



Directrices para el manejo programático de la tuberculosis drogorresistente

Actualización del 2011



**Organización
Mundial de la Salud**

Estas directrices se formularon en cumplimiento del proceso de recopilación de evidencias, análisis y formulación de recomendaciones, tal como se señala en el WHO handbook for guideline development [manual de la OMS para la formulación de directrices] (versión de marzo del 2010; puede consultarse en www.who.int/hiv/topics/mtct/grc_handbook_mar2010_1.pdf).

Primera edición, 2006

Actualización de urgencia, 2008

Actualización del 2011

Catalogación por la Biblioteca de la OMS

Directrices para el manejo programático de la tuberculosis drogorresistente: actualización del 2011.

1. Tuberculosis multidrogorresistente – farmacoterapia; 2. Tuberculosis multidrogorresistente – prevención y control; 3. Medicamentos antituberculosos – administración y dosificación; 4. Infecciones por el VIH – farmacoterapia; 5. Tratamiento antirretroviral de gran actividad; 6. Directrices. I. Organización Mundial de la Salud.

ISBN 978 92 4 150158 3

(Clasificación NLM: WF 310)

© Organización Mundial de la Salud

Reservados todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud pueden consultarse en la página web de la OMS (www.who.int) o pueden adquirirse en Publicaciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (teléf.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: bookorders@who.int).

Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS - ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales - deben dirigirse a Publicaciones de la OMS, por medio del sitio web de la OMS: (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de los 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 Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud no garantiza que la información contenida en la presente publicación sea completa y exacta. Sin embargo, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, sea explícita o implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso del material. La Organización no podrá ser considerada responsable de ningún daño causado por la utilización de los datos.

Impreso por los Servicios de Producción de Documentos de la OMS (Ginebra, Suiza). WHO/HTM/TB/2011.6

Diseño de Inís Communication – www.iniscommunication.com

**Directrices para el
manejo
programático de la
tuberculosis
drogorresistente**
Actualización del 2011



**World Health
Organization**



Índice

Abreviaturas	i
Agradecimientos	ii
Resumen	1
Financiamiento y declaración de intereses	2
Objetivos de las directrices y público destinatario	2
Antecedentes y métodos	3
1. Prueba rápida de sensibilidad a fármacos para el comienzo temprano del tratamiento apropiado	11
2. Monitoreo de la respuesta al tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR)	16
3. Composición de los esquemas anti-tuberculosis de segunda línea	18
4. Duración de los esquemas anti-tuberculosis de segunda línea	24
5. Uso de antirretrovirales en los pacientes tratados con esquemas anti-tuberculosis de segunda línea	27
6. Modelos de atención para el manejo de la TB-MDR	29
Brechas en la investigación	32
Anexo 1. Métodos para la revisión de evidencias y modelamientos	33
Anexo 2. Glosario del GRADE y resumen de los cuadros de evidencias	33
Anexo 3. Toxicidad potencialmente superpuesta de los antirretrovirales y los fármacos anti-tuberculosis (incluidos los fármacos anti-TB de primera línea)	33
Bibliografía	34



Abreviaturas

USAID	Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional
DALY	Año de vida ajustado en función de la discapacidad
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos
GRADE	Clasificación de análisis, formulación y evaluación de recomendaciones
OMS	Organización Mundial de la Salud
UNION	Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
TB	Tuberculosis
TB-DR	Tuberculosis drogo o farmacorresistente
TB-MDR	Tuberculosis multidrogorresistente
TB-XDR	Tuberculosis extensamente resistente
TARV	Tratamiento antiretroviral
PSD	Pruebas de Sensibilidad a Drogas anti TB
PrSD	Pruebas rápidas de Sensibilidad a Drogas anti TB



Agradecimientos

La coordinación de esta actualización del 2011 de las *Directrices para el tratamiento programático de la tuberculosis drogoresistente* estuvo a cargo de Dennis Falzon, con el asesoramiento de Ernesto Jaramillo y Léopold Blanc, del Departamento Alto a la Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud. Se agradece encarecidamente la contribución de los expertos y grupos técnicos que figuran a continuación.

Grupo de Formulación de Directrices (la especialización se indica entre paréntesis)

Jaime Bayona, Socios En Salud, Sucursal Perú (gestión de programas, salud pública)

José A. Caminero, Hospital General Universitario de Gran Canaria (España) y Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias, París (Francia) (práctica clínica)

Charles L. Daley, National Jewish Health, Estados Unidos (práctica clínica)

Agnes Gebhard, KNCV Tuberculosis Foundation, Países Bajos (gestión de programas)

Myriam Henkens, Médecins Sans Frontières, Francia (gestión de programas)

Timothy H. Holtz, HIV/STD Research Program, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, Oficina Regional para Asia, Tailandia (epidemiología, vigilancia, evaluación de programas)

Joël Keravec, Ciencias de Gestión de la Salud, Brasil (gestión de medicamentos)

Salmaan Keshavjee, Facultad de Medicina de Harvard, Estados Unidos (gestión de programas, salud pública)

Aamir J. Khan, Programa contra la Tuberculosis, Hospital Indus, Pakistán (epidemiología, gestión de programas)

Vaira Leimane, Centro Estatal de Infectología, Clínica de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, Letonia (gestión de programas, práctica clínica)

Andrey Mariandyshev, Universidad Médica Estatal del Norte, Archangelsk, Federación Rusa (práctica clínica)

Carole D. Mitnick, Facultad de Medicina de Harvard, Estados Unidos (epidemiología, apoyo de programas)

Gloria Nwagboniwe, Alliance for Hope, Nigeria (sociedad civil)

Domingo Palmero, Departamento de Neumonología, Hospital Muñiz, Argentina (práctica clínica)

M.^a Imelda Quelapio, Tropical Disease Foundation, Filipinas (gestión de programas)

Michael L. Rich, Partners In Health, Estados Unidos (práctica clínica)

Sarah Royce, PATH, Estados Unidos (vigilancia, salud pública)

Sabine Rüsç-Gerdes, Centro Nacional de Referencia para Micobacterias, Alemania (especialista de laboratorio)

Archil Salakaia, Ciencias de Gestión de la Salud, Estados Unidos (gestión de programas)

Rohit Sarin, LRS Institute of TB and Allied Diseases, India (práctica clínica)

Holger Schünemann, Universidad McMaster, Canadá (Jefe del Grupo de Formulación de Directrices; epidemiología, metodología de elaboración de directrices)

Elena Skachkova, Centro Federal de Vigilancia de la Tuberculosis, Federación Rusa (vigilancia)

Francis Varaine, Médecins Sans Frontières, Francia (gestión clínica y de programas)

Sede de la OMS, Ginebra (Suiza) (los integrantes del Grupo de Formulación de Directrices se indican en cursiva)

Departamento Alto a la Tuberculosis de la OMS: *Léopold Blanc, Dennis Falzon^a, Christopher Fitzpatrick, Katherine Floyd, Haileyesus Getahun^a, Malgorzata Grzemska^a, Christian Gunneberg^a, Ernesto Jaramillo^a, Christian Lienhardt, Fuad Mirzayev, Paul Nunn, Mario C. Raviglione, Delphine Sculier^a, Fraser Wares, Karin Weyer, Matteo Zignol^a*

Departamento de VIH: *Chris Duncombe, Marco Antonio de Ávila Vitoria^a*

^a Miembro del Grupo Consultivo de Directrices de la OMS.

Grupo de Revisión Externa (la especialización se indica entre paréntesis en el caso del personal que no pertenece a la OMS)

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

Mercedes Becerra, Facultad de Medicina de Harvard, Estados Unidos (comunidad académica)

Vineet Bhatia, Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental, India

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

Mirtha del Granado, Oficina Regional de la OMS para las Américas, Estados Unidos

Reuben Granich, Departamento de VIH de la OMS, Suiza

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

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

Norbert Ndjeka, Departamento de Salud, Sudáfrica (gestión de programas, práctica

clínica)

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

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

Hendrik Simon Schaaf, Departamento de Pediatría y Salud del Niño, Universidad Stellenbosch y Hospital de Niños de Tygerberg, Sudáfrica (práctica clínica, TB-MDR pediátrica, vigilancia)

Catharina van Weezenbeek, Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental, Filipinas

Irina Vasilyeva, Instituto Central de Investigación sobre la Tuberculosis de la Academia Rusa de Ciencias Médicas, Federación Rusa (investigación, práctica clínica)

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

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

Equipos de revisión de evidencias

Chunling Lu, Carole D. Mitnick: Facultad de Medicina de Harvard, Boston (Massachusetts, Estados Unidos)

Richard A. White: Facultad de Salud Pública de la Universidad de Harvard, Boston (Massachusetts, Estados Unidos)

Gail Kennedy, George Rutherford, Karen Steingart: Universidad de California en San Francisco, California (Estados Unidos)

Matthew Arentz, David Horne, Patricia Pavlinac, Judd L. Walson: Universidad de Washington, Seattle (Washington, Estados Unidos)

Melissa Bauer, Richard (Dick) Menzies: Universidad Olivia Oxlade-McGill, Montreal (Quebec, Canadá)

Consultora: Patricia Whyte, Universidad Griffith, Queensland (Australia) (formulación de directrices)

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



Resumen

Esta actualización del 2011 de las *Directrices para el tratamiento programático de la tuberculosis drogorresistente* tiene la finalidad de servir como un instrumento para su uso por los profesionales de salud pública que trabajan en respuesta a la resolución de la 62.^a Asamblea Mundial de la Salud sobre la prevención y el control de la tuberculosis multidrogorresistente (TB MDR) y la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR). En la resolución WHA62.15, aprobada el 2009, se insta a los Estados Miembros a que elaboren un marco integrado para el manejo y atención de los pacientes con tuberculosis drogorresistente.

Las recomendaciones contenidas en estas directrices abordan las preguntas de mayor interés en cuanto al manejo programático de la tuberculosis drogorresistente: la búsqueda de casos, la multidrogorresistencia, los esquemas de tratamiento, el monitoreo de la respuesta al tratamiento y la selección de los modelos de atención. Las directrices están dirigidas principalmente al personal y a los médicos que trabajan en el tratamiento y el control de la TB, y a los asociados y las organizaciones que prestan soporte técnico y económico a la atención de la tuberculosis drogorresistente en los entornos donde los recursos son limitados.

La OMS publicó las dos primeras ediciones de las directrices en el 2006 y el 2008 mediante comités de redacción de expertos internacionales. La presente actualización del 2011 se emprendió de acuerdo a los requisitos del *WHO handbook for guideline development* [manual para la formulación de directrices] del Comité de Revisión de Directrices de la OMS, en su versión del 2010. El proceso empezó en el 2009, con un ejercicio para determinar el alcance de las directrices (“determinación del alcance”), seguido de revisiones sistemáticas para resumir las evidencias. Para analizar las evidencias y formular recomendaciones se usó el método GRADE (método de clasificación de la valoración, formulación y evaluación de recomendaciones). En el proceso participaron tres grupos: un Grupo Consultivo de Directrices de la OMS de personal con conocimientos técnicos especializados en diferentes aspectos de la tuberculosis y en la formulación de directrices basadas en evidencias; un Grupo de Formulación de Directrices integrado por un grupo multidisciplinario de expertos externos, incluidos clínicos, y un Grupo de Revisión Externa, de expertos que revisaron el proceso y la versión final.

Las recomendaciones promueven el uso más amplio de las pruebas rápidas de sensibilidad a fármacos con técnicas moleculares para detectar a los pacientes con TB resistente a la rifampicina y proporcionar el tratamiento adecuado. El uso de cultivos sigue siendo importante para la detección temprana del fracaso durante el tratamiento. Se usó la mejor información disponible cuando se llevaron a cabo las revisiones para ayudar a decidir la composición y la duración más efectiva del tratamiento para los pacientes con TB-MDR. Se recomienda el uso temprano de antirretrovirales para los pacientes con TB y con infección por el VIH que también reciben esquemas con medicamentos anti-tuberculosis de segunda línea. Se recomienda principalmente modelos de atención ambulatoria para tratar a los pacientes con TB-MDR, con respecto a otros basados predominantemente en la hospitalización.

Se insta a los programas nacionales de control de la TB, los encargados de tomar las decisiones de salud pública y los asociados tanto técnicos como ejecutores que participan en el control de la TB-MDR a que usen las recomendaciones como guía para su trabajo y a que adapten consecuentemente las directrices nacionales. Se espera que estas prácticas promuevan una mayor recopilación de evidencias e inicien nuevas investigaciones, en particular, sobre la composición de los esquemas y la duración del tratamiento, para los pacientes con TB XDR.

Financiamiento y declaración de intereses

El financiamiento para las reuniones y los exámenes incluidos en la actualización de las directrices provino íntegramente de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID). Los expertos del Grupo de Formulación de Directrices y las instituciones donde trabajan contribuyeron con su tiempo para los diversos debates y otras actividades necesarias para el proceso de actualización.

Todos los miembros del Grupo de Formulación de Directrices y del Grupo de Revisión Externa no pertenecientes a la OMS, así como los miembros de los centros académicos que participaron en los exámenes, completaron los formularios de declaración de intereses. Cuatro miembros del Grupo de Formulación de Directrices declararon aquellos intereses que se consideró que representaban un conflicto potencial y se los excusó de las sesiones de reunión del 25 al 27 de octubre del 2010, durante las cuales se trataron las recomendaciones relativas a los esquemas de tratamiento. Jaime Bayona era consultor para la elaboración del diseño de ensayos clínicos para los estudios de un medicamento antituberculoso desarrollado por Otsuka Pharmaceutical Co Ltd (OPC 67683). Charles L. Daley era presidente de vigilancia de la inocuidad de los medicamentos en dos ensayos clínicos llevados a cabo por Otsuka Pharmaceutical Co Ltd. Carole D. Mitnick era miembro de la Junta Científica Asesora de Otsuka Pharmaceutical Co Ltd y desempeñaba una función consultiva sobre el medicamento OPC-67683. M.^a Imelda Quelapio recibía apoyo (tanto económico como no económico) para la investigación de Otsuka Pharmaceutical Co Ltd.

Los siguientes miembros de los centros académicos que realizaron los exámenes de las evidencias de las cuales se derivan las recomendaciones contenidas en estas directrices presentaron sus resultados en la reunión: Matthew Arentz, Melisa Bauer, Richard Menzies, Carole D. Mitnick, Olivia Oxlade, Patricia Pavlinac y Judd L. Walson. No participaron en la formulación de las recomendaciones relacionadas con las revisiones respectivas de las evidencias que llevaron a cabo.

Objetivos de las directrices y público destinatario

El manejo eficaz de la TB drogorresistente (TB-DR) requiere el aporte de diferentes componentes o unidades del programa nacional de control de la tuberculosis. Estos componentes comprenden la detección de casos, el tratamiento, la prevención, la vigilancia, así como el monitoreo y la evaluación del desempeño del programa. En conjunto, tales actividades se denominan como “El manejo programático de la tuberculosis drogorresistente” (MPTD).

Esta actualización del 2011 está propuesta como una herramienta para su uso por los profesionales de la salud, en respuesta a la solicitud de la 62.^a Asamblea Mundial de la Salud de que los Estados Miembros para que formulen un marco integral para el manejo

y la atención de la TB-MDR y la TB-XDR (1). Las recomendaciones tienen los siguientes propósitos:

- abordar las preguntas de mayor interés en el control de la TB-MDR que requieren orientación, para las cuales se han resumido las mejores evidencias disponibles mediante la revisión apropiada de los datos;
- proporcionar una referencia para los países que formulan directrices y políticas nacionales, a fin de expandir la detección y el tratamiento de la TB-MDR como parte integrante de sus programas nacionales.

El público destinatario de las directrices está compuesto por el personal y los médicos que trabajan en el tratamiento y el control de la TB, los asociados a cargo de implementar el manejo programático de la TB-DR, y las organizaciones que prestan soporte técnico y económico a la atención de la TB-DR. Aunque las recomendaciones se han propuesto principalmente para su uso en los países de recursos limitados, también son de aplicación en otros entornos.

Antecedentes y métodos

Las dos primeras ediciones de estas directrices se publicaron en el 2006 (2) y el 2008 (3), como un esfuerzo colaborativo de muchos asociados, la mayoría de los cuales eran miembros del Comité Luz Verde (4). Esta actualización del 2011 cumple los requisitos de la OMS para la formulación de las directrices, según lo especificado en el *WHO handbook for guideline development* [manual para la formulación de directrices] (2010), que consisten en un ejercicio de determinación del alcance inicial, el uso de las revisiones sistemáticas para resumir las evidencias y la aplicación del método GRADE para formular recomendaciones (5).

Las directrices actualizadas se centran en la detección y el tratamiento de la TB-DR en los entornos donde los recursos son limitados. Los temas prioritarios identificados por la OMS en este campo y por sus expertos externos fueron los siguientes:

- la búsqueda de casos (uso de pruebas moleculares rápidas; investigación de contactos y otros grupos de alto riesgo);
- esquemas de tratamiento para la TB-MDR y su duración en los pacientes positivos y negativos al VIH;
- el monitoreo durante el tratamiento;
- los modelos de atención.

Las directrices se limitan a los temas no abarcados por otros documentos de políticas de la OMS publicados recientemente, incluyendo el tratamiento de la TB sensible a los medicamentos y el uso de antirretrovirales, el tratamiento de los pacientes con TB resistente a la isoniacida y el control de la infección tuberculosa. La actualización del 2011 se elaboró mediante un proceso sistemático que comenzó a principios del 2009. Se identificaron las áreas prioritarias que debían incluirse en la actualización a partir de las indicadas como áreas sobresalientes para una dirección futura después de la publicación de la

actualización de urgencia (2008). Las directrices anteriores del MPTD se evaluaron mediante un cuestionario para los usuarios (6). Se invitó a distintos expertos, como especialistas en la TB, profesionales de salud pública, personal de los programas nacionales de control de la tuberculosis, metodólogos de directrices, miembros de la sociedad civil y organizaciones no gubernamentales que prestaban soporte técnico, y el personal de la OMS, para formar un Grupo de Formulación de Directrices para fundamentar el proceso de actualización. Se nombró un segundo grupo, formado por personal de los programas nacionales de control de la tuberculosis, asesores regionales de la tuberculosis de la OMS, y expertos clínicos y de salud pública, a fin de que sirviera como Grupo de Revisión Externa (la composición de ambos grupos figura en la lista de agradecimientos).

El Grupo de Formulación de Directrices hizo aportaciones sobre la selección de las preguntas para abordar los temas polémicos sobresalientes o las áreas en las que estaban justificados los cambios en las políticas o la práctica. Asimismo, seleccionó y calificó los resultados para determinar aquellos que eran fundamentales o importantes para tomar decisiones sobre las recomendaciones, y para identificar los datos que había que buscar durante la recuperación y la síntesis de las evidencias. En septiembre del 2009, se había acordado el alcance de las directrices, se habían formulado las preguntas, y se habían finalizado la selección y la calificación de los resultados principales. Entre octubre del 2009 y mayo del 2010, se comisionaron equipos de los principales centros académicos para revisar y recopilar las evidencias. Los resultados iniciales de las revisiones se pusieron a disposición de los miembros del Grupo de Formulación de Directrices antes y durante una reunión para formular las recomendaciones celebradas en la sede de la OMS en Ginebra (Suiza), del 25 al 27 de octubre del 2010.

Preguntas y resultados

En el cuadro 1 se indican las siete preguntas prioritarias identificadas por el Grupo de Formulación de Directrices, redactadas en el formato PICR (población, intervención, comparador, resultado) o en un formato similar.

1. ¿A qué prevalencia de TB-MDR en cualquier grupo de pacientes con TB está justificada la prueba rápida de sensibilidad a fármacos para detectar la resistencia a la rifampicina y a la isoniazida, o solamente a la rifampicina en todos los pacientes del grupo en el momento de diagnóstico de la TB, a fin de prescribir el tratamiento apropiado desde un principio?
2. En los pacientes con TB-MDR que reciben un tratamiento apropiado en entornos con una microscopia directa confiable, ¿es más o menos probable que el monitoreo con el uso de la baciloscopia del esputo solamente en lugar de la baciloscopia y el cultivo del esputo, lleve a uno de los resultados enumerados en el cuadro 2?

3. Al diseñar esquemas para pacientes con TB-MDR, ¿es más o menos probable que la inclusión de medicamentos específicos (con o sin sensibilidad documentada) lleve a uno de los resultados descritos en el cuadro 2?
4. Al diseñar esquemas para pacientes con TB-MDR, ¿la inclusión de una menor cantidad de medicamentos en el esquema (dependiendo de los medicamentos usados, los antecedentes de su uso por el paciente y la sensibilidad de las cepas aisladas) es más o menos probable llegar a uno de los resultados descritos en el cuadro 2?
5. En los pacientes con TB-MDR, ¿es más o menos probable que el tratamiento más corto, en comparación con la duración recomendada actualmente por la OMS, dé lugar a los resultados descritos en el cuadro 2?
6. En los pacientes con VIH y TB-DR, y que reciben tratamiento antirretroviral ¿es más o menos probable que el uso de fármacos con toxicidad superpuesta y potencialmente sumatoria, en comparación con evitarlas, dé lugar a los resultados descritos en el cuadro 2?
7. En los pacientes con TB-MDR, ¿es más o menos probable que el tratamiento ambulatorio, en comparación con el tratamiento hospitalario, dé lugar a los resultados descritos en el cuadro 2?

Cuadro 1. Preguntas en formato PICR para la actualización de las directrices correspondiente al 2011

En el cuadro 2 se resumen los resultados ponderados que el Grupo de Formulación de Directrices seleccionó. Catorce miembros presentaron las puntuaciones de los resultados que consideraron los más fundamentales al tomar las decisiones sobre las estrategias con respecto a las pruebas y el tratamiento. Se pidió a los miembros que, para puntuar los resultados, adoptaran una perspectiva social. La importancia relativa se puntuó según una escala gradual:

1 a 3 puntos: Sin importancia para formular recomendaciones sobre la elección de las estrategias con respecto a las pruebas y el tratamiento de la TB-DR*

4 a 6 puntos: Importante, pero no fundamental, para formular recomendaciones sobre la elección de las estrategias con respecto a las pruebas y el tratamiento.

7 a 9 puntos: Fundamental para formular recomendaciones sobre la elección de las estrategias con respecto a las pruebas y el tratamiento.

*En esta categoría no se puntuó ninguno de los resultados.

Cuadro 2. Posibles resultados más importantes al tomar las decisiones sobre la elección de las estrategias con respecto a las pruebas y el tratamiento de la TB-DR

Resultados (el texto entre paréntesis muestra el mismo resultado reformulado en negativo)	Puntuación media	Importancia relativa
1. Curado (fracaso del tratamiento)	8,7	Fundamental
2. Inicio inmediato del tratamiento apropiado	8,3	Fundamental
3. Evitar la adquisición o amplificación de la drogoresistencia	8,1	Fundamental
4. Supervivencia (muerte por tuberculosis)	7,9	Fundamental
5. Permanecer sin enfermedad después del tratamiento; manteniendo una curación (recaída)	7,6	Fundamental
6. Mantenimiento del caso para que el paciente con TB permanezca adherente al tratamiento (abandono o interrupción del tratamiento debido a falta de adherencia)	7,6	Fundamental
7. Cobertura de la población o acceso al tratamiento apropiado de la TB-DR	7,5	Fundamental
8. Conversión del frotis o del cultivo durante el tratamiento	7,4	Fundamental
9. Detección acelerada de la drogoresistencia	7,4	Fundamental
10. Evitar tratamiento innecesario de TB-MDR	7,2	Fundamental
11. Cobertura de la población o acceso al diagnóstico de la TB-DR	7,1	Fundamental
12. Prevención o interrupción de la transmisión de la TB-DR a otras personas, incluidos otros pacientes y trabajadores de salud	6,9	Importante, pero no fundamental
13. Duración más breve posible del tratamiento	6,7	Importante, pero no fundamental
14. Evitar la toxicidad y las reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos	6,5	Importante, pero no fundamental
15. Costo para el paciente, incluidos los costos médicos directos y otros costos, como el transporte y la pérdida de salario a causa de la discapacidad	6,4	Importante, pero no fundamental
16. Resolución de los signos y los síntomas de la tuberculosis; capacidad para reanudar las actividades de la vida cotidiana	6,3	Importante, pero no fundamental
17. Interacción entre los fármacos anti-tuberculosis y otros medicamentos no anti-tuberculosis	5,6	Importante, pero no fundamental
18. Costo para el programa de control de la tuberculosis	5,4	Importante, pero no fundamental

Para los fines de la pregunta 1 (cuadro 1), el debate que llevó a formular las recomendaciones del término usado como pruebas rápidas se refiere a aquellas pruebas que proporcionan un diagnóstico en un plazo de dos días después del análisis de la muestra; por lo tanto, comprende únicamente las pruebas que usan técnicas moleculares (análisis de sondas en línea y Xpert FRM/RIF¹). Los diferentes grupos de fármacos a los que se hace referencia en el texto están compuestos por los medicamentos que se muestran en el cuadro 3. En los análisis de los datos correspondientes a las preguntas 3 a 5, se encontró que se usa la estreptomina pero, en general, se considera un medicamento de primera línea. Entre las fluoroquinolonas de última generación se cuentan el levofloxacin (750 mg/día o más), el moxifloxacin, el gatifloxacin y el sparfloxacin. Para este análisis, el ciprofloxacino, el ofloxacino y levofloxacin (hasta 600 mg/día) se consideraron fluoroquinolonas de generación anterior.

Cuadro 3. Grupos de medicamentos anti-tuberculosis de segunda línea a los que se hace referencia en estas directrices

Nombre del grupo	Antituberculoso	Abreviatura
Medicamento parenteral de segunda línea (anti-tuberculosis inyectables)	kanamicina	Km
	amikacina	Am
	capreomicina	Cm
Fluoroquinolonas	levofloxacin	Lfx
	moxifloxacin	Mfx
	gatifloxacin	Gfx
	ofloxacino	Ofx
Antituberculosos bacteriostáticos orales de segunda línea	etionamida	Eto
	protionamida	Pto
	cicloserina	Cs
	terizidona	Trd
	ácido <i>p</i> -aminosalicílico	PAS
Medicamentos del grupo 5	clofazimina	Cfz
	linezolid	Lzd
	amoxicilina/clavulanato	Amx/Clv
	tioacetazona	Thz
	claritromicina	Clr
	imipenem	Ipm

Nota importante. En algunas de las cohortes incluidas en este análisis se usaron también otros medicamentos generalmente no considerados anti-TB de segunda línea para tratar la TB-DR. Estos incluyeron la *viomicina*, de administración parenteral, las fluoroquinolonas *ciprofloxacino* y *sparfloxacin*, así como la *azitromicina*, la *roxitromicina*, la *isoniacida a dosis altas* y la *tioridazina*, que estaban incluidos en el grupo 5.

¹ El Xpert MTB/RIF es un método disponible en la actualidad en el que se emplea la tecnología de amplificación del ácido nucleico en tiempo real totalmente automatizada para una detección rápida y simultánea de la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina.

Evaluación de evidencias y su calificación

Los equipos de revisión de evidencias evaluaron las evidencias correspondientes a las preguntas y sus resultados mediante una serie de revisiones bibliográficas sistemáticas, según una metodología aprobada que estaba documentada (anexo 1). Se sometieron a tamizaje los títulos, los resúmenes y el texto completo de la literatura potencialmente relevante, con el uso de palabras clave de temas y palabras clave de texto. La búsqueda no se limitó al tipo de estudio o al periodo. Se contactó a los autores en el terreno y con los miembros del Grupo de Formulación de Directrices para detectar los estudios faltantes o los estudios en curso. Se recogieron los datos basados en casos, de los autores de los estudios publicados, para analizar los efectos en relación con las preguntas que tratan sobre la bacteriología y los esquemas de tratamiento (preguntas 2 a 6 en el cuadro 1). Se elaboraron modelos en el contexto de las preguntas 1 y 2. La pregunta sobre los modelos de atención (pregunta 7) se abordó mediante una revisión de los estudios publicados e inéditos que contenían una evaluación económica total de los pacientes en tratamiento por TB-MDR.

En lo posible, se calcularon los efectos relativos (razones de riesgo, riesgos relativos o razones de posibilidades de un suceso) de los datos compartidos de los estudios incluidos. En dos de los análisis, el resultado se expresó como el costo por año de vida ajustado a la discapacidad (DALY) evitada. El DALY es un indicador resumido que expresa la carga de la mortalidad y la morbilidad en un único valor: la salud perfecta se valora como 1, y la muerte, como 0 (un año con tuberculosis se valora como 0,729) (7). En el caso del modelamiento de la prueba rápida de sensibilidad a fármacos (PrSD), los resultados calculados de los costos comprendieron los costos totales por cada estrategia de detección de sensibilidad a drogas, el costo por caso evitado de TB-MDR, el costo por muerte por TB evitada y el costo por DALY evitado. No se calcularon la transmisión de las cepas resistentes ni los casos secundarios posteriores. En el caso del análisis de los modelos de atención (pregunta 7), los costos considerados para su inclusión podían ser de cualquiera de las siguientes perspectivas: el costo desde la perspectiva del proveedor del servicio de salud, el costo desde la perspectiva del paciente (incluidos los costos médicos directos, así como los costos indirectos relacionados con el transporte) y el costo social total. Siempre que fue posible, se incluyeron en los resultados las siguientes condiciones de egreso: la proporción de éxito del tratamiento, abandonos o muertes a largo plazo (incluidos los casos secundarios, abandonos y recaídas) y la tasa de reproducción de casos (transmisión a partir de los casos primarios).

Para cada pregunta, se prepararon los perfiles de las evidencias del método GRADE, de acuerdo con los resultados de las revisiones sistemáticas, con ayuda de un método estandarizado. Estos resúmenes presentan el efecto de la intervención sobre cada resultado (por ejemplo, el número de pacientes con TB-MDR), así como la calidad de las evidencias por cada resultado. Se evaluó la calidad de las evidencias usando los siguientes criterios: el diseño del estudio, las limitaciones en los estudios (riesgo de sesgo), la imprecisión, la inconsistencia, el carácter indirecto, el sesgo de publicación, la magnitud del efecto, las relaciones dosis-efecto y la confusión residual. La calidad de las evidencias se clasificó en cuatro niveles (cuadro 4).

Cuadro 4. Calidad de las evidencias y definiciones (8)

Calidad de las evidencias	Definición
<i>Alta</i> (⊕⊕⊕⊕)	Es poco probable que la investigación posterior cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.
<i>Moderada</i> (⊕⊕⊕○)	Es probable que la investigación posterior tenga una repercusión importante sobre nuestra confianza en el efecto y puede cambiar la estimación.
<i>Baja</i> (⊕⊕○○)	Es muy probable que la investigación posterior tenga una repercusión importante sobre nuestra confianza en el cálculo del efecto y es probable que cambie la estimación.
<i>Muy baja</i> (⊕○○○)	Cualquier estimación del efecto es muy incierto.

El Grupo de Formulación de Directrices celebró teleconferencias para tratar las evidencias disponibles, la presentación de los resultados y su impacto sobre la formulación de recomendaciones. Se eligió a un ponente entre los miembros del grupo para evaluar las evidencias para cada una de las preguntas y para complementar la presentación de las evidencias por los equipos de revisión. Se celebró una reunión preparatoria en septiembre del 2010 para examinar los resultados provisionales del trabajo en relación con las preguntas sobre los esquemas de tratamiento y su duración, y el uso de las PrSD. El grupo se reunió en la sede de la OMS en Ginebra, entre el 25 y el 27 de octubre, para formular las recomendaciones revisadas. Una semana antes de la reunión, los miembros pudieron examinar los perfiles de las evidencias correspondientes a cada pregunta, mediante un sitio web electrónico, protegido por contraseña (sitio de EZ Colab). Durante la reunión y en los siguientes meses, se compartieron con el grupo, en el mismo sitio, archivos adicionales y las versiones sucesivas de las directrices.

En la reunión, los miembros del Grupo de Formulación de Directrices, al preparar las recomendaciones, evaluaron los perfiles de las evidencias del método de GRADE. El grupo usó tablas estandarizadas de decisiones para pasar de las evidencias a las recomendaciones. Se preparó una tabla por cada recomendación para registrar las decisiones y conseguir que el grupo considerara uniformemente la calidad de las evidencias, la certidumbre acerca del equilibrio entre las ventajas y los perjuicios, la semejanza en los valores y los costos de una intervención en comparación con la alternativa. Los perfiles les permitieron a los miembros basar sus juicios al formular las recomendaciones sobre las evidencias resumidas de una manera concisa y uniforme. Se llegó a un acuerdo sobre las recomendaciones después de los debates. En sus deliberaciones, los miembros del grupo evaluaron el nivel de las evidencias y juzgaron la solidez de las recomendaciones según los criterios que se muestran en el cuadro 5 (véase un glosario de términos del método de GRADE en el anexo del sitio web).

Cuadro 5. Evaluación de la solidez de una recomendación

Solidez	Definición
<i>Fuerte</i>	El Grupo de Formulación de Directrices está seguro de que los efectos deseables de adherencia a la recomendación pesan más que los efectos indeseables.

Condiciona El Grupo de Formulación de Directrices concluye que es probable que los efectos deseables de la adherencia a una recomendación pesen más que los efectos indeseables.

Aparte de la calidad de las evidencias, se determinó la solidez de una recomendación por el equilibrio entre los efectos deseables y los indeseables, los valores y las preferencias, y los costos o la asignación de recursos (5). A mayor calidad de las evidencias, mayor es la probabilidad de que den lugar a una recomendación fuerte. Sin embargo, puede formularse una recomendación fuerte en presencia de evidencias de muy baja calidad, en vista de la variabilidad en los valores y las preferencias entre los expertos, el equilibrio entre las consecuencias deseables y las indeseables de una intervención, y la implicancia de los recursos. Por ejemplo, las evidencias de los estudios observacionales sin asignación aleatoria son siempre de baja calidad; sin embargo, si los estudios son metodológicamente sólidos (no disminuidos por las inquietudes acerca de la validez) y los estimados del efecto son consistentes, quizá todavía sea posible dar una recomendación fuerte. Es importante señalar que, al formular una recomendación condicional, el grupo consideró su aplicación solo a un grupo, población o entorno específico, o que las nuevas evidencias quizá cambien el equilibrio entre el riesgo y los beneficios, o que los beneficios quizá no justifiquen el costo o los requerimientos de los recursos en todos los entornos (véase también la tabla 6).

Las recomendaciones de estas directrices deben leerse junto con los comentarios acompañantes sobre las evidencias disponibles, que son relevantes para su interpretación e implementación adecuadas.

Cuadro 6. Implicaciones de la solidez de una recomendación para diferentes usuarios (5)

Perspectiva	Recomendación fuerte	Recomendación condicional
Para los pacientes	La mayoría de las personas en esta situación desearían el procedimiento recomendado, y sólo una proporción pequeña, no. Es probable que no se necesiten ayudas formales para la toma de decisiones para ayudar a las personas a tomar decisiones compatibles con sus valores y preferencias.	La mayoría de las personas en esta situación desearían el procedimiento sugerido, pero muchos, no.
Para los clínicos	La mayoría de las personas deberían recibir la intervención. La adherencia a esta recomendación según las directrices podría usarse como un criterio de calidad o un indicador de desempeño.	Reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para cada paciente en concreto, y que se debe ayudar a los pacientes a llegar a una decisión de manejo compatible con sus valores y preferencias. Las ayudas para la toma de decisiones quizá sean útiles para ayudar a los individuos a tomar decisiones compatibles con sus valores y preferencias.
Para los que elaboran las políticas	En la mayoría de los casos, la recomendación se puede adaptar como política.	La elaboración de políticas exigirá un debate y una participación considerables de diversas partes interesadas.

Revisión externa

El Grupo de Revisión Externa hizo comentarios sobre las preguntas durante su formulación (a mediados del 2009) y en un borrador de las directrices, incluidas las recomendaciones, después de las observaciones del Grupo de Formulación de Directrices (a principios del 2011). Para el debate inicial, ocho de los revisores presentaron observaciones que se usaron para el conjunto revisado de preguntas prioritarias presentadas a los centros de revisión de evidencias para las revisiones sistemáticas. A principios del 2011, seis revisores hicieron comentarios sobre el borrador de las directrices.

Publicación, implementación, evaluación y vencimiento

Las directrices se publicarán en inglés en el sitio web de la OMS, así como en una publicación arbitrada. El departamento de Alto a la Tuberculosis de la OMS colaborará estrechamente con las oficinas regionales y nacionales, la alianza Alto a la Tuberculosis y otros asociados ejecutores, para garantizar su difusión amplia mediante los formatos electrónico e impreso.

Se planifica un manual complementario para el 2011, a fin de brindar información práctica sobre la puesta en práctica del manejo programático de la TB-DR. En ese manual se actualizarán las directrices anteriores sobre este tema.

Se creará una evaluación de la manera en que los usuarios han implementado las directrices, a fin de cuantificar diferentes dimensiones de la captación de las recomendaciones, incluidos el tiempo hasta la adaptación (si la hay) y las barreras para la implementación efectiva.

Se prevé que el Departamento Alto a la Tuberculosis, en colaboración con sus asociados, revise y actualice estas directrices, aproximadamente cuatro años después de su publicación o antes, si aparecen nuevas evidencias, esquemas o pruebas diagnósticas.



1. Prueba rápida de sensibilidad a fármacos para el comienzo oportuno del tratamiento apropiado

Recomendación

Se recomienda la prueba rápida de sensibilidad (PrSD) a la isoniacida y a la rifampicina, o solo a la rifampicina, en lugar de las pruebas convencionales o en ausencia de pruebas en el momento del diagnóstico de la TB, en función de los recursos disponibles (recomendación condicional, ⊕○○○/evidencias de muy baja calidad).

Evidencias

Las evidencias usadas para determinar el momento óptimo de realización de la prueba de sensibilidad a fármacos (PSD) y el método de la prueba que se debe usar dependieron de las simulaciones del trabajo de modelamiento (9). El uso de modelos tiene limitaciones inherentes, que guardan relación con las suposiciones de fondo. Sin embargo, los análisis de sensibilidad demostraron unos resultados bastante consistentes cuando se variaron las condiciones epidemiológicas y los costos.

Para los fines de la recomendación, el grupo consideró que una prueba rápida es aquella que proporciona un diagnóstico de la resistencia a la isoniacida y a la rifampicina, o solamente a la rifampicina, dentro de los dos días del análisis de la muestra. Solo las pruebas moleculares pueden detectar tan rápidamente la resistencia, de las cuales, la OMS recomienda actualmente el uso de dos tecnologías: el análisis con sondas en línea y Xpert MTB/RIF. Las PSD convencionales del cultivo de micobacterias proporciona los resultados en un plazo de uno a tres meses.

Las condiciones de egreso de interés fueron la reducción de la mortalidad, mayor probabilidad de curación, una disminución del desarrollo de resistencia adicional y una disminución de la probabilidad de fracasos y recaídas, expresado como el costo por DALY evitado. El modelo no tuvo en cuenta la transmisión en curso que puede producirse si se retrasa el diagnóstico de resistencia.

Resumen de los hallazgos

La realización de la PSD en todos los pacientes antes del tratamiento, con el empleo de una prueba rápida que detecta la resistencia a la isoniacida y a la rifampicina fue la mejor estrategia para evitar defunciones y evitar la TB-MDR adquirida. El trabajo de modelamiento mostró que la prueba rápida de ambas, isoniacida y rifampicina, en el momento de diagnóstico, fue la estrategia más costo efectiva para cualquier grupo de pacientes o entornos, aun a niveles muy bajos de resistencia entre los pacientes con TB (TB-MDR en > 1% y resistencia a la isoniacida [diferente de la TB-MDR] en > 2%). En los pacientes sin tratamiento previo, la PSD al comienzo del tratamiento fue una mejor estrategia que la espera para realizar la prueba solo a los pacientes que permanecían con baciloscopia positiva en un momento posterior de la evolución de su tratamiento de primera línea.

La PrSD solamente a la rifampicina no tuvo la misma ventaja que la PrSD tanto a la isoniacida como a la rifampicina. Esto se debe a que la PrSD para la rifampicina sola, no puede prevenir la adquisición de resistencia adicional en los pacientes resistentes solamente a la isoniacida.

Ventajas

Un tiempo breve hasta el diagnóstico puede influir en la composición del tratamiento inicial de un paciente y aumentar la probabilidad de comenzar tempranamente el tratamiento apropiado. Por consiguiente, las ventajas probables de la PrSD incluyen unas mayores tasas de curación, una disminución de la mortalidad, la disminución del desarrollo de farmacoresistencia adicional y una disminución de la probabilidad de fracaso y recaída.

Por lo general, la detección de la resistencia a la rifampicina mediante Xpert MTB/RIF basta para comenzar un esquema de tratamiento de segunda línea para TB en un paciente (10), sujeto a una prueba confirmatoria en situaciones con baja resistencia a la rifampicina (véase también en “Riesgos”).

El uso de las pruebas rápidas para detectar la resistencia tanto a la rifampicina como a la isoniacida tendría unos mejores resultados que las pruebas para detectar la resistencia solamente a la rifampicina. La detección de pacientes con resistencia solamente a la isoniacida puede brindar una oportunidad para iniciar un tratamiento eficaz antes de que se desarrolle la adquisición adicional de resistencia a la rifampicina. Los supuestos del modelamiento incluían el tratamiento apropiado de la TB no MDR resistente a la isoniacida.

No se ha determinado el esquema óptimo para el tratamiento de las cepas resistentes a la isoniacida y las ventajas quizá sean menores si se usan esquemas subóptimos.

En el modelo no se incluyó el efecto sobre la transmisión secundaria de las cepas resistentes y, por consiguiente, es probable que los estimados de disminución de la mortalidad y la morbilidad a partir de la detección y el tratamiento tempranos sean conservadores. Los mayores costos del uso de la prueba diagnóstica se pueden compensar por una reducción del requerimiento de capacidad de los laboratorios convencionales de la TB que quizá sea considerable.

Riesgos

Los perjuicios de la PrSD incluyen los resultados falsos positivos que llevan al desperdicio de los recursos y una mayor toxicidad para el paciente por la administración innecesaria de medicamentos de segunda línea. La consideración sobre estos posibles perjuicios es particularmente importante en los grupos de pacientes en los cuales la resistencia a la rifampicina es muy infrecuente. La resistencia a la rifampicina detectada por Xpert MTB/RIF en tal situación tendrá un valor predictivo bajo y los resultados deben confirmarse mediante la prueba fenotípica de sensibilidad a fármacos o mediante el análisis con sondas en línea (10). Otro posible perjuicio por administrar a todos los pacientes resistentes a la rifampicina un esquema para TB-MDR es la exclusión de la isoniacida de su tratamiento, privándolos, por lo tanto, de una droga bactericida inocua y útil.

Valores y preferencias

Se asignó un gran valor a los resultados como prevención de muertes y de transmisión de la TB-MDR a consecuencia de un diagnóstico tardío, así como una disminución de los costos. Tales costos para el programa de control de la TB se consideraron importantes pero no fundamentales. La recomendación es condicional, en parte, debido a los recursos requeridos para su implementación. Los programas que no pueden cumplir la recomendación para las pruebas rápidas en el momento del diagnóstico de la TB en todos los grupos de pacientes según los umbrales mencionados más arriba pueden decidir la realización de la prueba rápida en los pacientes previamente tratados (11) y en otros grupos con un mayor riesgo de sufrir TB-MDR, idealmente, de acuerdo con los datos de vigilancia.

2. Monitoreo de la respuesta al tratamiento de la TB-MDR

Recomendación

Se recomienda el uso de la baciloscopía y el cultivo del esputo en lugar de solamente la baciloscopía del esputo para el monitoreo, durante el tratamiento de los pacientes con TB-MDR (recomendación condicional, ⊕○○○/evidencias de muy baja calidad).

Evidencia

Las evidencias para evaluar cuál es la mejor manera de monitorear el tratamiento en los pacientes con TB-MDR usando la baciloscopía y el cultivo del esputo en los entornos con microscopia directa confiable se basaron en los datos recopilados a partir de diez estudios observacionales publicados (12-19). En todos los análisis se usó el monitoreo mensual mediante el cultivo como referencia. Para calcular la razón de riesgo del fracaso se usaron modelos de riesgos proporcionales de Cox de efectos aleatorios, comparando el cultivo mensual con estrategias alternativas de monitoreo.

Resumen de los hallazgos

La realización mensual de la baciloscopía y el cultivo del esputo fue la mejor estrategia para la identificación más temprana de los fracasos. El empleo únicamente de la baciloscopía del esputo se tradujo en un retraso de la detección del fracaso: cuando se hizo mensualmente en lugar de a intervalos bimensuales, aumentó ligeramente (no significativamente) la detección del fracaso. En los pacientes con baciloscopía negativa al comienzo del tratamiento, el monitoreo mensual del frotis (en comparación con el cultivo) dio como resultado un riesgo mayor estadísticamente significativo, de retraso de la detección del fracaso, en comparación con los pacientes con baciloscopía positiva. Los estimados estratificados por el estado serológico del VIH, el índice de masa corporal y la extensión de la enfermedad en la radiografía del tórax no fueron significativamente diferentes ($p > 0,05$).

No se midieron los criterios finales relacionados con la farmacorresistencia, el inicio del tratamiento apropiado y la adquisición de la resistencia. No hubo información acerca de la reversión o de la reinfección ni se dispuso de datos para evaluar la calidad del cultivo y el examen del frotis. No se valoraron otros métodos de evaluación de la respuesta al tratamiento, como los indicadores clínicos o la radiografía de tórax.

Ventajas

El uso concomitante de los resultados de la baciloscopia y del cultivo del esputo ayuda a identificar a los pacientes cuya bacteriología sigue siendo positiva o revierte a la positividad después de una conversión inicial al negativo. Esto es de utilidad para que los clínicos identifiquen a los pacientes con probabilidad de fracasar al tratamiento y para que establezcan oportunamente las medidas de control de la infección. Hubo una certeza general acerca del riesgo de que no se detecte o se retrase la detección del fracaso al usar únicamente el frotis en lugar del cultivo. Cabría esperarse que hubiera ventajas adicionales de la disminución de la transmisión y del desarrollo de resistencia, así como de los cambios apropiados en los esquemas de tratamiento, pero el análisis no abordó explícitamente estas cuestiones.

Riesgos

Es previsible que el retraso de la detección del fracaso aumente la transmisión y la probabilidad de adquisición de resistencia. Hasta el momento, para el monitoreo de los pacientes en tratamiento de una TB-MDR, se ha recomendado como mínimo un examen mensual de la baciloscopia y del cultivo de esputo, antes de la conversión del cultivo al negativo², y un cultivo trimestral con un examen mensual del frotis después de la conversión (3).

Aunque el cultivo mensual realizado durante todo el tratamiento mostrara la ventaja más alta para detectar los fracasos, la implicancia de los recursos es importante. El costo del examen del frotis del esputo solamente varió entre un cuarto a la mitad del costo combinado del cultivo y la baciloscopia (de acuerdo con la información de nueve estudios revisados para estas directrices) (20-26). Es probable que esta diferencia quizá sea mayor cuando no está disponible fácilmente el diagnóstico por cultivo. Se requieren más recursos de laboratorio (personal, equipo, servicios) para realizar el cultivo, y hay menos laboratorios de cultivo en condiciones de bajos recursos de los países con carga más alta. En los entornos en los que el riesgo de que fracase el tratamiento es bajo, se puede dar prioridad a algunos pacientes seleccionados para el cultivo mensual.

La calidad del desempeño del cultivo difiere de manera importante. Los cultivos falsos positivos podrían traducirse en cambios en el esquema que pueden implicar una mayor cantidad de medicamentos potencialmente tóxicos. Un resultado falso negativo del cultivo puede influir en una decisión terapéutica basada en los hallazgos clínicos y de la baciloscopia directa.

Valores y preferencias

Se asignó un valor elevado a los resultados como evitar la muerte, disminuir la transmisión de TB-MDR que podría ser consecuencia del retraso del diagnóstico y evitar un mayor uso de recursos. La recomendación es condicional, en parte, debido a los recursos requeridos para su implementación.

Como la baciloscopia directa del frotis de esputo puede identificar los casos más infecciosos en un tiempo muy breve, tiene un valor agregado, acompañado del cultivo para los fines del control de infección.

² Definida como dos conjuntos consecutivos de resultados negativos de la baciloscopia y del cultivo del esputo de muestras tomadas con un intervalo de separación mínimo de 30 días.

3. Composición de los esquemas anti-TB de segunda línea

Recomendaciones

- 3.1 En el tratamiento de los pacientes con TB-MDR, debe usarse una fluoroquinolona (recomendación fuerte, ⊕○○○/evidencias de muy baja calidad).
- 3.2 En el tratamiento de los pacientes con TB-MDR, debe usarse una fluoroquinolona de última generación en lugar de una de generación anterior (recomendación condicional, ⊕○○○/evidencias de muy baja calidad).
- 3.3 En el tratamiento de los pacientes con TB-MDR, debe usarse etionamida (o pretionamida) (recomendación fuerte, ⊕○○○/evidencias de muy baja calidad).
- 3.4 En el tratamiento de los pacientes con TB-MDR, en la fase intensiva³ deben incluirse cuatro medicamentos anti-TB de segunda línea con probabilidad de ser eficaces (incluido un agente parenteral), así como la pirazinamida (recomendación condicional, ⊕○○○/evidencias de muy baja calidad).
- 3.5 En el tratamiento de los pacientes con TB-MDR, los esquemas deben contener al menos la pirazinamida, una fluoroquinolona, un medicamento parenteral, la etionamida (o protionamida), y la cicloserina o el PAS (ácido *p*-aminosalicílico) si no puede usarse la cicloserina (recomendación condicional, ⊕○○○/evidencias de muy baja calidad).

Evidencia

La evidencia utilizada para abordar las cuestiones sobre que drogas incluir (con o sin información sobre sus patrones de DST) y el número de medicamentos que se usan en regímenes para pacientes con TB-MDR se basó en estudios publicados en tres grandes revisiones sistemáticas (27-29). Los tres buscaron opiniones en las bases de datos EMBASE y MEDLINE, así como la Biblioteca Cochrane y el ISI Web of Science. Los estudios publicados antes de 1970 y aquellos que incluyen sólo los casos de XDR-TB fueron excluidos. Los revisores luego escogieron datos de pacientes individuales de los estudios que iba a aparecer en las revisiones sistemáticas de un meta-análisis.

³ La fase intensiva es la parte inicial de un ciclo de tratamiento durante la cual se usa un fármaco por vía parenteral (inyectable).

El meta-análisis incluyó 32 estudios con más de 9000 episodios de tratamiento para los cuales se pudo establecer comunicación con los autores y ellos estuvieron dispuestos a compartir sus datos (30). Se excluyó a los pacientes con TB-XDR (N = 410), ya que se consideró que sus esquemas de tratamiento no eran comparables a las de otros pacientes con TB-MDR. Las cohortes incluidas tenían que haber tenido al menos 25 pacientes que recibían tratamiento para TB-MDR y uno o más de los resultados del tratamiento que cumplían con las definiciones estándar (31). Se imputaron los valores ausentes correspondientes a edad, sexo, antecedente de TB, extensión de la enfermedad, la infección por el VIH y la PSD (> 50% de los miembros de la cohorte tenían un valor observado para estas variables), pero no los de la modalidad de tratamiento o del resultado. Ninguna de las cohortes formaba parte de ensayos controlados y aleatorizados y, por lo tanto, se consideró que la calidad de las evidencias era baja o muy baja. Cuando las razones de posibilidades (OR) en el análisis se ajustaron según la edad, el sexo, el estado serológico para el VIH, el antecedente de tratamiento anti-TB, el antecedente de tratamiento de TB-MDR y la extensión de la enfermedad, sigue habiendo un riesgo de sesgo considerable (es posible que ciertos medicamentos sólo se hayan usado para los pacientes más enfermos). Otras limitaciones fueron la averiguación incompleta de la recaída, la escasa representación de ciertas regiones geográficas y la pérdida de datos de algunas de las variables examinadas.

Los hallazgos de este análisis tal vez no sean necesariamente generalizables a todos los habitantes en los entornos con prevalencias altas o bajas de farmacoresistencia o con diferentes niveles de recursos. No obstante, los resultados de este análisis representaron las mejores evidencias disponibles hasta la fecha para que el grupo formule recomendaciones sobre la composición de los esquemas de tratamiento.

Resumen de los hallazgos

El uso de medicamentos a los cuales la cepa fue reportada como sensible mostró una ventaja marginal, en comparación con su uso independientemente del patrón de sensibilidad. Por lo tanto, la elección del medicamento dependería de la PSD de la cepa aislada del paciente o de los contactos estrechos con TB-MDR, del uso previo del medicamento en el paciente, y de la frecuencia de su uso o de la farmacoresistencia de base documentada en el entorno. Al aplicar esta observación a la práctica clínica, es importante subrayar las incertidumbres en torno a la reproducibilidad y la fiabilidad de la prueba de sensibilidad a la pirazinamida (y al etambutol) (32), así como a los medicamentos de segunda línea diferentes de los fármacos parenterales y las fluoroquinolonas (33).

El análisis demostró que en la fase intensiva, un esquema de tratamiento con al menos cuatro medicamentos con probabilidad de ser eficaces, al ajustarse según las covariables clínicas, todos los otros medicamentos usados concomitantemente, así como el número total de medicamentos sensibles usados en todo el tratamiento, guardó relación con un máximo en la curación, estadísticamente significativo, seguido posteriormente de una meseta.

Los datos de este análisis no revelaron que ningún fármaco parenteral de segunda línea —kanamicina, amikacina o capreomicina— tuviese un efecto superior a ningún otro. En vista de su bajo costo, la kanamicina sería preferible. Puede usarse la amikacina en vez de la kanamicina. En un análisis en el que se comparó a los pacientes que se curaron o que finalizaron el tratamiento con los que fracasaron o recayeron, se demostró que la capreomicina fue eficaz si el caso era resistente a la kanamicina. No se recomienda el uso de la estreptomina en los pacientes con TB-MDR.

Las fluoroquinolonas se asociaron significativamente con la curación y este efecto fue más pronunciado con las fluoroquinolonas de última generación (véase la definición en el

apartado de antecedentes y métodos). Fue más alto cuando se usó contra las cepas con sensibilidad comprobada. Por consiguiente, las fluoroquinolonas deben usarse siempre, a menos que haya una contraindicación importante. No debe usarse el ciprofloxacino, aunque pueda tener alguna actividad antituberculosa (34).

Entre los bacteriostáticos orales, la relación con la curación fue mayor con la etionamida que con la cicloserina, que fue mayor que con el PAS. Por consiguiente, se debe incluir siempre la etionamida o la protionamida en un esquema, a menos que haya una contraindicación concreta. La etionamida mostró poco efecto en los pacientes que habían recibido anteriormente tratamiento para TB-MDR. El PAS mostró el peor desempeño y no presentó ninguna eficacia significativa en el análisis principal. Por lo tanto, se recomendaría su uso solamente si se necesita otro medicamento para lograr un esquema de cinco medicamentos, o si no puede usarse la etionamida o la cicloserina, o es poco probable que sean eficaces. Los datos no permitieron la comparación de los resultados entre el PAS administrado una vez al día y en dosis divididas, o la forma farmacéutica de PAS: por lo tanto, las decisiones sobre cómo administrar el PAS deberán depender de balancear entre su tolerancia por el paciente y los recursos disponibles para observar las dosis.

Se observó que los pacientes que recibieron los medicamentos del grupo 5 tuvieron los peores resultados, un efecto atribuido en gran parte a los factores de confusión. Al analizar el efecto individual de la amoxicilina/clavulanato, la clofazimina, los macrólidos⁴ y la tioacetazona, no se pudo discernir una relación significativa con la curación. No fue posible realizar ningún análisis separado para el linezolid y la isoniazida a dosis altas, en vista de la cantidad reducida de casos tratados con estos medicamentos.

La pirazinamida mostró una leve ventaja agregada en uno de los análisis en que se hizo un ajuste por otros medicamentos usados concomitantemente. El etambutol se asoció con una disminución marginal, pero estadísticamente significativo, de la probabilidad de curación en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la TB-MDR. Como en el caso de los medicamentos del grupo 5, este efecto se atribuyó a los factores de confusión y no a un efecto perjudicial del etambutol.

El análisis de los datos de este estudio dio resultados no concluyentes acerca de la contribución del etambutol y de los medicamentos del grupo 5 en el tratamiento de los pacientes con TB-MDR y, como resultado, no se han incluido entre los medicamentos que constituyen el esquema estandarizado recomendado para la TB-MDR.

El principio del uso de medicamentos adicionales para la enfermedad con resistencia extendida no podría ser respaldado con los datos usados para esta revisión.

Como se excluyó del análisis a los pacientes con TB-XDR, las recomendaciones actuales no se aplican necesariamente a este subgrupo de pacientes. Hasta que se disponga de mejores evidencias para determinar los esquemas óptimos para el tratamiento de estos pacientes, deberán aplicarse los mismos principios usados para el diseño de esquemas para la TB-MDR, basados, en lo posible, en el perfil de la prueba de sensibilidad a fármacos de cada paciente individual, especialmente en el caso de las fluoroquinolonas de última generación y los medicamentos parenterales de segunda línea. Por lo tanto, en todos los pacientes con TB-MDR se debe examinar la sensibilidad a estas dos clases de medicamentos.

⁴ En este análisis se incluyeron la azitromicina, la claritromicina y la roxitromicina.

La composición recomendada para esquemas de segunda línea para los pacientes con TB-MDR ha cambiado con respecto a las que existían en la actualización de urgencia del 2008 (3) (cuadro 7). Las directrices anteriores habían recomendado el diseño de esquemas basados en perfiles conocidos de farmacorresistencia en el país o el paciente, los antecedentes de tratamiento previo recibido por el paciente y los medicamentos usados generalmente en el país. Anteriormente, se recomendó la inclusión de al menos cuatro medicamentos con eficacia segura o casi cierta. El esquema recomendado anteriormente estaba compuesto por pirazinamida y/o etambutol, una fluoroquinolona, un medicamento parenteral y bacteriostáticos orales de segunda línea. Sólo se recomendaba el recurso a los antibióticos del grupo 5 si se necesitaban agregar más medicamentos para sumar un total de cuatro. Se recomendó una mayor cantidad de medicamentos en los casos con enfermedad extendida o de eficacia no segura.

Cuadro 7. Cambios en las recomendaciones sobre la composición de los esquemas entre el 2008 y las actualizaciones de las directrices del 2011

Actualización de urgencia del 2008	Actualización del 2011
Incluir por lo menos cuatro medicamentos anti-TB, con eficacia segura o casi segura, durante la fase intensiva del tratamiento.	Incluir por lo menos cuatro medicamentos anti-TB de segunda línea con probabilidad de ser eficaces, así como pirazinamida durante la fase intensiva del tratamiento.
Considerar la adición de más medicamentos en los pacientes con enfermedad extendida o con eficacia no segura.	No se han encontrado pruebas que respalden el uso de más de cuatro medicamentos anti-TB de segunda línea en los pacientes con enfermedad extendida. Está permitido el aumento de la cantidad de medicamentos de segunda línea si la eficacia de algunos de los fármacos no es segura.
El esquema debe contener pirazinamida y/o etambutol, una fluoroquinolona, un medicamento parenteral y bacteriostáticos orales de segunda línea (no hubo preferencia entre los anti-TB bacteriostáticos orales de segunda línea).	El esquema debe contener pirazinamida, una fluoroquinolona, un medicamento parenteral, etionamida (o protionamida) y cicloserina, o PAS si no puede usarse cicloserina.
El etambutol puede considerarse eficaz y se puede incluir en el esquema si se observa sensibilidad al fármaco.	Puede usarse etambutol, pero no está incluido entre los fármacos que forman el esquema estandarizado.
Se recomienda el tratamiento con medicamentos del grupo 5 sólo si se necesitan más medicamentos para tener un total de cuatro.	Pueden usarse medicamentos del grupo 5, pero no están incluidos entre los fármacos que forman el esquema estandarizado.

Ventajas

Las recomendaciones contenidas en este apartado tienen la finalidad de aumentar la probabilidad de la curación y reducir el riesgo de fracaso, recaída y muerte. La decisión de recomendar un medicamento adicional al esquema durante la fase intensiva de tratamiento -del mínimo de cuatro inferido del análisis- se basó en la opinión de expertos. Tiene la finalidad de proteger contra la adquisición de resistencia adicional, especialmente en el caso de resistencia primaria no detectada a los cuatro medicamentos considerados eficaces, dada la naturaleza poco confiable de la PSD diferentes de los parenterales y las fluoroquinolonas. Es probable que la estimación de los efectos de las fluoroquinolonas sean conservadoras, en vista de que en el grupo control se incluyeron los pacientes tratados con ciprofloxacino. Los estudios de la mutación en la región del promotor *inhA*, aunque no se evaluaron en esta revisión, pueden guiar el tratamiento, al identificar las cepas que son resistentes a la etionamida (35); sin embargo, es preciso tener en cuenta los costos adicionales.

Riesgos

Se discernió una ligera tendencia de aumento de los eventos adversos graves, ya que la cantidad de medicamentos en la fase de continuación aumentó de dos a cinco. Cerca del 14% de pacientes que recibieron bacteriostáticos orales presentaron eventos adversos graves, mientras que, en el caso de los otros medicamentos evaluados, este porcentaje fue mucho menor (1 al 6%). Se observó una relación entre la cantidad total de medicamentos y el riesgo de eventos adversos graves. Esta asociación no se observó durante la fase intensiva.

El riesgo de adquisición adicional de resistencia es una inquietud en los casos de resistencia no reconocida a algunos de los medicamentos usados. Sigue sin conocerse el potencial a largo plazo de eventos adversos graves, en particular, en los niños y en el caso de las fluoroquinolonas de última generación. Sin embargo, en una revisión Cochrane en la que se evaluaron las fluoroquinolonas como medicamentos añadidos o sustitutos en los esquemas para pacientes farmacosenesibles o farmacorresistentes, se observó que la sustitución o la adición de fluoroquinolonas a un esquema no tuvo ningún efecto demostrable sobre la presentación de eventos adversos graves (34).

Valores y preferencias

Se asignó un alto valor a que se evitase la muerte y la transmisión de la TB-MDR, y un valor inferior a la posibilidad de presentación de eventos adversos graves a consecuencia del tratamiento a largo plazo. Como resultado, se consideró que el uso a largo plazo de fluoroquinolonas pesaba más que el costo mayor y cualquier posible evento adverso grave a largo plazo. Por lo tanto, la recomendación es fuerte. Mientras que, en general, se prefiere el uso de fluoroquinolonas de última generación, otra recomendación sobre su uso se consideró como condicional en lugar de fuerte, porque hay incertidumbre acerca del riesgo de eventos adversos graves por el uso a largo plazo de estos medicamentos.

4. Duración de los esquemas anti-TB de segunda línea

Recomendaciones

4.1 En el tratamiento de los pacientes con TB-MDR, se recomienda una fase intensiva con una duración de al menos ocho meses (recomendación condicional, ⊕○○○/evidencias de muy baja calidad).

4.2 En el tratamiento de los pacientes con TB-MDR, se recomienda una duración de todo el tratamiento de al menos 20 meses, en aquellos sin antecedentes de tratamiento previo de TB-MDR (recomendación condicional, ⊕○○○/evidencias de muy baja calidad).

Evidencias

Las evidencias usadas para extraer recomendaciones sobre la duración del tratamiento se basaron en un análisis de los mismos datos de pacientes individuales recogidos y descritos anteriormente en el capítulo 3°. Todos los datos procedían de estudios observacionales y la calidad de las evidencias se calificó como muy bajas. Es poco probable que los intentos para controlar el sesgo de selección y de confusión en esta revisión se hayan ajustado según todos los factores importantes, y puede ser que los pacientes que reciben un tratamiento más prolongado sean los que están más enfermos. También se excluyó del análisis a los pacientes que padecían TB-XDR. Los resultados de este análisis tal vez no sean necesariamente generalizables a todos los habitantes en los entornos con prevalencias altas o bajas de DR o con diferentes niveles de recursos.

Resumen de los hallazgos

El análisis aportó evidencias de una relación entre el éxito y la duración total del tratamiento, y la duración de la fase intensiva. Se estudió la tendencia del riesgo relativo para la curación durante los meses sucesivos del tratamiento, a fin de determinar la duración mínima óptima tanto para tratamiento total como para la fase intensiva. El riesgo relativo ajustado para la curación llegó al máximo en una fase intensiva con una duración entre 7,1 y 8,5 meses (véanse también el cuadro 8 y el anexo 2). En lo que respecta a la duración total del tratamiento, el punto máximo se produjo entre 18,6 y 21,5 meses en los pacientes que no recibieron ningún tratamiento anterior para TB-MDR. El punto máximo ocurrió posteriormente en los pacientes que habían recibido tratamiento por TB-MDR (27,6 a 30,5 meses); sin embargo, en estos pacientes no se observó ninguna tendencia gradual clara y la cantidad de observaciones fue mucho menor que en el caso de los que no habían recibido anteriormente tratamiento para TB-MDR.

Cuadro 8. Razones de posibilidades del éxito del tratamiento por la duración de la fase intensiva y el tratamiento total

Duración de la fase intensiva del tratamiento			Duración total del tratamiento ^a		
Duración (meses)	Observaciones	Razón de posibilidades ajustada ^b (LC 95%)	Duración (meses)	Observaciones	Razón de posibilidades ajustada ^b (LC 95%)
1-	308	1,0	6	743	1,0
2,6-4,0	1406	1,2 (0,5-2,9)	12,6-15,5	384	2,4 (1,5-3,6)
4,	481	2,4	1	164	4,6
5,6-7,0	377	3,7 (1,9-7,1)	18,6-21,5	612	9,3 (5,8-15,0)
7,	172	5,1	2	435	6,8
8,6-20	792	2,2 (1,2-3,9)	24,6-27,5	207	8,2 (4,2-15,9)
			2	106	2,4
			30,6-36	48	1,3 (0,6-2,7)

a Sólo en los pacientes sin tratamiento previo para TB-MDR.

b Ajustado según la edad, el sexo, el estado de VIH, tratamiento previo para TB-MDR y la extensión de la enfermedad.

LC = Límites de confianza

Puede esperarse que la mayoría de los pacientes reciban esta duración de tratamiento; sin embargo, en algunos tal vez tenga que modificarse, en función de su estado bacteriológico y de otros indicadores de progreso del tratamiento.

Por lo tanto, las recomendaciones han cambiado con respecto a las contenidas en la actualización de urgencia del 2008, en la que se aconsejaba una duración del tratamiento para los pacientes con TB-MDR basada en el uso de un medicamento parenteral por un mínimo de seis meses y al menos cuatro meses después de la conversión del cultivo, y una duración total mínima de 18 meses del tratamiento, después de la conversión del cultivo. La nueva duración recomendada de la fase intensiva es de dos meses más que el mínimo recomendado anteriormente. Sin embargo, no hay ninguna diferencia significativa en la duración total del tratamiento que se recomienda, porque normalmente la conversión tarda unos pocos meses en producirse. Los datos usados para este análisis no pudieron informar si una duración mínima de la fase intensiva después de la conversión fue un factor determinante para el resultado.

Ventajas

Al seleccionar la duración del tratamiento, el análisis permitió elegir una opción dentro de un margen estrecho de unos pocos meses consecutivos, reduciendo así la probabilidad de prolongar innecesariamente el tratamiento. Si bien los esquemas más cortos otorgarían ventajas claras y serían preferibles, hasta ahora, las evidencias de la eficacia de un esquema de nueve meses para pacientes con TB-MDR se han limitado a los datos de un lugar (incluido en esta revisión) (16). El Grupo de Formulación de Directrices respalda la investigación posterior de la inocuidad y la eficacia de esquemas más cortos, con ayuda de un diseño aleatorizado y controlado de ensayos, a fin de fortalecer las evidencias para su potencial uso en el tratamiento de la TB-DR.

Riesgos

Se observó que el riesgo de eventos adversos graves aumentó después de los 12 primeros meses de tratamiento; sin embargo, no mostró una correlación con la duración de la fase intensiva después de los dos primeros meses. Estas tendencias deben interpretarse con precaución, ya que quizá se confundan por la cantidad de medicamentos usados (correlacionados independientemente con los eventos adversos graves), así como las características del proceso de la enfermedad no se tuvo en cuenta en la determinación de la extensión de la enfermedad usado en este análisis.

Valores y preferencias

Se asignó un gran valor a los resultados como la prevención de muertes y de transmisión de la TB-MDR, a consecuencia del fracaso del tratamiento, así como de perjuicios evitados y la minimización del uso de recursos. El grupo asignó un valor inferior a la reducción de la duración del tratamiento, reconociendo que muchos pacientes pueden dar un valor mayor a que se evite un ciclo de tratamiento prolongado, a causa de la carga y las molestias.



5. Uso de antirretrovirales en los pacientes tratados con esquemas anti-TB de segunda línea

Recomendación

Se recomienda el tratamiento antirretroviral para todos los pacientes con VIH y TB-DR que requieran medicamentos anti-TB de segunda línea, independientemente del recuento de linfocitos CD4, lo antes posible (durante las ocho primeras semanas) después del inicio del tratamiento anti-TB (recomendación fuerte, ⊕○○○/evidencias de muy baja calidad).

Evidencias

Se analizaron las evidencias de diez estudios (36-45) para evaluar los resultados del tratamiento de los pacientes al usar el tratamiento antirretroviral (TARV) y fármacos anti-TB de segunda línea juntos. Ninguno de los datos provino de ensayos aleatorizados y controlados. Se disponía de los datos de pacientes individuales correspondientes a 217 pacientes con TB-DR en total, de los cuales, 127 recibían TARV. El nivel de las evidencias en los estudios observacionales individuales varió entre baja calidad y de muy baja calidad.

Resumen de los hallazgos

Los datos compartidos de pacientes individuales de los estudios longitudinales de cohortes mostraron un riesgo menor de muerte y una probabilidad más alta de curación y de resolución de los signos y síntomas de TB en los pacientes que recibían TARV, en comparación con los que no recibían este tratamiento (evidencias de baja calidad). Hay evidencias de muy baja calidad para otros resultados que se consideraron fundamentales o importantes para la toma de decisiones (por ejemplo, eventos adversos graves de los medicamentos de segunda línea para la TB-MDR, la conversión del frotis o del cultivo de esputo, interacciones del TARV con los medicamentos anti-TB y abandono del tratamiento). Los datos disponibles no permitieron la evaluación de otros resultados de

interés, a saber: evitar la adquisición añadida de farmacorresistencia, evitar la transmisión de la TB, mantenimiento de una curación sin recaídas, establecimiento de la duración óptima del tratamiento de la TB-MDR, evitar el tratamiento innecesario de la TB-MDR, reducción del costo y mejora del acceso de la población a una atención apropiada.

Ventajas

La recomendación fuerte para el uso del TARV se basa en parte en evidencias indirectas de su uso en cualquier paciente con TB activa, lo que muestra grandes efectos beneficiosos y una mortalidad muy alta si no se emplea el TARV (46), sobre todo en los pacientes muy inmunodeprimidos (recuento de linfocitos CD4 < 50 linfocitos/mm³) (47, 48). A falta de otros datos específicos para los pacientes con TB-DR que reciben medicamentos anti-TB de segunda línea, la decisión sobre cuándo se debe comenzar el TARV no debe ser diferente del abordaje al paciente con TB sensible y que es positivo para el VIH. Por lo tanto, debe iniciarse el TARV independientemente del recuento de linfocitos CD4 y tan pronto como se tolere el tratamiento anti-TB, idealmente ya a las dos semanas y no más allá de ocho semanas después del inicio del tratamiento anti-TB (46, 49).

Riesgos

La implementación exitosa de esta recomendación dependerá de la disponibilidad de una mayor cantidad de proveedores capacitados específicamente en la atención del VIH y en TB-DR, y en las interacciones intermedicamentosas. Es probable que se necesite un considerable aumento en la disponibilidad de acceso al tratamiento y apoyo adicional para asegurar la adherencia. La necesidad de una mayor integración de la atención de VIH y TB para un manejo efectivo de los pacientes, la evaluación inmediata de los eventos adversos y la adherencia del caso durante todo el tratamiento requerirán más recursos. Por el beneficio del usuario, se presenta, en línea, un cuadro de los eventos adversos implicando la interacción de un medicamento antirretroviral y un medicamento anti-TB, (anexo 3).

Valores y preferencias

Se asignó un valor alto a los resultados como la prevención de la muerte prematura y la transmisión de la TB, y se asignó un valor más bajo a los recursos requeridos para poner a disposición el TARV para todos los pacientes con TB-MDR infectados por el VIH.



6. Modelos de atención para el manejo de la TB-MDR

Recomendación

Los pacientes con TB-MDR deberían ser tratados principalmente con atención ambulatoria, en lugar de modelos de atención basados principalmente en la hospitalización (recomendación condicional, ⊕○○○/evidencias de muy baja calidad).

Evidencias

Los resultados de los modelos de la atención de la TB-MDR basada principalmente en el tratamiento ambulatorio, en consultorios externos, se compararon con los que usan tratamiento basado principalmente en paciente internado en el hospital. Los datos usados provinieron de estudios de costo/efectividad publicados e inéditos en cuatro países (Estonia, Perú (17), Filipinas (18) y Federación Rusa [Tomsk oblast]). El diseño de estos estudios observacionales no permitió la comparación directa de los efectos entre los modelos de atención. En vista de que ninguno de los estudios fue un ensayo controlado y aleatorizado, las evidencias se consideraron de muy baja calidad. Se modeló la costo/efectividad para todos los Estados Miembros posibles de la OMS en un análisis probabilístico con los datos de los cuatro países (50).

Resumen de los hallazgos

El costo varió ampliamente entre los entornos modelados. El costo por DALY evitado por un modelo ambulatorio en un entorno fue a veces mayor que el costo por DALY evitado por un modelo de hospitalización en otro entorno. Sin embargo, el costo por DALY evitado fue inferior en la atención basada en el paciente ambulatorio que en la atención basada en el enfermo hospitalizado en la gran mayoría (al menos el 90%) de los entornos para los cuales se modeló la costo/efectividad. La variación en la costo/efectividad entre los entornos se correlacionó más fuertemente con la variación en el costo de los servicios generales de atención de salud y otros costos no medicamentosos. A pesar de las limitaciones de los datos disponibles, no hubo evidencias de que estuvieran en conflicto con la recomendación y que

indicarán que el tratamiento en un modelo de atención basado en el hospital se traduce en un resultado más favorable del tratamiento.

Beneficio

La costo/efectividad general de la atención para un paciente que recibe tratamiento para TB-MDR se puede mejorar con un modelo ambulatorio. Los beneficios incluyen una disminución del uso de recursos, y en evitar al menos tantas defunciones entre los casos primarios y secundarios, en comparación con los modelos de hospitalización. Este resultado se basa en el tratamiento ambulatorio en consultorios externos (los pacientes asisten a un establecimiento de salud); en algunos entornos, el tratamiento ambulatorio en el hogar (proporcionado por un trabajador en la comunidad) podría mejorar la costo/efectividad aún más. La ventaja de la disminución de la transmisión solo puede esperarse si se han instaurado medidas adecuadas de control de infecciones tanto en el hogar como en el consultorio. La exposición potencial a las personas que son infecciosas puede minimizarse mediante la reducción de la hospitalización o evitarla en la medida de lo posible, reduciendo la cantidad de consultas ambulatorias, evitando la sobrepoblación de las salas y áreas de espera, y priorizando los métodos de atención comunitaria para el manejo de la TB (51). El esquema de tratamiento usado en uno de los estudios de atención ambulatoria procedía de una época en que todavía no se habían optimizado las asociaciones de medicamentos, de manera que los resultados logrados probablemente fueron inferiores a los que pueden obtenerse con los esquemas de uso en la actualidad. El ingreso en los hospitales para los pacientes en los que no está justificado también puede tener importantes consecuencias sociales y psicológicas que deben tenerse en cuenta.

Riesgos

Puede haber algunas barreras importantes para acceder a la atención ambulatoria en consultorios externos, incluida la distancia del desplazamiento y otros costos para los pacientes individuales. Tiene que evitarse que los costos del proveedor de servicio se carguen al paciente, y puede que la implementación tenga que ir acompañada de elementos facilitadores apropiados. Si bien se esperaría 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 para la atención en el hogar 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 sopesar si son capaces de reasignar recursos del hospital a la atención ambulatoria a fin de emprender los cambios necesarios en el manejo de los pacientes. La elección entre estas opciones afectará a la factibilidad de implementar la recomendación en un programa concreto.

Valores y preferencias

Se dio un gran valor a la conservación de los recursos y a los resultados logrados en los pacientes, como prevenir la muerte y la transmisión de la TB-MDR como resultado del retraso del diagnóstico y de la hospitalización. Debe contarse siempre con un establecimiento de respaldo para tratar a los pacientes que precisan hospitalización. Esto quizá sea necesario en ciertos grupos de pacientes con un riesgo determinado, por ejemplo, los niños durante la fase intensiva, en los cuales puede requerirse un monitoreo minucioso durante un cierto periodo.

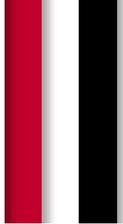


Brechas en la investigación

El proceso de formulación de estas directrices reveló algunas brechas importantes en el conocimiento que es importante abordar en la investigación futura, en particular en el contexto de la ampliación a gran escala del tratamiento para los pacientes con TB-DR. Estas incluyen:

- la falta de evidencias de calidad moderada o alta, procedentes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados para la optimización de los esquemas de tratamiento en los pacientes con TB-MDR, incluida la mejor asociación de fármacos y la duración del tratamiento;
- la falta de evidencias para los mejores esquemas para tratar a los pacientes con resistencia a la isoniacida, con TB-XDR y con TB polirresistente no MDR;
- la información muy limitada acerca del tratamiento de la TB-MDR pediátrica;
- la identificación de la quimioprofilaxis más eficaz para los contactos de los casos de TB-MDR;
- el tratamiento para el alivio sintomático de las reacciones adversas vinculadas a los medicamentos ant-TB de segunda línea.

Algunas de las brechas descritas más arriba se habían identificado en una revisión publicada en el 2008 (52). Se espera que la presente actualización de las directrices estimule un mayor respaldo a los estudios sobre el tratamiento y otros aspectos del manejo programático de los pacientes con TB-DR.



Puede consultarse en

www.who.int/tb/challenges/mdr/programmatic_guidelines_for_mdrtb/

Anexo 1. Métodos para las revisiones de evidencias y los modelamientos

WHO/HTM/TB/2011.6a

Anexo 2. Glosario de GRADE y resumen de los cuadros de las evidencias

WHO/HTM/TB/2011.6b

Anexo 3. Toxicidades potencialmente superpuestas de los antirretrovirales y los fármacos anti-TB (incluidos los fármacos anti-TB de primera línea)

WHO/HTM/TB/2011.6c

Bibliografía

1. Resolución WHA62.15. Prevención y control de la tuberculosis multidrogorresistente y la tuberculosis extensamente resistente. En: *62.ª Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, del 18 al 22 de mayo del 2009, Resoluciones y decisiones; anexos*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 (WHA62/2009/REC/1):25–29; puede encontrarse en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA62-REC1/WHA62_REC1-en.pdf; consultado el 30 de abril del 2011).
2. *Directrices para el manejo programático de la tuberculosis farmacorresistente*, 1.ª ed. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).
3. *Directrices para el manejo programático de la tuberculosis farmacorresistente*, Actualización de urgencia para 2008. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
4. Iniciativa del Comité Luz Verde. Se puede consultar en: www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee/en (en inglés); consultado el 30 de abril del 2011.
5. Guyatt GH et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008, 336(7652):1049–1051.
6. Shukhobodskaya E, Falzon D, Jaramillo E. *Evaluation of the WHO guidelines on programmatic management of drug-resistant tuberculosis* [póster]. 40th UNION World Conference on Lung Health, Mexico, December 2009.
7. *Global burden of disease 2004 update: disability weights for diseases and conditions*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004 (puede encontrarse en: www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf; consultado el 30 de abril del 2011).
8. Guyatt GH et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008, 336(7650):924–926.
9. Oxlade O, Falzon D, Menzies D. Evaluation of the potential impact and cost-effectiveness of different strategies to detect drug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 2011 [en proceso de revisión].
10. *Rapid Implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Technical and operational “how-to” practical considerations*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (puede encontrarse en: www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Xpert%20Implementation%20Document.pdf; consultado el 30 de abril del 2011).
11. *Treatment of tuberculosis: guidelines*, 4th ed. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.420).
12. Migliori GB et al. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *European Respiratory Journal*, 2008, 31(6):1155–1559.

13. Cox H et al. Tuberculosis recurrence and mortality after successful treatment: impact of drug resistance. *PLoS Medicine*, 2006, 3(10):e384.
14. Holtz TH et al. Risk factors associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment, South Africa, 1999-2001. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2006, 10(6):649-655.
15. CDC, Partners In Health/NTP Peru, Partners In Health/Tomsk Prison & Civilian TB Services, NTP Latvia, NTP Estonia, TDF/NTP Philippines, WHO. *Case-based data collection: first 5 DOTS-Plus Projects, 2000-2004* [dataset].
16. Van Deun A et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010, 182(5):684-692.
17. Suarez PG 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):1980-1989.
18. Tupasi TE et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Medicine*, 2006, 3(9):e352.
19. *The feasibility and efficiency of controlling MDR-TB using the DOTS-Plus strategy in the Russian Federation*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2005 (WHO/HTM/TB/2005.357C).
20. Dowdy DW, O'Brien MA, Bishai D. Cost-effectiveness of novel diagnostic tools for the diagnosis of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2008, 12(9):1021-1029.
21. Dowdy DW et al. Impact and cost-effectiveness of culture for diagnosis of tuberculosis in HIV-infected Brazilian adults. *PLoS One*, 2008, 3(12):e4057.
22. Menzies D, Oxlade O, Lewis M. *Costs for tuberculosis care in Canada*. Ottawa, Public Health Agency of Canada, 2006.
23. *The efficiency of TB laboratory services in the Russian Federation* [Policy Brief No. 5]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2005 (WHO/HTM/TB/2005.357E).
24. Albert H. Economic analysis of the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in South Africa: incorporation of a new rapid test, FASTPlaqueTB, into the diagnostic algorithm. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(2):240-247.
25. Kamolratanakul P, Hiransithikul N, Singhadong N. Cost analysis of different types of tuberculosis patients at tuberculosis centers in Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 2002, 33:321-330.
26. The Economics of TB Drug Development. The Global Alliance for TB Drug Development 2001. Puede consultarse en: www.tballiance.org/downloads/publications/TBA_Economics_Report.pdf; consultado el 30 de abril del 2011.

27. Orenstein EW et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9(3):153–161.
28. Johnston JC et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2009, 4(9):e6914.
29. Akçakır Y. *Correlates of treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a systematic review and meta-analysis* [tesis de maestría]. McGill University Department of Epidemiology, Statistics and Occupational Health, Montreal, Canada, 2010.
30. The Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. *Specific treatment parameters and treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data (IPD) meta-analysis of 9153 patients* [en preparación].
31. Laserson KF et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005, 9(6):640–645.
32. *Framework for implementing new tuberculosis diagnostics*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010 (puede encontrarse en: www.who.int/tb/laboratory/whopolicyframework_july10_revnov10.pdf; consultado el 30 de abril del 2011).
33. *Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.392).
34. Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, (1):CD004795.
35. Lee H et al. Exclusive mutations related to isoniazid and ethionamide resistance among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Korea. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(5):441–447.
36. Burgos M et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40(7):968–975.
37. Dheda K 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.
38. Eker B et al; German TBNET Group. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerging Infectious Diseases*, 2008, 14(11):1700–1706.
39. El Sahly HM et al. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. *Journal of Infection*, 2006, 53(1):5–11.

40. Leimane V et al. Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004. *European Respiratory Journal*, 2010, 36(3):584–593.
41. Migliori GB et al; SMIRA/TBNET Study Group. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *European Respiratory Journal*, 2007, 30(4):623–626.
42. Palmero D et al. Tuberculosis multirresistente en pacientes con SIDA a comienzos del milenio. *Medicina (B. Aires)*, 2006, 66(5):399–404.
43. Shean KP et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winelands, South Africa, 1992–2002. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(10):1182–1189.
44. Varma JK et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infectious Diseases*, 2009, 9:42.
45. Jamal LF et al. *Reliability and usefulness of TB/HIV co-infection data proceeding from developing countries*. XV International AIDS Conference. Bangkok, 11–16 July 2004 (puede encontrarse en: gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/ma?f=102280737.html; consultado el 30 de abril del 2011).
46. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, revisión del 2010.
47. Abdool Karim S et al. *Optimal timing of ART during TB therapy: findings of the SAPiT Trial*. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, 2011 (puede encontrarse en: www.retroconference.org/2011/Abstracts/42488.htm; consultado el 30 de abril del 2011).
48. Havlir D et al and the A5521 Team. *International randomized trial of immediate vs. early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 5221 STRIDE study*. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, 2011 (puede encontrarse en: www.retroconference.org/2011/Abstracts/41152.htm; consultado el 30 de abril del 2011).
49. Blanc FX et al. *Significant enhancement in survival with early (two weeks) vs. late (eight weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis* [resumen THLBB106]. XVIII International AIDS Conference. Vienna, 18–23 July 2010 (se pueden consultar las diapositivas en: http://www.natap.org/2010/IAS/IAS_91.htm; consultado el 6 de junio del 2011).
50. Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost-effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics*. 2011. [en revisión].
51. *WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.419).
52. Cobelens FG et al; Working Group on MDR-TB of the Stop TB Partnership. Scaling up programmatic management of drug-resistant tuberculosis: a prioritized research agenda. *PLoS Medicine*, 2008, 5(7):e150.



**World Health
Organization**