja). Hay evidencia de calidad muy baja en lo que respecta a otros resultados que se consideraron cruciales o importantes para la toma de decisiones (por ejemplo, los eventos adversos

<sup>56</sup> 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 (recaída); 6. retención de los casos, de modo que se mantenga la adhesión al tratamiento del paciente con TB (abandono o interrupción del tratamiento por falta de adhesión); 7. cobertura o acceso de la población al tratamiento apropiado para 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 de la población o acceso al diagnóstico de la TB 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 TB; 15. costo para el paciente, incluidos los costos médicos directos y otros costos, 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 TB con otros fármacos; y 18. costo para el programa de control de la TB.

graves de los fármacos de segunda línea para la TB-DR, la frecuencia de conversión bacteriológica en la baciloscopia o el cultivo de esputo, las interacciones del TAR con los medicamentos contra la TB y el abandono del tratamiento). Los datos disponibles no permitieron evaluar varios otros resultados de interés, como prevenir la aparición de resistencia adicional a los fármacos, prevenir la transmisión de la TB, mantener la curación sin recaídas, determinar la duración óptima del tratamiento de la TB-MDR, evitar el tratamiento innecesario de la TB-MDR, reducir los costos y mejorar el acceso de la población a la atención adecuada.

## 6.4 Beneficios

La recomendación firme del uso del TAR se basa en parte en la evidencia indirecta derivada de su utilización en cualquier paciente con TB activa, que muestra notables efectos benéficos y una mortalidad muy alta cuando no se emplea el TAR (110), sobre todo en los pacientes con inmunodepresión profunda (cifras de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/mm<sup>3</sup>) (111, 112). A falta de otros datos específicos relativos a 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 seropositivos para el VIH con TB farmacosenible. Así pues, el TAR debe iniciarse independientemente de la cifra de linfocitos CD4 y tan pronto como se tolere el tratamiento contra la TB, de preferencia incluso en un plazo de 2 semanas y no más de 8 semanas después de iniciado el tratamiento contra la TB (110, 113). Sin embargo, en el caso de los pacientes seropositivos con TB y con inmunosupresión profunda (por ejemplo, con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/mm<sup>3</sup>), el TAR debe comenzar en las primeras 2 semanas de iniciado el tratamiento contra la TB (30).

## 6.5 Riesgos

La implementación satisfactoria de esta recomendación dependerá de que haya más prestadores capacitados específicamente en la atención de los pacientes con infección por el VIH y TB farmacorresistente y de las interacciones farmacológicas. Es probable que se necesite un aumento sustancial de la disponibilidad del tratamiento y el acceso del paciente al mismo, así como apoyo adicional para fomentar la adhesión terapéutica. La necesidad de una mayor integración de la atención de la infección por el VIH y la TB para una gestión efectiva de los pacientes, la evaluación rápida de los eventos adversos y la retención de los casos a lo largo de todo el tratamiento exigirá más recursos. Para beneficio del usuario, cuando se publicaron estas directrices se incluyó un cuadro de los eventos adversos en los que estaban implicados un medicamento antirretroviral y uno contra la TB que podrían interactuar. Actualmente, se puede consultar en línea la información actualizada sobre las interacciones entre los medicamentos antirretrovirales y los antituberculosos (36).

## 6.6 Valores y preferencias

Se dio gran valor a resultados como la prevención de la muerte prematura y de 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 reciben tratamiento farmacológico para la TB-MDR

## 7.1 Recomendación

No.	Recomendación
7.1	En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina (TB RR) o con tuberculosis multirresistente (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. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia)</i>

## 7.2 Justificación y evidencia

La recomendación de esta sección aborda una pregunta PICO:

**Pregunta PICO 13** (TB-DR, 2016): *En los pacientes que reciben 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?*<sup>57</sup>

El tratamiento quirúrgico se ha empleado para 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, así como el riesgo de secuelas graves, se está reevaluando el papel del tratamiento quirúrgico como un medio para reducir la cantidad de tejido pulmonar con una afección intratable, disminuir 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 un complemento del tratamiento farmacológico combinado para la TB-MDR (114), así como en una revisión sistemática y un metanálisis a nivel de estudios (115) (anexo 6, en línea; [TB-DR, 2016]). Los datos demográficos, clínicos, bacteriológicos, quirúrgicos y de resultados de pacientes con TB-MDR que recibían tratamiento se obtuvieron de los autores de 26 estudios de cohortes que contribuyeron a los datos de pacientes individuales adultos (61). 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. Sobre la base de una evaluación de la certeza de la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, la certeza de la evidencia se calificó como muy baja a baja, según el resultado evaluado y el tipo de estudio.

En el metanálisis a nivel de estudios, 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 sometidos a tratamiento quirúrgico. Sin embargo, cuando

<sup>57</sup> Los resultados comprenden: 1. curación o tratamiento completado al final del plazo; 2. conversión del cultivo en el transcurso de seis 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).

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 una resección pulmonar parcial tuvieron tasas más altas (con una diferencia estadísticamente significativa) de éxito del tratamiento. Los pacientes a los que se les realizó 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 considerado que reunían los criterios 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 solo recibieron 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.

### 7.3 Consideraciones relativas a ciertos grupos poblacionales

Se espera que los beneficios relativos de las intervenciones quirúrgicas dependan sustancialmente de los grupos poblacionales a los que se opera. El análisis no pudo proporcionar una diferenciación fina del tipo de paciente que sería el más adecuado para beneficiarse de la intervención quirúrgica ni del tipo de intervención que arrojaría el mayor beneficio. Se espera que el efecto sea moderado en el paciente típico que se considera que reúne los criterios para el tratamiento quirúrgico. Las probabilidades de éxito en los pacientes con TB-XDR fueron menores (con una 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, para los cuales no pudieron hacerse ajustes.

### 7.4 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 selección cuidadosa de los casos.

### 7.5 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 eventos adversos, las complicaciones quirúrgicas ni 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 términos generales, el tratamiento quirúrgico ofrece un beneficio neto.

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

### 8.1 Recomendación

No.	Recomendación
8.1	Se debe proporcionar a los pacientes que reciben tratamiento contra la tuberculosis (TB) educación para la salud y asesoramiento sobre la enfermedad y la adhesión al tratamiento. <i>(Recomendación firme, certeza moderada en la evidencia).</i>
8.2	Se puede ofrecer un conjunto de intervenciones para mejorar la adhesión al tratamiento <sup>58</sup> a los pacientes que reciben tratamiento contra la TB, junto con la selección de una opción adecuada de administración del tratamiento. <sup>59</sup> <i>(Recomendación condicional, certeza baja en la evidencia)</i>
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 TB o a los prestadores de atención de salud: a) mecanismos de seguimiento, <sup>60</sup> monitores digitales para el control de la medicación <sup>61</sup> o ambos <i>(recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia);</i> b) apoyo material al paciente <sup>62</sup> <i>(recomendación condicional, certeza moderada en la evidencia);</i> c) apoyo psicológico al paciente <sup>63</sup> <i>(recomendación condicional, certeza baja en la evidencia);</i> d) formación del personal <sup>64</sup> <i>(recomendación condicional, certeza baja en la evidencia).</i>

<sup>58</sup> Entre las intervenciones para mejorar la adhesión al tratamiento se encuentran el apoyo social, como el apoyo material (por ejemplo, alimentos, incentivos económicos, gastos de transporte); el apoyo psicológico; los mecanismos de seguimiento, como las visitas domiciliarias o las comunicaciones de salud digital (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.

<sup>59</sup> 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.

<sup>60</sup> 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).

<sup>61</sup> 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.

<sup>62</sup> El apoyo material puede consistir en alimentos o apoyo económico: comidas, cestas de alimentos, complementos alimenticios, vales para alimentos, ayuda para el transporte, ayuda para gastos de manutención, incentivos para la vivienda o bonificaciones económicas. Este apoyo aborda los costos indirectos que asumen los pacientes o las personas que los atienden para acceder a los servicios de salud, e intenta mitigar en lo posible las consecuencias de la pérdida de ingresos relacionada con la enfermedad.

<sup>63</sup> El apoyo psicológico puede consistir en sesiones de asesoramiento o en el apoyo de grupos de pares.

<sup>64</sup> 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.

- 
- 8.4 Se pueden ofrecer las siguientes opciones de administración a los pacientes en tratamiento contra la TB:
- a) Se recomienda el tratamiento directamente observado (TDO) en la comunidad o en el hogar, de preferencia al TDO en establecimientos de salud o al 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, de preferencia al TDO administrado por miembros de la familia o al 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 cuando los prestadores de atención de salud y los pacientes pueden organizarlo y utilizarlo adecuadamente (*recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia*).
- 
- 8.5 Se debe tratar a los pacientes con tuberculosis multirresistente (TB MDR) utilizando ante todo la atención ambulatoria, en lugar de emplear modelos de atención basados principalmente en la hospitalización.  
(*Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad*)
- 
- 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*)
- 

## 8.2 Justificación y evidencia

Las recomendaciones de esta sección abordan tres preguntas PICO:

**Pregunta PICO 14** (TB DS, 2017): *En los pacientes con TB, ¿hay alguna intervención para promover la adhesión al tratamiento contra la TB que tenga mayor o menor probabilidad de asociarse a los resultados que se mencionan a continuación?*<sup>65</sup>

**Pregunta PICO 15** (TB DR, 2011): *En los pacientes con TB MDR, ¿el tratamiento ambulatorio, en comparación con el tratamiento hospitalario, tiene más o menos probabilidades de dar lugar a los resultados que se mencionan a continuación?*<sup>66</sup>

---

<sup>65</sup> Los resultados son los siguientes: 1. adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento por falta de adhesión); 2. resultados convencionales del tratamiento contra la tuberculosis: cura o finalización del tratamiento, fracaso del tratamiento, recaída, supervivencia o muerte; 3. reacciones adversas de los medicamentos contra la tuberculosis (gravedad, 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.

<sup>66</sup> Los resultados son 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 (recaída); 6. retención de los casos, de modo que se mantenga la adhesión al tratamiento del paciente con TB (abandono o interrupción del tratamiento por falta de adhesión); 7. cobertura o acceso de la población al tratamiento apropiado para 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 de la población o acceso al diagnóstico de la TB 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 TB; 15. costo para el paciente, incluidos los costos médicos directos y otros costos, 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 TB con otros fármacos; y 18. costo para el programa de control de la TB.

**Pregunta PICO 16** (TB DS, 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 mencionan a continuación?*<sup>67</sup>

**Supervisión del tratamiento.** Actualmente, la OMS define el tratamiento directamente observado (TDO) como el hecho de que cualquier persona observe en tiempo real al paciente cuando toma los medicamentos. 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 con grabación en video. No obstante, en este documento, el TDO se refiere al tratamiento administrado bajo la 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 más de 90% de los medicamentos en condiciones de observación directa por otra persona.

El examen sistemático realizado en apoyo de esta directriz se basó en la síntesis de datos de ensayos controlados aleatorizados (116-123) y de estudios observacionales (124-137), en la que se dio preferencia a los resultados de los ensayos controlados aleatorizados. Se compararon los resultados del TDO y del tratamiento autoadministrado (TAA) que se administraron según la práctica habitual y sin ningún apoyo adicional. El TDO podía 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 por lo general se administró a diario. El grupo de elaboración de las directrices se centró preferentemente en los datos de ensayos comparativos aleatorizados procedentes de la revisión sistemática. Cuando los datos de los 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 cautela, dadas las limitaciones de los datos observacionales cuando hay diversos factores de confusión en relación con las asociaciones. En los estudios observacionales no comparativos, por ejemplo, es probable que se asigne el TDO a los pacientes con 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 probabilidades 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 los estudios de cohortes. Sobre la base de una evaluación de la certeza de la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, la certeza de la evidencia se calificó como muy baja a moderada, según el resultado evaluado y el tipo de estudio.

Cuando se comparó el TDO por sí solo con el TAA, los pacientes que seguían el TDO tuvieron mayores tasas de éxito del tratamiento, adhesión y conversión del esputo a los dos meses; asimismo, tuvieron tasas ligeramente menores de pérdida de contacto durante el seguimiento y de aparición de farmacorresistencia. 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 uniforme en lo que respecta a mostrar una clara ventaja del TDO por sí solo en comparación con el TAA o viceversa. Sin embargo, la evidencia mostró que algunos grupos 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 prestación del TDO (por ejemplo, ciertas ubicaciones para el TDO o prestadores del TDO) funcionen mejor que otros. La evidencia también mostró

---

<sup>67</sup> Los resultados son los siguientes: 1. adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento por falta de adhesión); 2. resultados convencionales del tratamiento contra la tuberculosis: cura o finalización del tratamiento, fracaso del tratamiento, recaída, supervivencia o muerte; 3. reacciones adversas de los medicamentos contra la tuberculosis (gravedad, 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.



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 por sí solos (véase más adelante). Solo se contó con estudios de cohortes para examinar el TDO y el TAA en pacientes con TB e infección por el VIH (138-154), y muchos de estos estudios se llevaron a cabo antes del advenimiento del TAR o poco después de la introducción temprana del TAR en los pacientes con TB e infección por el VIH (150-153). 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, se llevaba a cabo en el hospital. En unos cuantos estudios se proporcionaron incentivos y facilitadores, o se brindó el TDO solamente a 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. Estos pacientes 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 grupo, se benefician más del TDO que los pacientes con TB en general, y que el TAA por sí solo no es aconsejable en los pacientes con TB e infección por el VIH. Las razones como las mayores tasas de interacciones farmacológicas y la presencia de una afección 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 (141). 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 (118, 120-122) y estudios observacionales (126, 129, 131, 136, 139, 144, 146, 147, 149, 150, 154, 155). 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 había 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 recaída y de aparición de farmacoresistencia fueron menores. 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 (126, 129, 146, 156-160). 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. Sobre la base de una evaluación de la certeza de la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, la certeza de la evidencia se calificó como muy baja a alta, según el resultado evaluado y el tipo de estudio.

Cuando se comparó el TDO administrado por un miembro de la familia y el administrado por un trabajador de salud, hubo tasas más altas de mortalidad, pérdida de contacto durante el seguimiento y fracaso del tratamiento 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 del servicio por parte de prestadores no profesionales capacitados y trabajadores de salud es la opción preferida para el TDO respecto al TDO administrado por los miembros de la familia.

**Ubicación de la prestación del TDO.** En ensayos controlados 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 (118, 120, 121, 124, 131, 136, 144, 146, 149, 150, 161-198). 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 prestado por trabajadores de salud. Sobre la base de una evaluación de la certeza de la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, la certeza de la evidencia se calificó como muy baja a alta, según el resultado evaluado y el tipo de estudio. Al comparar 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 dos 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 administrado en establecimientos de atención de salud. Cuando se comparó el TDO en la comunidad o el hogar o el TDO en un establecimiento de atención de salud con el TAA, no hubo diferencias significativas en los resultados de los ensayos controlados 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. Al combinar la evidencia sobre los prestadores del TDO y las ubicaciones donde se administra, el TDO debe proporcionarse de preferencia en el hogar o en la comunidad y de preferencia por 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 las 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 (199, 200). 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. Sobre la base de una evaluación de la certeza de la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, la certeza de la evidencia se calificó como muy baja. Aunque hay cierta preocupación en cuanto al carácter indirecto de la evidencia sobre el 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 la

norma de atención a la que aspiran muchos programas, incluso aunque en la práctica tengan que recurrir al TAA en muchos pacientes debido a la falta de recursos. La ventaja de usar el TOV es que permite observar la adhesión al tratamiento a distancia, e incluso cuando las personas viajan y no pueden acudir a un prestador del TDO o recibir una visita de este. 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 intercambiarse con ellas. Por ejemplo, no se prevé que un paciente reciba el TOV como la única opción de supervisión a lo largo de todo 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. Sumado a esto, las opciones de prestación del TOV están evolucionando (por ejemplo, mayor posibilidad de comunicación en tiempo real además del video grabado) y, por lo tanto, es probable que en los próximos años se desarrollen más la evidencia y las prácticas óptimas, especialmente a partir de los ensayos controlados 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 aligerar la carga para el 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 controlados aleatorizados y estudios observacionales en los que se examinaron los efectos de las intervenciones combinadas para fomentar la adhesión al tratamiento (165-171, 200-206). Sobre la base de una evaluación de la certeza de la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, la certeza de la evidencia se calificó como muy baja a moderada, según el resultado evaluado y el tipo de estudio. Cuando se comparó a los pacientes que recibieron intervenciones combinadas para fomentar la adhesión al tratamiento sumados al TDO o al TAA con los que recibieron TDO o TAA por sí solos, 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 económicos, gastos de transporte, primas por alcanzar los objetivos del tratamiento), apoyo psicológico y asesoramiento. Las intervenciones para fomentar la 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 su 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 el recordatorio.
Apoyo material	Alimentos o apoyo económico 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 económicas. Este apoyo aborda los costos indirectos que afrontan los pacientes o las personas que los cuidan para 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, incluidas las visitas domiciliarias, o mediante comunicación por teléfono móvil, por ejemplo, mediante SMS o llamadas telefónicas (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 emitir 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.** Diversos mecanismos de seguimiento se incluyeron en ensayos controlados aleatorizados y en estudios observacionales (199, 200, 207-219). 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, emitir recordatorios sonoros, registrar cuándo se abre el pastillero o enviar recordatorios por SMS para que el paciente tome los medicamentos. Sobre la base de una evaluación de la certeza de la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, la certeza de la evidencia se calificó como muy baja a baja, según el resultado evaluado y el tipo de estudio. Hubo mayores tasas de éxito del tratamiento, adhesión al tratamiento y conversión del esputo a los dos meses, y menores tasas de mortalidad, pérdida de contacto durante el seguimiento y aparición de farmacorresistencia con los métodos de seguimiento, ya fuera mediante visitas domiciliarias o 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 dos meses, y menores tasas de fracaso del tratamiento, pérdida de contacto durante el seguimiento, adhesión 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 de resultados favorables, y las intervenciones combinadas de 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 dispuso 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 prevé que los SMS, las llamadas telefónicas y el TOV sustituyan al TDO en persona durante determinados períodos y no a lo largo de todo del tratamiento, y que promuevan estrategias de atención centradas 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 que vivan en zonas con una buena infraestructura de telecomunicaciones.

**Apoyo material para los pacientes.** Los efectos del apoyo material se examinaron tanto con ensayos controlados aleatorizados (178-181) como con estudios observacionales (187, 220-227). 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. Los alimentos pueden ser un incentivo, pero también pueden mejorar el resultado biológicamente, debido a la reducción de la desnutrición y a la consiguiente mejora de la función inmunitaria. Otras formas de apoyo material podrían ser el apoyo económico en forma de incentivos económicos, ayudas para el transporte, ayudas para gastos de subsistencia, incentivos para la vivienda o bonificaciones económicas después de alcanzar las metas del tratamiento. Sobre la base de una evaluación de la certeza de la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, la certeza de la evidencia se calificó como muy baja a alta, según el resultado evaluado y el tipo de estudio. Hubo mayores tasas de éxito del tratamiento, finalización del tratamiento completo 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 dichos entornos. Sin embargo, el apoyo material sería de gran valor para los pacientes con TB incluso en los 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 brindaba generalmente a los grupos más vulnerables y, por lo tanto, es de suponer que esta intervención mejoró la equidad en materia de salud. Sin embargo, si estos incentivos no se aplican equitativamente, pueden aumentarse las disparidades en materia de salud. 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 o asesoramiento del paciente.** En el análisis del beneficio de la educación del paciente se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (173-176) y un estudio observacional (184). Sobre la base de una evaluación de la certeza de la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, la certeza de la evidencia se calificó como de muy baja a moderada, según el resultado evaluado y el tipo de estudio. 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” no se refiere a la orientación psicológica. La educación del paciente podría incluir información oral o escrita a través de los trabajadores de salud o de los farmacéuticos. La educación puede brindarse una sola vez, en el momento del alta de la fase intensiva del tratamiento, o cada vez que el paciente acuda para recibir la atención de seguimiento. La sesión educativa puede ser únicamente con un trabajador de salud, o podrían participar en ella la red social del paciente y 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 algunos grupos poblacionales marginados requieran medidas educativas especiales.

**Educación del personal.** La educación del personal puede incluir capacitación entre compañeros, ayudas visuales que faciliten el inicio de las conversaciones con los pacientes, otras herramientas que sirvan para la toma de decisiones y como recordatorios, así como la educación del personal de laboratorio. Esta intervención se examinó tanto en ensayos controlados aleatorizados como en estudios observacionales (177, 178, 227, 228). Sobre la base de una evaluación de la certeza de la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, la certeza de la evidencia se calificó como muy baja a moderada, según el resultado evaluado y el tipo de estudio. Con la formación del personal, hubo mayores tasas de éxito del tratamiento y tasas ligeramente menores de mortalidad y pérdida de contacto durante el seguimiento. Con una mejor educación del personal, es probable que el tratamiento de los pacientes mejore y que disminuya la estigmatización de los pacientes por parte de los trabajadores de salud, a medida que estos últimos 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, que se examinaron tanto en ensayos controlados aleatorizados como en estudios observacionales (165, 183, 229). Sobre la base de una evaluación de la certeza de la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, la certeza de la evidencia se calificó como muy baja a alta, según el resultado evaluado y el tipo de estudio. 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 preocuparon los factores de confusión en estos estudios, debido 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 los grupos poblacionales más marginados.

**Atención ambulatoria.** Se compararon los resultados entre los modelos de atención de la TB MDR basados principalmente en el tratamiento ambulatorio en consultorios y los que usaban principalmente el tratamiento hospitalario. Los datos utilizados provenían de estudios de costo-efectividad realizados en cuatro países (Estonia y Federación de Rusia [óblast de Tomsk] (230), Perú (231) y Filipinas (232)). El diseño de estos estudios observacionales no permitió hacer una comparación directa de los efectos entre distintos modelos de atención. Dado que ninguno de los estudios tenía un diseño controlado y aleatorizado, se consideró que la evidencia era de calidad muy baja. Se creó un modelo de costo-efectividad para todos los Estados Miembros de la OMS posibles en un análisis probabilístico de los datos procedentes de estos cuatro países (233).

Se dio un gran valor a la conservación de los recursos y a los resultados de los pacientes, como prevenir la muerte y la transmisión de la TB-MDR a consecuencia del retraso en el diagnóstico y en el tratamiento hospitalario. Siempre debe contarse con un centro de respaldo para atender a los

pacientes que requieran tratamiento hospitalario. Esto puede ser necesario en ciertos grupos de pacientes con un alto riesgo, como los niños durante la fase intensiva, en los que puede hacer falta un seguimiento estrecho durante un período determinado.

**Atención descentralizada.** A medida que se amplíe el uso de la prueba Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF, aumentará el número de pacientes a los que se les diagnostique TB-MDR y se les administre tratamiento. Proporcionar el tratamiento y la atención en establecimientos de salud descentralizados es un método práctico para ampliar 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 de 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 menoscabada con un método descentralizado. Se analizaron los datos de ensayos controlados aleatorizados y de estudios observacionales, la mayoría de ellos realizados en países de ingresos bajos y medianos (229, 234-241). La revisión aportó un valor adicional a la recomendación de las directrices anteriores (7) sobre la preferencia por los modelos de atención ambulatoria por sobre la atención hospitalaria en los pacientes con TB-MDR, en las cuales la evidencia se examinó solo en lo que respecta al tratamiento y la atención de los pacientes fuera o dentro de los hospitales. En la revisión, 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 calidad de la evidencia se consideró de muy baja a baja, según el resultado evaluado y el tipo de estudio.

La atención podía prestarse en establecimientos locales, en el hogar o en 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 un mes, para los pacientes que lo necesitaron en la fase inicial del tratamiento o cuando tenían alguna complicación. 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 por lo regular estuvo a cargo de médicos o enfermeras especializados y podía prestarse en consultorios ambulatorios centralizados (establecimientos para pacientes ambulatorios ubicados 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 muerte y de fracaso del tratamiento fueron mínimas entre los pacientes que recibieron atención descentralizada y los que recibieron atención centralizada.

Había pocos datos sobre las reacciones adversas, la adhesión al tratamiento, la farmacorresistencia adquirida y el costo. En los estudios revisados se incluyó tanto a personas seropositivas para el VIH como seronegativas; 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 un pronóstico peor. En ninguno de los estudios se controló este riesgo de sesgo.

### 8.3 Consideraciones relativas a ciertos grupos poblacionales

Administración del tratamiento. Aunque la evidencia revisada no permitió llegar a conclusiones acerca de las ventajas del TDO sobre el TAA, o viceversa, en los pacientes con TB, en un análisis de

grupos 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 quizá aporte más beneficios en ciertos grupos de pacientes con TB. Aparte de los pacientes con TB e infección por el VIH, no se encontraban dentro del alcance de la revisión sistemática otros factores o grupos de pacientes que tenían más o menos probabilidades de adhesión al tratamiento y, por lo tanto, de requerir el TDO.

**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 los 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 cuando sea pertinente. En esta revisión no se incluyó a pacientes que necesitaban tratamiento quirúrgico.

## 8.4 Consideraciones relativas a la implementación

**Intervenciones para fomentar la adhesión al tratamiento.** Como es probable que la supervisión del tratamiento por sí sola no sea suficiente para lograr que el tratamiento de la TB tenga buenos resultados, es necesario aplicar intervenciones adicionales para fomentar la adhesión al mismo. Se debe proporcionar educación a todos los pacientes sometidos a tratamiento para la TB. También es necesario ofrecerles un conjunto de las demás intervenciones para fomentar la adhesión al tratamiento. Las intervenciones deben seleccionarse sobre la base de 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 video, puede haber renuencia a utilizar nuevas tecnologías, lo que dificulta su aplicación. Puede haber inquietud con respecto a la seguridad de los datos telefónicos, por lo que será necesario considerar el encriptado y otras medidas para salvaguardar la privacidad. La viabilidad de la implementación de este tipo de intervenciones depende de la infraestructura de telecomunicaciones, la disponibilidad de teléfonos y los costos de conexión. Múltiples organizaciones han puesto en marcha intervenciones como estas, de ahí que los programas contra la TB quizá encuentren útil colaborar y comunicarse con otros programas de prestación de servicios médicos que ya cuentan con la infraestructura. Los encargados de la implementación (por ejemplo, los gobiernos nacionales o locales, los asociados en materia de salud) pueden mostrarse renuentes a pagar incentivos, si bien tal vez estén más dispuestos a pagar el apoyo material para grupos 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 (234) es brindar “protección social y alivio de la pobreza” a los pacientes con TB. En esta publicación se insta específicamente a tomar medidas para “aliviar la carga que entrañan la pérdida de ingresos y los costos no médicos que supone buscar atención y seguirla recibiendo”. Entre 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 encontró en esta revisión respalda tales componentes de la Estrategia Fin de la TB (234). Con objeto de distribuir el apoyo material, sería necesario contar con una infraestructura gubernamental o de organizaciones no gubernamentales (ONG), que incluya mecanismos contra el fraude (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 ni la única opción para administrar el TDO. Es mejor proporcionar el TDO en el hogar o en la



comunidad y por parte de prestadores no profesionales capacitados o trabajadores de salud. Puede haber dificultades para que los trabajadores de salud proporcionen el TDO en la comunidad o en el hogar, debido a que se necesitan más trabajadores de la salud y al aumento de los costos por el tiempo del personal y los viajes diarios a la comunidad o al hogar de los pacientes. Es más factible la prestación 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 del TDO 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 estigmatizador, y la sensación de ser "vigilado" puede desmotivar a los pacientes. Otras formas de TDO (por ejemplo, por parte de un familiar o un amigo cercano que brinde apoyo emocional) pueden ser más aceptables, pero también pueden ser estigmatizadoras. Dada la compleja dinámica social de la familia, es posible que los familiares 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 atentamente. 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 la 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 evaluar los posibles factores de riesgo de mala adhesión, 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 los medicamentos contra la TB, las consultas con un médico u otros trabajadores de salud cuando sea necesario, el tratamiento gratuito contra la TB y el suministro al paciente de información esencial sobre el tratamiento de la TB.

**Atención ambulatoria.** El costo varió ampliamente entre los diversos entornos modelados. A veces, el costo por año de vida ajustado en función de la discapacidad (AVAD) evitado por un modelo de atención ambulatoria en determinado entorno fue 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 de los entornos para los que se diseñó un modelo de costo-efectividad (al menos el 90%). 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 los medicamentos. Pese a las limitaciones de los datos disponibles, no hubo ninguna evidencia que contradijera la recomendación y que indicara que el tratamiento en un modelo de atención hospitalaria lleva a un resultado del tratamiento más favorable.

La costo-efectividad general de la atención de los pacientes que reciben tratamiento para la TB-MDR se puede mejorar con un modelo ambulatorio. Los beneficios incluyen un menor 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. Solo puede esperarse el beneficio de la reducción de la transmisión si se aplican las medidas adecuadas de control de

infecciones tanto en el hogar como en el consultorio. La posible exposición a las personas que son infecciosas se puede minimizar al reducir o evitar la hospitalización cuando sea posible, disminuir el número de consultas ambulatorias, evitar el hacinamiento en las salas y en las zonas de espera y darle prioridad a las estrategias de atención en la comunidad para el tratamiento 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, de ahí que los resultados obtenidos probablemente fueron inferiores a los que se pueden lograr con los esquemas que se emplean actualmente. La hospitalización de los pacientes para quienes no esté justificada también puede tener importantes consecuencias sociales y psicológicas 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 la transferencia de los costos del prestador de servicios al 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 de la atención hospitalaria a la atención ambulatoria, con el fin de emprender los cambios necesarios en la atención de los pacientes. La elección entre estas opciones afectará la viabilidad de implementar la recomendación en cada programa en particular.

**Atención descentralizada.** Los PNT deben adoptar directrices estandarizadas con respecto a qué pacientes cumplen los requisitos para recibir atención descentralizada. Al elegir entre la atención centralizada y la descentralizada, se debe dar un gran valor a las preferencias de los pacientes.

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

En varios de los estudios de la revisión se abordaron los costos del tratamiento. Sin embargo, se encontró que las estimaciones de los costos variaban ampliamente y que no se podían hacer recomendaciones concretas en función de los costos. Es probable que los requerimientos de recursos varíen, debido a que los programas de tratamiento de la TB son muy diversos, por lo que los costos de estos programas difieren de un país a otro. El grupo de elaboración de las directrices planteó varios aspectos que los programas contra la TB deberán tener en cuenta. 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 cuantiosos. 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 económicos de la atención descentralizada figura el 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 alguien 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 para estos grupos de alto riesgo varía significativamente, dependiendo de si el programa de TB les administra el tratamiento preventivo a las personas de alto riesgo. Se están llevando a cabo estudios que incluyen el tratamiento preventivo de la TB-MDR.

Otro aspecto de la implementación que se debe considerar es que en algunos entornos puede ser ilegal tratar a los pacientes con TB-MDR de manera descentralizada, sobre todo cuando el tratamiento conlleva la aplicación de inyecciones. Es necesario abordar estos problemas jurídicos.

# Brechas en materia de investigación

Además de resumir la evidencia disponible, las revisiones realizadas para estas directrices unificadas pusieron de manifiesto varias lagunas en los conocimientos actuales sobre aspectos cruciales del tratamiento y la atención de la TB farmacorresistente. 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 explica por qué la mayoría de las recomendaciones de estas guías son condicionales. Aún persisten algunas de las brechas reconocidas en las anteriores directrices sobre el tratamiento de la TB (10, 11). Al completar los marcos de toma de decisiones basada en la evidencia del sistema GRADE, se observó la falta 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 eventos adversos graves. Las áreas que serían pertinentes para muchas preguntas prioritarias en la atención programática de la TB farmacorresistente son la investigación en materia de implementación, los estudios sobre el uso de recursos, el costo acumulativo, la aceptabilidad, la viabilidad, la equidad, los valores y preferencias de los pacientes y los trabajadores de salud, así como la inclusión de indicadores de la calidad de vida.

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

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

La elaboración de las recomendaciones actuales fue posible gracias a la disponibilidad de un conjunto 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 años recientes para fundamentar las directrices de tratamiento de la OMS, el análisis de datos de pacientes individuales sobre la TB Hr facilitó la comparación entre diferentes grupos de pacientes, algunos ajustes para las covariables y una mejor interpretación de los resultados (63). Es importante que los investigadores y los programas nacionales sigan contribuyendo con registros de pacientes a la base de datos de pacientes individuales sobre la TB Hr, para acrecentar su valor como una fuente de información para las futuras políticas en materia 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, entre ellas las siguientes:

- la necesidad de ensayos controlados aleatorizados en los que se evalúen la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de los 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 riesgos del tratamiento con isoniacida en dosis altas;
- estudios de gran calidad sobre cómo optimizar la composición y duración de los esquemas en pacientes pediátricos y adultos, en particular en lo que se refiere a la isoniacida en dosis altas, las fluoroquinolonas y otros medicamentos de segunda línea, y cómo acortar el tratamiento con pirazinamida;
- estudios de modelamiento para estimar el número de pacientes que es necesario tratar para el uso empírico de un esquema de tratamiento de la TB Hr, en el que se analicen 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 los esquemas para la TB extrapulmonar o diseminada;
- la viabilidad de desarrollar combinaciones en dosis fijas únicamente para REZ (con o sin la integración de levofloxacina);
- el seguimiento de la respuesta de los pacientes mediante los genotipos de resistencia a la isoniacida (por ejemplo, las mutaciones de katG en comparación con las de inhA), ya se trate de un paciente en lo individual o en una población;
- la costo-efectividad de los diferentes métodos para las PSF, incluidas las pruebas rápidas de detección de la resistencia a la isoniacida y a la rifampicina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento;
- investigación sobre las acciones participativas dentro de las comunidades y con otros interesados directos (por ejemplo, profesionales en el terreno y 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 subyacente a las fluoroquinolonas o la isoniacida en los resultados del tratamiento;
- la exactitud diagnóstica de las LPA de segunda línea en pacientes con TB sensible a la rifampicina.

## Sección 2. Esquema acortado totalmente oral con bedaquilina para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente

Se necesita mayor investigación en las siguientes áreas:

- la efectividad y la seguridad de las variantes del esquema acortado de tratamiento para 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 seis meses o menos;
- la comparación de la efectividad de estas variantes del esquema acortado sería útil para:
  - los grupos de pacientes que a menudo han sido excluidos sistemáticamente de los estudios o de las cohortes de los programas de los países (por ejemplo, pacientes pediátricos, pacientes con resistencia adicional, pacientes con TB extrapulmonar y mujeres durante el embarazo o la lactancia);
  - los entornos en los que hay una elevada resistencia subyacente a los medicamentos distintos de las fluoroquinolonas y los fármacos inyectables de segunda línea (por ejemplo, resistencia a la pirazinamida o resistencia de alto nivel a la isoniacida);

- más ensayos controlados aleatorizados y razones de probabilidades sobre los esquemas acortados totalmente orales, que también permitan comparar entre los esquemas acortados totalmente orales y los esquemas alargados totalmente orales;
- los datos programáticos de países distintos de Sudáfrica;
- los datos sobre pacientes pediátricos, embarazadas, personas de edad avanzada, pacientes con diabetes y otras poblaciones especiales;
- los datos sobre pacientes que presentan TB extensa;
- la información sobre la frecuencia y los mecanismos de adquisición de resistencia a la bedaquilina y los marcadores genéticos que indican una probable resistencia; y
- la identificación de los medicamentos acompañantes óptimos que protegen a la bedaquilina y limitan la aparición de resistencia a esta; esto incluye considerar la necesidad de proteger el largo "periodo residual" de posible exposición a un fármaco único (dada su vida media excepcionalmente larga) si se suspende la bedaquilina al mismo tiempo que los medicamentos acompañantes.

### Sección 3. Esquemas alargados para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente

Se necesita mayor investigación en las siguientes áreas:

- la combinación óptima de medicamentos y el enfoque idóneo a fin de diseñar esquemas para pacientes adultos y pediátricos con TB-RR/MDR con o sin resistencia adicional a los fármacos clave;
- los ensayos controlados aleatorizados, especialmente los que entrañan nuevos fármacos y esquemas, siguen siendo muy escasos; la publicación de los resultados de los primeros ensayos de fase III sobre la TB-MDR ha dado lugar a un debate sobre la trascendencia clínica del diseño y los criterios de valoración elegidos para estos estudios, lo que a veces requiere un análisis adicional de los datos fuera del protocolo para examinar el posible valor agregado de las intervenciones experimentales;
- la inclusión y la notificación por separado de los resultados de grupos clave en los ensayos controlados aleatorizados, en particular los pacientes pediátricos, las mujeres durante el embarazo o la lactancia, así como los pacientes con infección por el VIH que reciben tratamiento;
- los estudios de farmacocinética y seguridad para determinar las dosis óptimas de los fármacos (especialmente en el embarazo) y el efecto de la manipulación extemporánea de las formas farmacéuticas existentes;
- el registro completo de los eventos adversos y los datos estandarizados sobre clase de los órganos, gravedad, intensidad y certeza de la asociación, para permitir una comparación significativa de la asociación entre los eventos adversos y la exposición a los distintos medicamentos entre estudios, grupos de pacientes y diferentes esquemas;
- 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 PSF (por ejemplo, pruebas para determinar la resistencia a la pirazinamida), en especial en el caso de los medicamentos para los que no se dispone actualmente de métodos moleculares rápidos sobre el terreno;
- las investigaciones y el desarrollo posteriores 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 (242));

- *bedaquilina*: uso en pacientes pediátricos 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; y uso durante el embarazo;
  - *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 agregado derivado de usar una dosis de carga; y disponibilidad de métodos para las PSF;
  - *cicloserina* y *terizidona*: diferencias en la eficacia entre ambos medicamentos; métodos para analizar la sensibilidad a ellos; y prácticas óptimas en la atención psiquiátrica de las personas que toman estos fármacos;
  - *delamanid*: mejor conocimiento de su papel en los esquemas para la TB-MDR, en particular en los pacientes pediátricos (farmacocinética y farmacodinámica), las personas con infección por el VIH y las embarazadas; mecanismos de aparición de farmacorresistencia; y optimización de la duración tanto en adultos como en pacientes pediátricos;
  - *pirazinamida*: pruebas moleculares para detección de la farmacorresistencia (ya sea mediante LPA u otros métodos);
  - *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, lo que incluye 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 por día) (84);
- la identificación de los factores que determinan la duración óptima del tratamiento (por ejemplo, antecedentes de tratamiento anterior, pautas de resistencia al inicio, localización de la enfermedad y edad); y
  - la exploración de estrategias para optimizar el equilibrio entre los beneficios y los daños de la duración del esquema, mediante enfoques de estratificación de riesgos.

## Sección 4. El esquema BPaL para la tuberculosis multirresistente con resistencia adicional a las fluoroquinolonas

Se necesita mayor investigación en las siguientes áreas:

- la eficacia, seguridad y tolerabilidad del esquema BPaL en comparación con otros esquemas totalmente orales;
- los datos de otras regiones y países (aparte de Sudáfrica);
- la descripción del mecanismo y los marcadores moleculares de la resistencia al pretomanid, así como la vigilancia de la aparición de resistencia, con la atención debida al efecto de las mutaciones seleccionadas;
- la documentación del perfil completo de eventos adversos del pretomanid y la frecuencia de los eventos adversos importantes, con particular atención a la hepatotoxicidad y la toxicidad reproductiva en los seres humanos (en los estudios con animales se han señalado las toxicidades reproductivas del pretomanid, pero los posibles efectos de este medicamento en la fertilidad humana no se han evaluado adecuadamente);

- el estudio de la eficacia relativa del pretomanid y el delamanid y su valor agregado en los esquemas de múltiples medicamentos; y
- la dosis y la duración óptimas del linezolid en los esquemas para la TB farmacorresistente (estudio ZeNix).

## Sección 5. Seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento de la TB multirresistente mediante el cultivo

Se necesita mayor investigación en las siguientes áreas:

- el análisis de los factores predictivos y biomarcadores del fracaso del tratamiento (relacionados con la cepa, el esquema y el huésped) y de la respuesta bacteriológica en los siguientes grupos importantes, que sería útil para identificar más opciones de ahorro de recursos y reducir el tiempo necesario para tomar decisiones:
- pacientes menores de 15 años;
- pacientes con TB extrapulmonar (diferentes formas);
- pacientes que siguen esquemas acortados de tratamiento para la TB-MDR (estandarizados o variantes totalmente orales);
- seguir evaluando el posible papel de las pruebas moleculares rápidas de próxima generación, más allá de las pruebas diagnósticas, para hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento; y
- evaluar los desafíos de ingeniería para aplicar sistemas de cultivo de líquidos más asequibles.

## Sección 6: Comienzo del tratamiento antirretroviral en los pacientes que siguen esquemas de segunda línea contra la TB

- No se encontraron lagunas.

## Sección 7. Tratamiento quirúrgico para los pacientes que reciben tratamiento farmacológico para la TB-MDR

Se necesita mayor investigación en las siguientes áreas:

- la función del tratamiento quirúrgico, es decir, las decisiones sobre cuándo operar y el tipo de intervención quirúrgica, así como las pautas de farmacorresistencia;
- la mejora de la obtención, notificación y estandarización de los datos sobre el tratamiento quirúrgico, incluida la supervivencia a largo plazo después de la operación.

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

Se necesita mayor investigación en las siguientes áreas:

- las intervenciones de apoyo al paciente y de supervisión del tratamiento que se adapten mejor a poblaciones concretas;
- las intervenciones de apoyo al paciente que sean más eficaces en los países de ingresos bajos y medios;



- los análisis de la costo-efectividad de los diferentes tipos de incentivos;
- la eficacia del TOV en los países de ingresos bajos y medianos, dado que los datos disponibles proceden de países de altos ingresos;
- qué tipos de apoyo psicológico son los más apropiados;
- la evaluación del riesgo de transmisión de la TB en diferentes entornos (es decir, ¿qué plantea un mayor riesgo de transmisión, el tratamiento centrado en la atención hospitalaria o en los consultorios ambulatorios?);
- estudios adicionales sobre costo-efectividad de la atención descentralizada en comparación con la centralizada; y
- la recopilación y publicación sistemática de datos sobre la atención descentralizada: muchos programas ofrecen atención descentralizada, pero pocos han publicado los datos.

# Referencias

1. Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 ([https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/), consultado el 29 de mayo del 2020).
2. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 ([https://www.who.int/tb/publications/pmdt\\_companionhandbook/en/](https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/), consultado el 20 de mayo del 2020).
3. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis (WHO/TB/96.210 Rev.1.). Ginebra: Organización Mundial de la Salud 1997 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63465/WHO\\_TB\\_96.210\\_\(Rev.1\).pdf;jsessionid=20AD8869DC687E069E0D25D8267E4025?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63465/WHO_TB_96.210_(Rev.1).pdf;jsessionid=20AD8869DC687E069E0D25D8267E4025?sequence=1), consultado el 20 de marzo del 2020).
4. Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) (WHO/CDS/TB/2000.279). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66368/WHO\\_CDS\\_TB\\_2000.279.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66368/WHO_CDS_TB_2000.279.pdf?sequence=1), consultado el 20 de marzo del 2020).
5. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2006.361). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006.
6. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – emergency update (WHO/HTM/TB/2008.402). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008.
7. Directrices para el manejo programático de la tuberculosis drogorresistente, actualización del 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/Guias-Tecnicas-MPTD-2011-Spanish-2011.pdf/>, consultado el 2 de marzo del 2017).
8. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<https://www.who.int/tb/challenges/mdr/bedaquiline/en/>, consultado el 3 de marzo del 2017).
9. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 ([https://www.who.int/tb/features\\_archive/delamanid/en/](https://www.who.int/tb/features_archive/delamanid/en/), consultado el 2 de marzo del 2017).
10. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.4). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1>, consultado el 20 de marzo del 2020).
11. Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52261>, consultado el 20 de marzo del 2020).

12. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137334/WHO\\_HTM\\_TB\\_2014.23\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137334/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf?sequence=1), consultado el 20 de marzo del 2020).
13. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis [sitio web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (<https://mailchi.mp/who/callfordata?e=b2e9b7b05d>, consultado el 9 de abril de 2020).
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(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*. 2001;50(34):733–5.
20. Voogt GR, Schoeman HS. Ototoxicity of aminoglycoside drugs in tuberculosis treatment. *S Afr J Commun Disord*. 1996;43(1):3–6.
21. Gülbay BE, Gürkan ÖU, Yıldız ÖA, Önen ZP, Erkekol 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, Kukša L, Holtz TH, Riekstina V, Skripčonoka 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 (WHO/HTM/TB/2013.16). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1), consultado el 20 de marzo del 2020).
25. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance (WHO/HTM/TB/2016.07). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>, consultado el 20 de marzo del 2020).
26. Bollela VR, Namburete NI, Feliciano CS, Macheque D, Harrison LH, 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, Etkind S, LN F et al. 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):603–62.
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 treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update (WHO/HTM/TB/2017.05). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf?sequence=1>, consultado el 20 de marzo del 2020).
30. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, 2nd edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1), consultado el 20 de marzo del 2020).
31. Rapid communication: molecular assays as initial tests for the diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf>, consultado el 20 de marzo del 2020).
32. 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.
33. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance [WHO/HTM/TB/2016.07]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>, consultado el 20 de marzo del 2020).
34. Ramachandran G, Kumar AKH, 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.
35. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(2):101–19.
36. HIV drug interactions [sitio web]. Liverpool, Reino Unido: Universidad de Liverpool; 2020 (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>, consultado el 11 de marzo del 2020).
37. Lempens P, Meehan CJ, Vandellannoote 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(3246).
38. 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–e95.
39. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.7). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf>, consultado el 20 de marzo del 2020).
40. Lista de productos del Servicio Farmacéutico Mundial (GDF). Ginebra. Alianza Alto a la Tuberculosis; 2020 ([http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/product\\_catalog.asp](http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/product_catalog.asp), consultado el 20 de marzo del 2020).

41. Hornik CP, Herring AH, Benjamin DK, Capparelli EV, Kearns GL, van den Anker J et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):748–53 (<https://insights.ovid.com/article/00006454-201307000-00014>, consultado el 4 de enero del 2019).
42. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (WHO/HTM/TB/2014.03). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf?sequence=1), consultado el 20 de marzo del 2020).
43. 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.
44. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(5):517–24.
45. Trébucq 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.
46. 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.
47. Nunn AJ, Phillips PP, Meredith SK, Chiang C-Y, Conradie F, Dalai D et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1201–13.
48. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results (WHO/CDS/TB/2018.2). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 ([https://www.who.int/tb/publications/2018/Position\\_statement\\_shorter\\_MDR\\_TB\\_regimen/en/](https://www.who.int/tb/publications/2018/Position_statement_shorter_MDR_TB_regimen/en/), consultado el 20 de marzo del 2020).
49. Ismail NA, Mvusi L, Nanoo A, Dreyer A, Omar SV, Babatunde S et al. Prevalence of drug-resistant tuberculosis and imputed burden in South Africa: a national and sub-national cross-sectional survey. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(7):779–87.
50. Interim clinical guidance for the implementation of injectable-free regimens for rifampicin-resistant tuberculosis in adults, adolescents and children. Pretoria, Sudáfrica, Departamento de Salud de Sudáfrica. 2018.
51. Organización Mundial de la Salud. Manual para la elaboración de directrices, 2.a edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254669>, consultado el 20 de marzo de 2020).
52. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, (eds.). GRADE handbook Hamilton, Canada, GRADE Working Group 2013 (<https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>, consultado el 1 de junio del 2020).
53. Brill MJE, Svensson EM, Pandie M, Maartens G, Karlsson MO. Confirming model-predicted pharmacokinetic interactions between bedaquiline and lopinavir/ritonavir or nevirapine in patients with HIV and drug-resistant tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(2):212–7.
54. Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6406–12.
55. Svensson EM, Aweeka F, Park J-G, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(6):2780–7.

56. Cerrone M, Bracchi M, Wasserman S, Pozniak A, Meintjes G, Cohen K et al. Safety implications of combined antiretroviral and anti-tuberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(1):23–41.
57. 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; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf>, consultado el 10 de abril del 2020).
58. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 ([https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO\\_technical\\_report\\_concentrations\\_TB\\_drug\\_susceptibility/en/](https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_report_concentrations_TB_drug_susceptibility/en/), consultado el 20 de marzo de 2020).
59. Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliuskas S, Kuksa L et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J.* 2019;54(6):1901522.
60. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation (WHO/HTM/TB/2015.28). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO\\_HTM\\_TB\\_2015.28\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf?sequence=1), consultado el 20 de marzo del 2020).
61. 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.
62. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredon 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.
63. 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 meta-analysis. *Lancet.* 2018;392(10150):821–34.
64. 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.
65. Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis [sitio web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 ([https://www.who.int/tb/features\\_archive/public\\_call\\_treatment\\_RR\\_MDR\\_TB/en/](https://www.who.int/tb/features_archive/public_call_treatment_RR_MDR_TB/en/), consultado el 9 de abril del 2020).
66. Nunn AJ, Phillips PP, Meredith SK, Chiang C-Y, Conradie F, Dalai D et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(13):1201-13.
67. Safety and efficacy trial of delamanid for 6 months in participants with multidrug resistant tuberculosis. *ClinicalTrials.gov.* 2016;(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>, consultado el 17 de noviembre del 2016).
68. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V, Ticona E, Segura P et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(3):249–59.
69. Khan U, Huerga H, Khan AJ, Mitnick CD, Hewison C, Varaine F et al. The endTB observational study protocol: treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. *BMC Infect Dis.* 2019;19(733).

70. 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 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250614/9789241549899-eng.pdf?sequence=1>, consultado el 20 de marzo del 2020).
71. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2017.20). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258941/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf?sequence=1>, consultado el 20 de marzo del 2020).
72. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):383-94.
73. 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.
74. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, Master I, Hlangu S, Reddy T et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020; publicado en línea el 6 de marzo del 2020.
75. Dooley KE, Miyahara S, von Groote-Bidlingmaier F, Sun X, Hafner R, Rosenkranz SL et al. Early bactericidal activity of different isoniazid doses for drug resistant TB (INHindsight): a randomized open-label clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1416-24.
76. 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.
77. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis*. 2010;90(6):375-92.
78. 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(10):6297-301.
79. Akkerman OW, Odish OF, Bolhuis MS, de Lange WC, Kremer HP, Luijckx G-JR et al. Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid and serum in multidrug-resistant tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):523-4.
80. Tucker EW, Pieterse L, Zimmerman MD, Udawadia ZF, Peloquin CA, Gler MT et al. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(10):e00913-19.
81. Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1985;10(6):532-4.
82. Sirturo (bedaquiline) label [sitio web] [Sirturo (bedaquilina, ficha técnica)]. Maryland, Estados Unidos de América: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos; 2012 ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf), consultado el 28 de febrero del 2020).
83. Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, 21.a lista (2019). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (<https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>, consultado el 13 de abril del 2020).
84. Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.6). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260440/WHO-CDS-TB-2018.6-eng.pdf?sequence=1>, consultado el 20 de marzo del 2020).

85. Delyba [sitio web]. Ámsterdam, Países Bajos: Agencia Europea de Medicamentos; 2013 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delyba>, consultado el 20 de marzo del 2020).
86. Sirturo (bedaquilina) [sitio web]. Ámsterdam, Países Bajos: Agencia Europea de Medicamentos; 2020 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sirturo>, consultado el 20 de marzo del 2020).
87. Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) For the treatment of adults ( $\geq 18$  years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). Maryland, Estados Unidos de América: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos; 2012 ([http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1-01-FDA\\_Backgrounder.pdf](http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1-01-FDA_Backgrounder.pdf), consultado el 20 de marzo del 2020).
88. World Health Organization, Management Sciences for Health, KNCV Tuberculosis Foundation. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 ([https://www.who.int/tb/publications/electronic\\_recording\\_reporting/en/](https://www.who.int/tb/publications/electronic_recording_reporting/en/), consultado el 20 de marzo del 2020).
89. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893–902.
90. Emergence of XDR-TB [sitio web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006 (<https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2006/np23/en>, consultado el 28 de febrero del 2020).
91. Atlas del Banco Mundial [sitio web]. Washington, DC: World Bank Group: Open Knowledge Repository; (<https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/2175>, consultado el 14 de abril del 2020).
92. 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.
93. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (actualizado en diciembre del 2014 y enero del 2020) [WHO/HTM/TB/2013.2]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1), consultado el 20 de marzo del 2020).
94. Drug approval package: Pretomanid [sitio web]. Maryland, Estados Unidos de América: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos; 2019 ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm), consultado el 28 de febrero del 2020).
95. 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.
96. 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.
97. Tuberculosislaboratorybiosafetymanual(WHO/HTM/TB/2012.11).Ginebra:OrganizaciónMundial de la Salud; 2012 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77949/9789241504638\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77949/9789241504638_eng.pdf?sequence=1), consultado el 20 de marzo del 2020).
98. 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.



99. 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 rifampentine exposure. *J Clin Microbiol.* 2016;54(12):3028–33.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. El Sahly H, Teeter L, Pawlak R, Musser J, Graviss E. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. *J Infect.* 2006;53(1):5–11.
104. 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.
105. 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.
106. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Poggi S, Güemes Gurtubay J, Alberti F et al. Multidrug-resistant tuberculosis in AIDS patients at the beginning of the millennium. *Medicina.* 2006;66(5):399–404.
107. 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.
108. 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(42).
109. Jamal L, Guibu I, Tancredi M, Ramalho M, Vasconcelos G, Cota I et al. Reliability and usefulness of TB/HIV co-infection data proceeding from developing countries. Bangkok, Thailand: International Conference on AIDS; 2004.
110. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach: 2010 revision. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44379/9789241599764\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44379/9789241599764_eng.pdf?sequence=1), consultado el 20 de marzo del 2020).
111. 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(8):697–706.
112. Havlir D, Ive P, Kendall M, Luetkemeyer A, Swindells S, Kumwenda J et al. International randomized trial of Immediate vs. early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 5221 STRIDE study. Boston, Estados Unidos de América: 8.a Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI); 2011 (Los resúmenes de las CROI anteriores a 2014 ya no están disponibles en línea, consultado el 20 de marzo del 2020).
113. Blanc F, 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: “34% reduction in mortality in early arm”. Viena, Austria: XVIII Conferencia Internacional sobre el SIDA; 2010 ([www.natap.org/2010/IAS/IAS\\_91.htm](http://www.natap.org/2010/IAS/IAS_91.htm), consultado el 20 de marzo del 2020).

114. 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.
115. 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) (<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1585-0>, consultado el 12 de junio de 2016).
116. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet*. 1995;345(8964):1545–8.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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 Res*. 2002;56(1):19–21.
124. Akksilp S, Rasmithat S, Maher D, Sawert H. Direct observation of tuberculosis treatment by supervised family members in Yasothon Province, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(12):1061–5.
125. Balasubramanian V, Solapure S, Gaonkar S, Mahesh Kumar KN, Shandil RK, Deshpande A et al. Effect of coadministration of moxifloxacin and rifampin on *Mycobacterium tuberculosis* in a murine aerosol infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):3054–7.
126. 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.
127. Ormerod L, Horsfield N, Green R. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988–2000. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(8):662–5.
128. 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.
129. 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.

130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Siemion-Szcześniak I, Kuś J. Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis. *Adv Respir Med.* 2009;77(1):11–22.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.

147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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(937817).
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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–S91.
157. 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 [Notes from the Field]. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(6):800–2.
158. Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon 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.
159. Tripathy SK, Kumar P, Sagili KD, Enarson DA. Effectiveness of a community-based observation of anti-tuberculosis treatment in Bangalore City, India, 2010–2011. *Public Health Action.* 2013;3(3):230–4.
160. 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.
161. 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.

162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. Farmer P, Robin S, Ramilus SL, Kim JY. Tuberculosis, poverty, and “compliance”: lessons from rural Haiti. *Semin Respir Infect.* 1991;6(4):254–60.
166. Soares ECC, 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. Puchalski Ritchie LM, Schull MJ, Martiniuk ALC, 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(38).
173. 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.
174. 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.
175. Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. *Respiration.* 2005;72(4):375–80.
176. Liefooghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran MB, 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.
177. Baral SC, Aryal Y, Bhattra 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(46).
178. 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).

179. 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(154).
180. Jahnvi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Singapore Med J*. 2010;51(12):957–62.
181. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD006086.
182. Álvarez Gordillo GdC, 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.
183. Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through “TB clubs” in rural North Ethiopia. *Soc Sci Med*. 2003;56(10):2009–18.
184. Dick J, Lombard C. Shared vision – A health education project designed to enhance adherence to anti-tuberculosis treatment [planning and practice]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997;1(2):181–6.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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–S55.
189. Maciel ELN, Guidoni LM, Brioshi AP, Prado TNd, 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.
190. 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–S8.
191. 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–S5.
192. Niazi AD, Al-Delaimi AM. Impact of community participation on treatment outcomes and compliance of DOTS patients in Iraq. *East Mediterr Health J*. 2003;9(4):709–17.
193. 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.
194. Arora VK, Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS execution – a study from New Delhi. *Indian J Tuberc*. 2003;50:143–50.
195. 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.

196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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 (<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0050155>, consultado el 14 de julio del 2016).
201. Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. *J Med Assoc Thai.* 2013;96(3):365–73.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. *Indian J Tuberc.* 1993;40:185–90.
212. Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. *Med Care.* 1994;32(4):380–9.

213. 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.
214. 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.
215. 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;7(12):621.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. Broomhead S, Mars M. Retrospective return on investment analysis of an electronic treatment adherence device piloted in the Northern Cape Province. *Telemed e-Health.* 2012;18(1):24–31.
220. 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. *WPSAR.* 2013;4(1):34–8.
221. 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.
222. 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? *WPSAR.* 2013;4(1):19–24.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. Bock NN, Sales RM, Rogers T, DeVoe B. A spoonful of sugar...: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives [notes from the field]. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(1):96–8.
228. 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;1(11):187.



229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. 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.
234. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<https://www.who.int/tb/strategy/en/>, consultado el 20 de marzo del 2020).
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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.
239. 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.
240. 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.
241. 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.
242. Efficacy and safety of levofloxacin for the treatment of MDR-TB (Opti-Q) [sitio web]. Maryland, EUA: Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos; 2019 (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01918397>, consultado el 20 de marzo del 2020).

# Cuadro complementario

## Resumen de los cambios en las recomendaciones de la OMS sobre el tratamiento de la TB-RR/MDR entre el 2019 y las actualizaciones presentes

Nota: Las directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente fueron una compilación de las recomendaciones existentes y las nuevas sobre el tratamiento y la atención de la TB RR/MDR y, como tales, comprendían las nuevas recomendaciones publicadas en el 2019 y las recomendaciones existentes que se habían publicado anteriormente. En la presente actualización (2020) hay dos recomendaciones nuevas (recomendaciones 2.1 y 4.1) y un pequeño cambio en la redacción de una recomendación preexistente (recomendación 3.1). La recomendación 2.1 es una actualización de una recomendación anterior sobre los esquemas acortados para la TB-RR/MDR, mientras que la recomendación 4.1 se basó en una nueva pregunta PICO relativa al esquema BPaL. Las recomendaciones relativas a la duración de los esquemas alargados para la TB-RR/MDR (recomendaciones 3.15, 3.16 y 3.17) se combinaron en la sección sobre composición de los esquemas alargados para la TB-RR/MDR (recomendaciones 3.1 a 3.14); sin embargo, la redacción de las recomendaciones sobre la duración no se modificó. Todas las demás recomendaciones se mantienen sin cambios.

Recomendaciones de la actualización del 2019	Recomendaciones de la presente actualización
<b>Sección 1: Esquemas de tratamiento para la tuberculosis resistente a la isoniácida (TB-Hr)</b> En pacientes con TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniácida confirmada, se recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina durante seis meses ( <i>recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto</i> ).	<b>Sección 1: Esquema para la tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniácida</b> 1.1. En los pacientes con TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniácida (TB-Hr) confirmada, se recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina durante seis meses. ( <i>Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto</i> ) <b>(Sin cambios)</b>
En pacientes con TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniácida confirmada, no se recomienda añadir estreptomina u otros fármacos inyectables al esquema de tratamiento ( <i>recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto</i> ).	1.2. En los pacientes con TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniácida confirmada, no se recomienda añadir estreptomina u otros fármacos inyectables al esquema de tratamiento. ( <i>Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto</i> ) <b>(Sin cambios)</b>

## Recomendaciones de la actualización del 2019

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

En pacientes con TB-RR/MDR 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.<sup>68</sup> 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*).

La kanamicina y la capreomicina no deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB RR/MDR que siguen esquemas alargados (*recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto*).

La levofloxacina o la moxifloxacina deben incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB RR/MDR que siguen esquemas alargados (*recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto*).

## Recomendaciones de la presente actualización

### Sección 3: Esquemas alargados para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente

3.1 En los pacientes con TB resistente a la rifampicina o multirresistente (TB RR/MDR) 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 TB que probablemente sean efectivos, y que se incluyan al menos tres fármacos durante el resto del tratamiento si se suspende la administración de la bedaquilina. 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*)  
**(Se cambió la palabra “después” por la palabra “si” con referencia a la suspensión de la bedaquilina.)**

3.2 La kanamicina y la capreomicina no deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB RR/MDR que siguen esquemas alargados.

(*Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto*)  
**(Sin cambios)**

3.3 La levofloxacina o la moxifloxacina deben incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB RR/MDR que siguen esquemas alargados.

(*Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto*)  
**(Sin cambios)**

<sup>68</sup> Grupo A: levofloxacina o moxifloxacina; bedaquilina; linezolid. Grupo B: clofazimina; cicloserina o terizidona. Grupo C: etambutol; delamanid; pirazinamida; imipenem-clastatina; meropenem; amikacina (estrep-tomicina); etionamida o protonamida; ácido p-aminosalicílico (véase también el cuadro 3.1).

## Recomendaciones de la actualización del 2019

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*).

El linezolid debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados (*recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto*).

La clofazimina y la cicloserina o la terizidona pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados (*recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto*).

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

El delamanid puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR de 3 años de edad en adelante que siguen esquemas alargados (*recomendación condicional, certeza moderada en las estimaciones del efecto*).

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

## Recomendaciones de la presente actualización

3.4 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 los esquemas alargados de tratamiento de la TB MDR en los pacientes de 6 a 17 años.

(*Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto*)  
**(Sin cambios)**

3.5 El linezolid debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.

(*Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto*)  
**(Sin cambios)**

3.6 La clofazimina y la cicloserina o la terizidona pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.

(*Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto*)  
**(Sin cambios)**

3.7 El etambutol puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.

(*Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto*)  
**(Sin cambios)**

3.8 El delamanid puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB RR/MDR de 3 años de edad en adelante que siguen esquemas alargados.

(*Recomendación condicional, certeza moderada en las estimaciones del efecto*)  
**(Sin cambios)**

3.9 La pirazinamida puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB RR/MDR que siguen esquemas alargados.

(*Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto*)  
**(Sin cambios)**

## Recomendaciones de la actualización del 2019

## Recomendaciones de la presente actualización

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

3.10 La combinación de imipenem y cilastatina (imipenem-cilastatina) o el meropenem pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. (*Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto*)<sup>69</sup> (**Sin cambios**)

La amikacina puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR 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 estreptomina puede sustituirla en las mismas condiciones (*recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto*).

3.11 La amikacina puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR 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 estreptomina puede sustituirla en las mismas condiciones. (*Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto*) (**Sin cambios**)

La etionamida o la protionamida pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR 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*).

3.12 La etionamida o la protionamida pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR 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*) (**Sin cambios**)

El ácido *p*-aminosalicílico puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR 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*).

3.13 El ácido *p*-aminosalicílico puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR 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*) (**Sin cambios**)

<sup>69</sup> La combinación imipenem-cilastatina y 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.

## Recomendaciones de la actualización del 2019

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

## Recomendaciones de la presente actualización

3.14 El ácido clavulánico no debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. (*Recomendación firme contra el uso, certeza baja en las estimaciones del efecto*)<sup>70</sup> (**Sin cambios**)

## Recomendaciones de la actualización del 2019

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

En pacientes con TB-RR/MDR 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*).

## Recomendaciones de la presente actualización

### Sección 3: Esquemas alargados para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente

3.15 En pacientes con TB-RR/MDR 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*). (**No hay cambios en la redacción, pero se combinó con la sección anterior, titulada: Sección 3: Esquemas alargados para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente**)

En pacientes con TB-RR/MDR 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*).

3.16 En pacientes con TB-RR/MDR 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*) (**No hay cambios en la redacción, pero se combinó con la sección anterior, titulada: Sección 3: Esquemas alargados para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente**)

En pacientes con TB RR/MDR que siguen esquemas alargados con amikacina o estreptomina, se sugiere para la mayoría de los pacientes una fase intensiva de seis o siete 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*).

3.17 En pacientes con TB RR/MDR que siguen esquemas alargados con amikacina o estreptomina, se sugiere para la mayoría de los pacientes una fase intensiva de seis o siete 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*) (**No hay cambios en la redacción, pero se combinó con la sección anterior, titulada: Sección 3: Esquemas alargados para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente**)

<sup>70</sup> La combinación imipenem-clastatina y 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-clastatina o meropenem.

Recomendaciones de la actualización del 2019	Recomendaciones de la presente actualización
<p><b>Sección 4: Uso del esquema acortado estandarizado para el tratamiento de la TB-MDR</b></p> <p>En pacientes con TB-RR/MDR que no han sido tratados previamente durante más de un 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 nueve a doce meses, en lugar de los esquemas alargados (<i>recomendación condicional, certeza baja en las estimaciones del efecto</i>).</p> <p><i>No incluida en las directrices del 2019</i></p>	<p><b>Sección 2: Esquema acortado totalmente oral con bedaquilina para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente</b></p> <p>2.1 Se recomienda un esquema acortado totalmente oral con bedaquilina de nueve a doce meses de duración en los pacientes con TB resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) confirmada que reúnan los requisitos, que no hayan estado expuestos al tratamiento con los medicamentos de segunda línea contra la TB utilizados en este esquema durante más de un mes y en quienes se haya descartado la resistencia a las fluoroquinolonas. (<i>Recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia</i>) (<i>Recomendación actualizada</i>)</p>
<p><i>No incluida en las directrices del 2019</i></p>	<p><b>Sección 4: El esquema de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) para la tuberculosis multirresistente con resistencia adicional a las fluoroquinolonas</b></p> <p>4.1. En condiciones de investigación operativa, puede utilizarse un esquema de tratamiento de seis a nueve meses de duración compuesto de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) en los pacientes con TB multirresistente (TB-MDR) con resistencia a las fluoroquinolonas, que no hayan estado expuestos a la bedaquilina y el linezolid en absoluto o que no hayan estado expuestos durante más de 2 semanas. (<i>Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto</i>) (<b>Recomendación nueva</b>)</p>
<p><b>Sección 5: Seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento de la TB-MDR mediante el cultivo</b></p> <p>En pacientes con TB RR/MDR 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 (recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones de la precisión de la prueba).</p>	<p><b>Sección 5: Seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento de la tuberculosis multirresistente mediante el cultivo</b></p> <p>5.1. En pacientes con TB resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) 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. (<i>Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones de la precisión de la prueba</i>). <b>Es aconsejable que el cultivo de esputo se repita mensualmente. (Sin cambios)</b></p>

Recomendaciones de la actualización del 2019	Recomendaciones de la presente actualización
<p><b>Sección 6: Comienzo del tratamiento antirretroviral en pacientes que siguen esquemas de segunda línea contra la tuberculosis</b></p> <p>Se recomienda administrar el tratamiento antirretroviral (TAR) a todos los pacientes con infección por el VIH y TB farmacorresistente que necesiten fármacos de segunda línea contra la TB, independientemente de la cifra de linfocitos CD4, tan pronto como sea posible (en las 8 primeras semanas) después del inicio del tratamiento contra la TB (<i>recomendación firme, calidad de la evidencia muy baja</i>).</p>	<p><b>Sección 6: Comienzo del tratamiento antirretroviral en pacientes que siguen esquemas de segunda línea contra la tuberculosis</b></p> <p>6.1. Se recomienda administrar el tratamiento antirretroviral (TAR) a todos los pacientes con infección por el VIH y TB farmacorresistente que necesiten fármacos de segunda línea contra la TB, independientemente de la cifra de linfocitos CD4, tan pronto como sea posible (en las 8 primeras semanas) después del inicio del tratamiento contra la TB. (<i>Recomendación firme, calidad de la evidencia muy baja</i>) (<b>Sin cambios</b>)</p>
<p><b>Sección 7: Tratamiento quirúrgico para los pacientes que siguen tratamiento farmacológico de la TB-MDR</b></p> <p>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 (<i>recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia</i>).</p>	<p><b>Sección 7: Tratamiento quirúrgico para los pacientes que siguen tratamiento farmacológico de la TB-MDR</b></p> <p>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. (<i>Recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia</i>) (<b>Sin cambios</b>)</p>
<p><b>Sección 8: Atención y apoyo a los pacientes con TB-RR/MDR</b></p> <p>Se debe proporcionar a los pacientes que reciben tratamiento contra la TB educación para la salud y asesoramiento sobre la enfermedad y la adhesión al tratamiento (<i>recomendación firme, certeza moderada en la evidencia</i>).</p> <p>Se puede ofrecer a los pacientes que reciben tratamiento contra la TB un conjunto de intervenciones<sup>71</sup> para mejorar la adhesión al tratamiento, junto con la selección de una opción adecuada de administración del tratamiento (<i>recomendación condicional, certeza baja en la evidencia</i>).<sup>72</sup></p>	<p><b>Sección 8: Atención y apoyo a los pacientes con TB-RR/MDR</b></p> <p>8.1 Se debe proporcionar a los pacientes que reciben tratamiento contra la TB educación para la salud y asesoramiento sobre la enfermedad y la adhesión al tratamiento. (<i>Recomendación firme, certeza moderada en la evidencia</i>) (<b>Sin cambios</b>)</p> <p>8.2 Se puede ofrecer a los pacientes que reciben tratamiento contra la TB un conjunto de intervenciones para mejorar la adhesión al tratamiento, junto con la selección de una opción adecuada de administración del tratamiento (<i>recomendación condicional, certeza baja en la evidencia</i>) (<b>Sin cambios</b>)</p>

<sup>71</sup> Entre las intervenciones para mejorar la adhesión al tratamiento se encuentran el apoyo social, como el apoyo material (por ejemplo, alimentos, incentivos económicos, gastos de transporte); el apoyo psicológico; los mecanismos de seguimiento, como las visitas domiciliarias o las comunicaciones de salud digital (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.

<sup>72</sup> 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.



## Recomendaciones de la actualización del 2019

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 TB o a los prestadores de atención de salud:

- mecanismos de seguimiento,<sup>73</sup> monitores digitales para el control de la medicación<sup>74</sup> o ambos (*recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia*);
- apoyo material al paciente<sup>75</sup> (*recomendación condicional, certeza moderada en la evidencia*);
- apoyo psicológico al paciente<sup>76</sup> (*recomendación condicional, certeza baja en la evidencia*);
- formación del personal<sup>77</sup> (*recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia*).

## Recomendaciones de la presente actualización

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 TB o a los prestadores de atención de salud:

- mecanismos de seguimiento, monitores digitales para el control de la medicación<sup>74</sup> o ambos (*recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia*);
- apoyo material al paciente (*recomendación condicional, certeza moderada en la evidencia*);
- apoyo psicológico al paciente (*recomendación condicional, certeza baja en la evidencia*);
- formación del personal (*recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia*). **(Sin cambios)**

<sup>73</sup> 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).

<sup>74</sup> 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.

<sup>75</sup> El apoyo material puede consistir en alimentos o apoyo económico: comidas, cestas de alimentos, complementos alimenticios, vales para alimentos, ayuda para el transporte, ayuda para gastos de manutención, incentivos para la vivienda o bonificaciones económicas. Este apoyo aborda los costos indirectos que asumen los pacientes o las personas que los atienden para acceder a los servicios de salud, e intenta mitigar en lo posible las consecuencias de la pérdida de ingresos relacionada con la enfermedad.

<sup>76</sup> El apoyo psicológico puede consistir en sesiones de asesoramiento o en el apoyo de grupos de pares.

<sup>77</sup> 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 de la actualización del 2019

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

- 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 profesionales no 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*).

## Recomendaciones de la presente actualización

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

- a. Se recomienda el TDO en la comunidad o en el hogar, de preferencia al 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, de preferencia al 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 cuando los prestadores de atención de salud y los pacientes pueden organizarlo y utilizarlo adecuadamente (*recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia*). **(Sin cambios)**

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*).

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*).

8.5 Se debe tratar a los pacientes con TB MDR utilizando ante todo la atención ambulatoria, en lugar de modelos de atención basados principalmente en la hospitalización (*Recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja*). **(Sin cambios)**

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*) **(Sin cambios)**









Para obtener más información, póngase en contacto con:  
World Health Organization  
20, Avenue Appia CH 1211 Geneva 27 Switzerland  
Global TB Programme  
Sitio web: [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)



**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas