

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis

Módulo 4: Tratamiento

Tratamiento de la tuberculosis
farmacorresistente

Actualización del 2022

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS
Américas

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis

Módulo 4: Tratamiento

**Tratamiento de la tuberculosis
farmacorresistente**

Actualización del 2022

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
ORGANIZACIÓN REGIONAL PARA LAS
Américas

Versión oficial en español de la obra original en inglés
WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update ©
Organización Mundial de la Salud, 2022
ISBN: 978-92-4-006312-9 (versión electrónica)

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Actualización del 2022

ISBN: 978-92-75-32786-9 (PDF)
ISBN: 978-92-75-12786-5 (versión impresa)

© Organización Panamericana de la Salud, 2023

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

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

Traducciones: si se hace una traducción de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: "La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción".

Cita propuesta: Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Actualización del 2022. Washington, D.C.: OPS; 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275327869>.

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

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, diríjase a sales@paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias.

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

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

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

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

CDE/HT/2023

Índice

Agradecimientos	v
Abreviaciones	x
Definiciones	xii
Resumen ejecutivo	xiv
Introducción	1
Recomendaciones	7
Sección 1. Esquema de 6 meses de tratamiento con bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacin (BPaLM) contra la TB-RR/MDR y la TB-pre XDR (NUEVA).....	7
Sección 2. Esquema totalmente oral de 9 meses de duración contra la TB-RR/MDR (NUEVA).....	39
Sección 3. Esquemas alargados contra la TB-RR/MDR.....	54
Sección 4. Esquema contra la TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (TB-Hr).....	81
Sección 5. Seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento contra la TB-RR/MDR mediante el cultivo.....	91
Sección 6. Comienzo del tratamiento antirretroviral en pacientes que siguen esquemas contra la TB-RR/MDR.....	96
Sección 7. Tratamiento quirúrgico para los pacientes que siguen tratamiento farmacológico contra la TB-RR/MDR.....	98
Lagunas en materia de investigación	100
Referencias	105
Anexo 1. Cuadro complementario	115
Anexo 2. Población de los ensayos ZeNix y TB-PRACTECAL	126

Anexos en la web

Anexo 1 en la web. Methods and expert panels [métodos y grupos de expertos]

Anexo 2 en la web. Declarations of interest [declaraciones de intereses]

Anexo 3 en la web. GRADE evidence summary tables [cuadros con el resumen de la evidencia según el método GRADE]

Anexo 4 en la web. GRADE evidence-to-decision tables [cuadros para pasar de los datos a las decisiones según el método GRADE]

Anexo 5 en la web. Statistical analysis plan [plan de análisis estadístico]

Anexo 6 en la web. Slide set on data synthesis presented at the GDG meeting 2022 [conjunto de diapositivas sobre la síntesis de datos presentado en la reunión del 2022 del grupo de elaboración de las directrices]

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/365284/9789240063983-eng.pdf>

Agradecimientos

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

La producción y redacción de este documento —*Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente, actualización del 2022*— fueron coordinadas por Fuad Mirzayev, con el apoyo de Medea Gegia, Linh Nguyen y Samuel Schumacher, bajo la orientación de Matteo Zignol y la dirección general de Tereza Kasaeva, Directora del Programa Mundial sobre Tuberculosis de la OMS. El Programa Mundial sobre Tuberculosis de la OMS agradece la contribución de todos los expertos que han participado en la elaboración de estas directrices.

Recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente, actualización del 2022

Grupo de elaboración de las directrices

Los presidentes del grupo de elaboración de las directrices fueron Holger J. Schünemann (presidente, experto en la metodología GRADE [por la sigla en inglés de Clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones]: Cochrane Canadá y Universidad McMaster, Canadá) y Jeremiah Muhwa Chakaya (experto técnico, programa nacional de tuberculosis [PNT], Kenya).

Los siguientes expertos integraron el grupo de elaboración de las directrices: Denise Arakaki (PNT, usuaria final, médica: Centro de Referencia del Ministerio de Salud para la TB-MDR, Brasil); Padmapriyadarsini Chandrasekaran (investigadora, usuaria final: Instituto Nacional de Investigación en Tuberculosis, India); Daniela Maria Cirillo (especialista de laboratorio: Instituto Científico San Raffaele, Laboratorio de Referencia Supranacional para la TB, Italia); Charles Daley (neumólogo, experto en TB-MDR: National Jewish Health Hospital, Estados Unidos de América); Gerry Davies (experto en ensayos clínicos, farmacólogo: Universidad de Liverpool, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte [Reino Unido]); Amita Gupta (científica, medicina de salud materna: Universidad Johns Hopkins, Estados Unidos de América); Elmira Gurbanova (miembro del Comité Luz Verde Regional, médica, usuaria final: Clínica de Neumología de la Universidad de Tartu, Estonia); Anneke Hesseling (pediatra, usuaria final: Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica); Christoph Lange (médico, investigador, usuario final: Centro de Investigación de Borstel, Alemania); Christian Lienhardt (investigador, usuario final: Instituto Francés de Investigación sobre el Desarrollo Sostenible, Francia); Leslie Christine Magsayo-Salon (PNT, médica [TB e infección por el VIH], usuaria final: PNT, Centro Médico del Norte

de Mindanao, Filipinas); Guy Marks (médico, investigador: Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias); Graeme Meintjes (investigador, usuario final: Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica); Asif Mujtaba (médico, usuario final: Hospital Asgar Ali, Bangladesh); Mahshid Nasehi (PNT, usuaria final: PNT de Irán, República Islámica de Irán); Nguyen Viet Nhung (PNT, usuario final: PNT, Ministerio de Salud, Viet Nam); Andrew Nunn (investigador, usuario final: University College London, Reino Unido); Ingrid Schoeman (ex paciente con TB-MDR: TB PROOF, Sudáfrica); Sabira Tahseen (directora de laboratorio, PNT, usuaria final: Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, Pakistán); Ye Tun (médico, usuario final: Hospital General Thingankyun, Universidad de Medicina, Myanmar); Debrah Vambe (PNT, usuaria final: PNT, Eswatini); Andrew Vernon (experto en ensayos clínicos, agencia técnica, usuario final: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC] de Estados Unidos, Estados Unidos de América); Paran Winarni (representante de la sociedad civil: Grupo de Trabajo de la Sociedad Civil sobre TB, Movimiento de la Juventud de Indonesia contra la TB, Indonesia) y Yanlin Zhao (PNT, usuario final: Centro Nacional para el Control y la Prevención de la Tuberculosis, Centro Chino para el Control de Enfermedades [CDC de China], China).

Grupo de revisión externa

Expresamos nuestro agradecimiento al grupo de revisión externa, integrado por los siguientes miembros:

Giovanni Battista Migliori (Centro Colaborador de la OMS para la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares, Fondazione S. Maugeri, Tradate, Italia); Anuj K. Bhatnagar (médico, investigador: Instituto de Medicina Pulmonar y Tuberculosis Rajan Babu, India); Lisa Chen (médica, académica: Centro Internacional de Tuberculosis Curry de la UCSF, Estados Unidos de América); Edwin H. Herrera-Flores (médico, usuario final: Centro de Referencia para la Tuberculosis Multirresistente del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Perú); Ivan Solovic (PNT, médico, usuario final: Instituto Nacional de Tuberculosis, Enfermedades Pulmonares y Cirugía Torácica, Eslovaquia); Rafael Laniado (médico, usuario final: PNT, México); Anna Cristina C. Carvalho (médica, investigadora: Instituto Fiocruz, Brasil) y Philipp du Cros (médico, investigador: Burnet Institute, Australia)..

Revisores de la evidencia

La OMS también quiere reconocer la labor realizada por los siguientes revisores de la evidencia:

Greg Fox, Tasnim Hasan, Ellie Medcalf, Hannah Morgan y Timothy Schlubb, de la Universidad de Sídney, y Claudia Denkinger y Ioana Olaru, de la Universidad de Heidelberg.

Observadores y asociados externos

Draurio Barreira Cravo Neto (director técnico en materia de TB: Unitaid, Suiza); Michael Campbell (director principal en materia de TB: Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud, Inc.); Abdul Ghafoor (asesor en materia de TB-MDR: Ministerio de Servicios Nacionales de Salud, Reglamentación y Coordinación, Pakistán); Mustapha Gidado (director ejecutivo: Fundación KNCV TB, Países Bajos); Brian Kaiser (funcionario técnico: Servicio Farmacéutico Mundial de la Alianza Alto a la Tuberculosis, Suiza); YaDiul Mukadi (asesor técnico: Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional [USAID], Estados Unidos de América); Payam Nahid (Director: Centro para la Tuberculosis de la UCSF, Universidad de California en San Francisco); Fraser Wares (asesor principal: Fundación KNCV TB); Wojtek Wiercioch (experto en la metodología GRADE: Universidad McMaster, Canadá) y Mohammed Yassin (asesor principal sobre enfermedades, TB: Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria [Fondo Mundial], Suiza).

Comité de orientación sobre directrices de la OMS

Las siguientes personas integraron el comité de orientación sobre directrices de la OMS para la elaboración de las presentes directrices de política: Fuad Mirzayev (dirección), Annabel Baddeley, Dennis Falzon, Medea Gegia, Nazir Ismail, Linh Nguyen, Samuel Schumacher, Sabine Verkuyl, Kerri Viney y Matteo Zignol, del Programa Mundial sobre Tuberculosis de la OMS; Askar Yedilbayev, de la Oficina Regional de la OMS para Europa; Corinne Simone Collette Merle, del Programa Especial de Investigación y Capacitación sobre Enfermedades Tropicales de la OMS; Lorenzo Moja, de Selección de Medicamentos, Propiedad Intelectual y Asequibilidad de Medicamentos Esenciales de la OMS; Andreas Alois Reis, de Ética y Gobernanza de la Salud de la OMS; y Olufunmilayo Lesi y Marco Vittoria, de los Programas Mundiales de la OMS sobre la Infección por el VIH, las Hepatitis y las Infecciones de Transmisión Sexual (Tratamiento, Atención y Prestación de Servicios).

Financiamiento

Esta actualización ha sido financiada mediante subvenciones que la USAID proporcionó a la OMS.

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

Grupo de elaboración de las directrices

Los presidentes del grupo de elaboración de las directrices fueron Holger J. Schünemann (presidente, experto en la metodología GRADE: Cochrane Canada y Universidad McMaster, Canadá) y Rafael Laniado-Laborin (copresidente, médico, PNT, usuario final: PNT y Comité Luz Verde Regional, México).

Los siguientes expertos integraron el grupo de elaboración de las directrices: Susan Abdel-Rahman (farmacología, farmacodinámica, farmacocinética: Children's Mercy Hospital Kansas City, Estados Unidos de América); Erlina Burhan (médica, usuaria final: Departamento de Enfermedades Respiratorias y Neumología, Hospital Persahabatan, Indonesia); Daniela Maria Cirillo (especialista de laboratorio: Instituto Científico San Raffaele, Laboratorio de Referencia Supranacional para la TB, Italia); Charles Daley (neumólogo, experto en TB-MDR: National Jewish Health, Estados Unidos de América); Geraint Gerry Rhys Davies (experto en ensayos clínicos, farmacólogo: Universidad de Liverpool, Reino Unido); Fernanda Dockhorn Costa Johansen (PNT, usuaria final, médica: Centro de Referencia para la TB-MDR del Ministerio de Salud, Brasil); Kelly Dooley (farmacóloga clínica, investigadora: Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Estados Unidos de América); Bernard Fourie (experto en ensayos clínicos: Universidad de Pretoria, Sudáfrica); Agnes Gebhard (agencia técnica, usuaria final, médica: Fundación KNCV TB, Países Bajos); Elmira Gurbanova (Comité Luz Verde Regional, médica, usuaria final: Clínica de Neumología de la Universidad de Tartu, Estonia, Centro Colaborador de la OMS sobre la Tuberculosis en las Prisiones, Azerbaiyán); Muhammad Amir Khan (representante de la sociedad civil; Asociación para el Desarrollo Social, Pakistán); Yuhong Liu (médica, usuaria final: Centro Clínico para la Tuberculosis, CDC de China, Hospital de Enfermedades Torácicas de Beijing, Centro Colaborador de la OMS para la Investigación y la Capacitación en Materia de Tuberculosis, China); Marian Loveday (científica especialista, medicina de la salud materna: Consejo de Investigaciones Médicas de Sudáfrica, Sudáfrica); Barend (Ben) Marais (pediatra: Facultad de Medicina de la Universidad de Sídney, Australia); Iqbal Master (médico, especialista en TB-MDR, usuario final: Hospital King George V, Sudáfrica); Alberto Mendoza (médico, usuario final: PNT, Perú); Beatrice Mutayoba (directora del programa, usuaria final: Programa Nacional sobre Tuberculosis y Lepra, República Unida de Tanzania); Payam Nahid (médico, experto en ensayos clínicos: Universidad de California en San Francisco y Sociedad Torácica Estadounidense, Estados Unidos de América); Mahshid Nasehi (directora

del programa, usuaria final: Programa Nacional de Control de Tuberculosis y Lepra, Irán); Alberto Piubello (médico, especialista en TB-MDR, usuario final: Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias, Níger); María Rodríguez (médica, PNT, usuaria final: Centro de Referencia para la Tuberculosis Multirresistente del Ministerio de Salud, República Dominicana); Rohit Sarin (agencia técnica, usuario final: Instituto Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, India); Ingrid Schoeman (ex paciente con TB-MDR: TB PROOF, Sudáfrica); Alena Skrahina (PNT, médica especialista en TB-MDR, usuaria final: Centro Republicano de Investigación y Práctica en Pulmonología y Tuberculosis, Belarús); Carrie Tudor (enfermera especialista, agencia técnica, usuaria final: Consejo Internacional de Enfermeras, Sudáfrica); Debrah Vambe (PNT, usuaria final: PNT, Eswatini); Andrew Vernon (experto en ensayos clínicos, agencia técnica, usuario final: CDC, Estados Unidos de América); y Nguyen Viet Nhung (PNT, usuario final: PNT, Ministerio de Salud, Viet Nam).

Grupo de revisión externa

Expresamos nuestro agradecimiento al grupo de revisión externa, integrado por los siguientes miembros: Heather Alexander (agencia federal, asociada técnica: Rama de Laboratorios Internacionales, División de VIH y Tuberculosis Mundiales, CDC, Estados Unidos de América); Giovanni Battista Migliori (médico, investigador: Centro Colaborador de la OMS para la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares, Fondazione S. Maugeri, Tradate, Italia); Anuj K. Bhatnagar (médico, investigador: Instituto de Medicina Pulmonar y Tuberculosis Rajan Babu, India); Lisa Chen (médica, académica: Centro Internacional de Tuberculosis Curry de la UCSF, Estados Unidos de América); Farhana Amanullah (pediatra, nefróloga pediátrica: Investigación Interactiva y Desarrollo, Pakistán); Mildred Fernando-Pancho (sociedad civil, ex paciente con TB-MDR, Filipinas); Anna Marie Celine Garfin (médica, usuaria final: PNT, Filipinas); Edwin H. Herrera-Flores (médico, usuario final: Centro de Referencia para la Tuberculosis Multirresistente del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú); Mathilde Jachym (médica, neumóloga: Sanatorium, Francia); Guy Marks (agencia técnica, usuario final, médico, investigador: Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias, Australia); Andrei Maryandyshev (médico: Universidad Médica Estatal del Norte, Arkhangelsk, Federación de Rusia); Lawrence Mbuagbaw (epidemiólogo, bioestadístico: Universidad McMaster, Canadá); Thato Mosidi (sociedad civil, ex paciente con TB-MDR, Sudáfrica); Bhabana Shrestha (médica, usuaria final: Asociación contra la Tuberculosis de Nepal, Nepal); Welile Sikhondze (médica, investigadora: PNT, Eswatini); Sarabjit Singh Chadha (agencia técnica: Grupo de Trabajo Mundial de Iniciativas de Medicamentos, Fundación para la Obtención de Medios de Diagnóstico Innovadores [FIND por su sigla en inglés], India); Ivan Solovic (médico, usuario final: Instituto Nacional de Tuberculosis, Enfermedades Pulmonares y Cirugía Torácica, Eslovaquia); Carlos Torres (agencia técnica, usuario final, médico: Asociación Latinoamericana del Tórax, Colombia); y Zarir Udwardia (médico, usuario final: Centro de Referencia para la TB-MDR del Hospital Hinduja, Hospital Breach Candy y Hospitales Generales de Parsee, Mumbai, India).

Revisores de la evidencia

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

Observadores y asociados externos

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

Comité de orientación sobre directrices de la OMS

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

Abreviaciones

(H)REZ	(isoniacida opcional), rifampicina, etambutol y pirazinamida
BAR	bacilos acidorresistentes
BPaL	bedaquilina, pretomanid y linezolid
BPaLC	bedaquilina, pretomanid, linezolid y clofazimina
BPaLM	bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacina
CDC de Estados Unidos	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (por su sigla en inglés)
CIM	concentración inhibitoria mínima
DELIBERATE	ensayo con delamanid y bedaquilina para la tuberculosis resistente (sigla en inglés de <i>DELamanid Bedaquiline for ResistAnt Tuberculosis</i>)
DR	diferencia de riesgos
ECG	electrocardiograma
EDRWeb	registro electrónico de la tuberculosis farmacorresistente (Sudáfrica) (sigla en inglés de <i>Electronic Drug-Resistant Tuberculosis Register</i>)
GDF	Servicio Farmacéutico Mundial (sigla en inglés)
GRADE	Clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (por su sigla en inglés)
HR	isoniacida y rifampicina
HREZ	isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida
IC	intervalo de confianza
IMC	índice de masa corporal
IMPAACT	ensayos clínicos internacionales del sida materno, pediátrico y de adolescentes (por su sigla en inglés)
INRT	inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa
LC	límites de confianza
LPA	prueba con sondas lineales (sigla en inglés)
LSN	límite superior de la normalidad
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NExT	ensayo de tratamientos nuevos y emergentes para la TB-RR/MDR (<i>Newer and Emerging Treatment for TB-RR/MDR</i>) (sigla en inglés)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORa	razón de probabilidades (<i>odds ratio</i>) ajustada
PICO	(preguntas sobre) población, intervención, comparador y resultados (por su sigla en inglés)
PNT	programa nacional de tuberculosis
QTcF	intervalo QT corregido según la fórmula de Fredericia
REZ	rifampicina, etambutol y pirazinamida

RR	riesgo relativo
RRa	riesgo relativo ajustado
SNC	sistema nervioso central
STREAM	ensayo de esquema de tratamiento convencional con fármacos contra la TB para pacientes con TB-MDR (por su sigla en inglés)
TAR	tratamiento antirretroviral
TB	tuberculosis
TB-DR	tuberculosis farmacorresistente
TB-Hr	tuberculosis resistente a la isoniacida y sensible a la rifampicina
TB-MDR	tuberculosis multirresistente
TB-pre-XDR	tuberculosis previa a ser extensamente resistente
TB-RR	tuberculosis resistente a la rifampicina
TB-RR/MDR	tuberculosis resistente a la rifampicina o tuberculosis multirresistente
TB-XDR	tuberculosis extensamente resistente
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

Medicamentos contra la TB

B o Bdq	bedaquilina
Cs	cicloserina
Cs o Cfz	clofazimina
Dlm	delamanid
E	etambutol
Eto	etionamida
FQ	fluoroquinolonas
H	isoniacida
Hh	dosis alta de isoniacida
lpm Cln	imipenem y cilastatina
Km	kanamicina
L o Lzd	linezolid
Lfx	levofloxacin
M o Mfx	moxifloxacin
Mpm	meropenem
P o Rpt	rifapentina
Pa	pretomanid
PAS	ácido paraaminosalicílico
Pto	protionamida
R	rifampicina
Trd	terizidona
Z o PZA	pirazinamida

Definiciones

Caso de TB: aparición de la enfermedad por TB en una persona.

Caso nuevo: persona con enfermedad por TB que nunca ha recibido tratamiento para la TB o que anteriormente solo ha tomado medicamentos contra la TB durante menos de 1 mes.

Confirmada bacteriológicamente: existencia de una muestra biológica con resultados positivos en la baciloscopia, el cultivo o una prueba de diagnóstico rápido de la TB recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Diagnosticada clínicamente: situación en la que una persona que no cumple los criterios de confirmación bacteriológica ha sido diagnosticada de TB por un médico que ha decidido administrarle un ciclo completo de tratamiento contra la TB.

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

Enfermedad por TB: enfermedad que afecta a los seres humanos y que es causada por el complejo *M. tuberculosis*, que comprende ocho microorganismos distintos pero estrechamente relacionados: *M. bovis*, *M. caprae*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. mungji*, *M. orygis* y *M. canetti*. El agente causal más común e importante de la enfermedad por TB humana es *M. tuberculosis*.

Evento adverso grave: evento adverso que conlleva la muerte o una situación potencialmente mortal; una hospitalización o prolongación de una hospitalización ya existente; una discapacidad persistente o importante; o una anomalía congénita. Se incluyen los eventos adversos graves que no dan lugar de inmediato a uno de estos resultados pero que requieren una intervención para evitar que llegue a producirse. Los eventos adversos graves pueden requerir una intervención drástica, como retirar el medicamento que presuntamente causó el evento.

Investigación operativa o investigación para la implementación: se define como “la utilización de técnicas sistemáticas de investigación para la adopción de decisiones en los programas con el fin de lograr un resultado determinado”.¹ En el contexto del presente documento, estos términos se refieren también a la investigación cuyo propósito es obtener la base crítica de evidencia para fundamentar la adopción eficaz, sostenida e incorporada de determinadas intervenciones dentro de un sistema de salud, a fin de mejorar la salud o los resultados de los pacientes. Dicha investigación aborda las brechas de conocimientos entre la eficacia, la efectividad y la práctica actual para generar los mayores beneficios en el control de las enfermedades.² La investigación operativa también proporciona a los encargados de tomar decisiones la información que les permite mejorar el desempeño de sus programas de salud.³

Paciente con TB: persona que recibe atención para la enfermedad por TB.

¹ Allotey P, Reidpath DD, Ghalib H, Pagnoni F, Skelly WC (2008) Efficacious, effective, and embedded interventions: implementation research in infectious disease control. BMC Public Health 2008;8(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-343>.

² Guide to operational research in programmes supported by the Global Fund. Ginebra: Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria; 2007.

³ Expanding capacity for operations research in reproductive health: summary report of a consultative meeting: WHO, Geneva, Switzerland, December 10-12, 2001. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2003 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/67936>).

Pruebas de sensibilidad a fármacos: pruebas *in vitro* en las que se usan técnicas moleculares o genotípicas para detectar mutaciones que confieren resistencia o métodos fenotípicos para determinar la sensibilidad a un fármaco determinado.

TB-RR/MDR: TB resistente a la rifampicina (TB-RR) o TB multirresistente (TB-MDR).

Tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR): enfermedad por TB causada por cepas del complejo *M. tuberculosis* que son resistentes a la rifampicina (y que también pueden ser resistentes a la isoniacida) y que además son resistentes al menos a una fluoroquinolona (levofloxacin o moxifloxacin) y al menos a otro fármaco del "grupo A" (bedaquilina o linezolid).

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

Tuberculosis farmacorresistente (TB-DR): enfermedad por TB causada por cepas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a cualquier fármaco contra la TB.

Tuberculosis multirresistente (TB-MDR): enfermedad por TB causada por cepas del complejo *M. tuberculosis* resistentes a la rifampicina y a la isoniacida.

Tuberculosis previa a ser extensamente resistente (TB-pre-XDR): enfermedad por TB causada por cepas del complejo *M. tuberculosis* que son resistentes a la rifampicina (y que también pueden ser resistentes a la isoniacida) y que además son resistentes al menos a una fluoroquinolona (levofloxacin o moxifloxacin).

Tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR): enfermedad por TB causada por cepas del complejo *M. tuberculosis* resistentes a la rifampicina. Estas cepas pueden ser sensibles o resistentes a la isoniacida (es decir, TB multirresistente [TB-MDR]), o bien resistentes a otros fármacos de primera o de segunda línea contra la TB.

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

Resumen ejecutivo

Las cepas del bacilo de la tuberculosis (TB) resistentes a los fármacos contra la TB son más difíciles de tratar que las farmacosensibles, y representan un gran desafío para los pacientes, los trabajadores de salud y los servicios de salud. Además, el avance de la TB farmacorresistente (TB-DR) amenaza el progreso mundial hacia las metas establecidas por la Estrategia Fin de la TB⁴ de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por consiguiente, es fundamental que se sigan elaborando recomendaciones basadas en la evidencia en materia de políticas sobre la atención y el tratamiento de los pacientes con TB-DR, sobre la base de la evidencia más reciente y completa disponible.

En el último decenio, la OMS ha elaborado y emitido recomendaciones en materia de política basadas en la evidencia para la atención y el tratamiento de los pacientes con TB-DR, que se han publicado en diversos documentos (véase el **recuadro 1**). Recientemente, la OMS ha comenzado a unificar las directrices, en respuesta a las solicitudes de los Estados Miembros, para facilitar la transferencia de políticas a nivel de los países. Las primeras recomendaciones integradas para el manejo y la atención de la TB resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) se publicaron en el 2019 como *Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la TB farmacorresistente*.⁵ La unificación de las recomendaciones de la OMS sobre la TB y la TB-DR se ha ampliado ahora para describir mejor el recorrido que seguirá un paciente tras su exposición a cepas de *M. tuberculosis* resistentes, una vez que la infección haya evolucionado hacia un cuadro de enfermedad por TB y que el sistema de salud haya detectado al paciente y lo haya derivado para que reciba tratamiento contra la TB-DR.

En la orientación que se ofrece en este submódulo en el marco de la política de tratamiento de la TB, se presentan recomendaciones específicas de la OMS sobre el manejo general de la atención, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con TB-RR/MDR. En ella se presentan recomendaciones elaboradas por varios grupos de elaboración de directrices convocados por la OMS. Los grupos de elaboración de directrices emplean el método de clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (conocido como GRADE, por su sigla en inglés) para resumir la evidencia, y formulan recomendaciones en materia de política y observaciones complementarias (**secciones 2-7**). En este submódulo también se incorporan nuevas recomendaciones, formuladas en febrero y marzo del 2022 (**secciones 1 y 2**), que están basadas en la nueva evidencia de que disponía la OMS sobre lo siguiente: uso del esquema de bedaquilina, pretomanid,⁶ linezolid y moxifloxacina (BPaLM) para los pacientes con TB-RR/MDR, y uso de esquemas totalmente orales con bedaquilina durante más de 9 meses para los pacientes con TB-RR/MDR. La inclusión de estas dos recomendaciones nuevas en la presente actualización de las directrices unificadas se dio a conocer públicamente mediante una comunicación rápida en mayo del 2022.⁷ Esta comunicación rápida se publicó antes de la actualización de las directrices unificadas de la OMS, para informar a los programas nacionales de tuberculosis (PNT) y a otras partes interesadas sobre los cambios fundamentales en el tratamiento de la TB-DR, y posibilitar la transición y planificación rápidas a nivel de los países.

⁴ The End TB Strategy Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy>).

⁵ Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente (WHO/CDS/TB/2019.7). Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52261>).

⁶ El pretomanid es una nueva entidad química y forma parte de una clase de compuestos conocidos como nitroimidazo oxacinas, que tienen una actividad importante contra la TB y un mecanismo de acción propio.

⁷ Comunicación rápida: principales modificaciones del tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/56438>).

En líneas generales, este submódulo se centra en las recomendaciones sobre el uso de esquemas de tratamiento eficaces para las personas con TB-DR y, en concreto, en esquemas contra la TB resistente a la isoniacida (TB-Hr), esquemas acortados totalmente orales contra la TB-RR/MDR, esquemas alargados contra la TB-RR/MDR, el seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento contra la TB-RR/MDR, el comienzo del tratamiento antirretroviral (TAR) en los pacientes que siguen esquemas de segunda línea contra la TB, y el tratamiento quirúrgico para los pacientes que siguen tratamiento farmacológico contra la TB-MDR. Además, para informar a la comunidad mundial sobre las principales brechas y áreas de investigación que deben abordarse para sustentar la elaboración de recomendaciones basadas en la evidencia, en este documento se indican las prioridades en materia de investigación que ayudarán a generar conocimientos sobre estándares de salud alcanzables y basados en la evidencia.

En este documento actualizado, las partes interesadas podrán distinguir entre las recomendaciones anteriores que siguen siendo válidas, las que se han actualizado y las nuevas recomendaciones que se han elaborado recientemente sobre la base de estudios adicionales, teniendo en cuenta la gama de beneficios conocidos y posibles daños, los ejercicios de modelización y otros datos para fundamentar el proceso de adopción de decisiones.

Las recomendaciones contenidas en el presente documento son un componente de las directrices unificadas de la OMS sobre la TB y están destinadas principalmente a su uso por parte de los programas nacionales de TB (PNT), los organismos de salud pública y otros interesados clave que participan en la planificación, la ejecución y el seguimiento de las actividades de manejo programático de la TB-DR.

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

Recomendaciones actuales de la OMS sobre el tratamiento de la TB-DR

Las recomendaciones para el tratamiento de la TB-DR que se presentan en este documento derivan de directrices anteriores de la OMS (**recuadro 1**) y de un ejercicio reciente de elaboración de directrices de la OMS realizado en febrero y marzo del 2022. Estas recomendaciones sustituyen a las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente*, que se publicaron en el 2020.⁸

⁸ *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente.* Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/56062>).

Recuadro 1. Directrices de la OMS sobre el tratamiento que contienen recomendaciones que se incorporan al presente submódulo sobre el tratamiento de la TB-DR

- *Directrices para el manejo programático de la tuberculosis drogorresistente: Actualización del 2011.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).
- *The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.6).
- *The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (WHO/HTM/TB/2014.23).
- *The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.14).
- *WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4).
- *WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7).
- *WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.15).
- *Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.7).
- *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente.* Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56062>.
- *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente.* Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud [de`ma publicación en español]. Licencia: CC-BY NC-SA 3.0 IGO.

Este módulo contiene recomendaciones de políticas sobre esquemas de tratamiento contra la TB-RR/MDR y la TB-Hr, incluidos los esquemas acortados y alargados totalmente orales contra la TB-RR/MDR, el seguimiento de los pacientes en tratamiento, la cronología del tratamiento antirretroviral (TAR) en los pacientes con infección por el VIH y TB-RR/MDR, y el tratamiento quirúrgico en los pacientes que reciben tratamiento farmacológico contra la TB-MDR. Las recomendaciones se presentan en el **cuadro A**, a continuación, y se calificaron como recomendaciones nuevas (cuando se basaban en una revisión de la evidencia nueva) o como recomendaciones ya existentes (cuando no se disponía de evidencia nueva o no se la buscó para la revisión).

Cuadro A. Lista de las recomendaciones de la actualización del 2022, donde “(a)” es una recomendación nueva basada en la revisión de la evidencia nueva y “(b)” es una recomendación ya existente, cuando no se dispuso de evidencia nueva o no se buscó para la revisión.

1. Esquema de 6 meses de tratamiento con bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacin (BPaLM) contra la TB-RR/MDR y la TB-pre XDR (a)

- 1.1 La OMS sugiere el uso de un esquema de tratamiento de 6 meses de duración compuesto de bedaquilina, pretomanid, linezolid (600 mg) y moxifloxacin (BPaLM) en lugar de esquemas de 9 meses o más (18 meses) en los pacientes con TB-RR/MDR.
(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)

2. Esquema totalmente oral de 9 meses de duración contra la TB-RR/MDR (a)

- 2.1 La OMS sugiere utilizar el esquema totalmente oral de 9 meses de duración en lugar de esquemas alargados (18 meses) en pacientes con TB-RR/MDR y en los que se haya descartado la resistencia a las fluoroquinolonas.
(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)

3. Esquemas alargados contra la TB-RR/MDR (b)

- 3.1 En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o tuberculosis multirresistente (TB-RR/MDR) que siguen esquemas de tratamiento alargados, se deben incluir los tres fármacos del grupo A y al menos un fármaco del grupo B para asegurarse de que el tratamiento comience con al menos cuatro fármacos contra la TB que probablemente sean eficaces, y que se incluyan al menos tres fármacos durante el resto del tratamiento si se suspende la administración de la bedaquilina. Si solo se utilizan uno o dos fármacos del grupo A, se deben incluir ambos fármacos del grupo B.
Si el esquema no puede estar compuesto exclusivamente por fármacos de los grupos A y B, se agregan fármacos del grupo C para completarlo.
(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)

- 3.2 **La kanamicina y la capreomicina** no deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.
(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)

- 3.3 **La levofloxacin o la moxifloxacin** deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.
(Recomendación firme, grado moderado de certeza en la evidencia)

- 3.4 **La bedaquilina** debe incluirse en esquemas alargados de tratamiento de la TB multirresistente (TB-MDR) en pacientes de 18 años en adelante.
(Recomendación firme, grado moderado de certeza en la evidencia)
La bedaquilina también puede incluirse en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en pacientes de 6 a 17 años.
(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)
En menores de 6 años con TB-RR/MDR, se puede utilizar un esquema de tratamiento totalmente oral que contenga **bedaquilina**.
(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)

- 3.5 **El linezolid** debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.
(Recomendación firme, grado moderado de certeza en la evidencia)

-
- 3.6 **La clofazimina y la cicloserina o la terizidona** pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.
(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)
-
- 3.7 **El etambutol** puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.
(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)
-
- 3.8 **El delamanid** puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR de 3 años de edad en adelante que siguen esquemas alargados.
(Recomendación condicional, grado moderado de certeza en la evidencia)
En menores de 3 años con TB-RR/MDR, se puede utilizar **el delamanid** como parte de esquemas alargados.
(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)
-
- 3.9 **La pirazinamida** puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.
(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)
-
- 3.10 La combinación de imipenem y cilastatina (**imipenem-cilastatina**) o el meropenem pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.
(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)⁹
-
- 3.11 **La amikacina** puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR de 18 años de edad en adelante que siguen esquemas alargados cuando se haya demostrado la sensibilidad a este fármaco y se puedan garantizar las medidas adecuadas para hacer el seguimiento de las reacciones adversas. Si no se dispone de amikacina, la estreptomicina puede sustituirla en las mismas condiciones.
(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)
-
- 3.12 **La etionamida o la protionamida** pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados, siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid, o no se disponga de mejores opciones para configurar un esquema.
(Recomendación condicional contra el uso, grado muy bajo de certeza en la evidencia)
-
- 3.13 **El ácido paraaminosalicílico** puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid, o no se disponga de mejores opciones para configurar un esquema.
(Recomendación condicional contra el uso, grado muy bajo de certeza en la evidencia)
-
- 3.14 **El ácido clavulánico** no debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.
(Recomendación firme contra el uso, grado muy bajo de certeza en la evidencia)
-
- 3.15 En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados, se sugiere para la mayoría de los pacientes una **duración total del tratamiento de 18-20 meses**; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.
(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)
-

⁹ La combinación de imipenem y cilastatina (imipenem-cilastatina) y el meropenem se administran con ácido clavulánico, que solo está disponible en formulaciones en combinación con amoxicilina. La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico no se cuenta como un medicamento adicional eficaz contra la TB, y no debe usarse sin administrar concomitantemente imipenem cilastatina o meropenem.

-
- 3.16 En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados, se sugiere para la mayoría de los pacientes una **duración total del tratamiento de 15-17 meses después de la conversión del cultivo**; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.

(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)

- 3.17 En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados con amikacina o estreptomycin, se sugiere para la mayoría de los pacientes **una fase intensiva de 6-7 meses**; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.

(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)

4. Esquema de tratamiento contra la TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (b)

- 4.1 En pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada, se recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina durante 6 meses.

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

- 4.2 En pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada, no se recomienda agregar estreptomycin ni otros fármacos inyectables al esquema de tratamiento.

(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)

5. Seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento contra la TB-RR/MDR mediante el cultivo (b)

- 5.1 En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) que siguen esquemas alargados, se recomienda realizar un cultivo de esputo además de la baciloscopia de esputo para hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Es aconsejable que el cultivo de esputo se repita mensualmente.

(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones de la precisión de la prueba)

6. Comienzo del tratamiento antirretroviral en pacientes que siguen esquemas contra la TB-RR/MDR (b)

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

(Recomendación firme, grado muy bajo de certeza en la evidencia)

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

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

(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)

Introducción

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

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

Estructura del documento

En el presente documento, la parte dedicada a las recomendaciones comprende siete secciones principales que abarcan diversos aspectos del tratamiento de la TB-DR. Se tratan los siguientes aspectos:

- el esquema de 6 meses de bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacin (BPaLM) para los pacientes con TB-RR/MDR o con TB previa a ser extensamente resistente (TB-pre-XDR) (**sección 1**);
- los esquemas totalmente orales de 9 meses contra la TB-RR/MDR (**sección 2**);
- la composición y duración de los esquemas alargados contra la TB-RR/MDR (**sección 3**);
- el tratamiento de la TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniazida (**sección 4**);
- el seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento contra la TB-RR/MDR (**sección 5**);
- el tratamiento antirretroviral (TAR) para las personas que siguen esquemas contra la TB-RR/MDR (**sección 6**);
- la función del tratamiento quirúrgico para los pacientes que siguen tratamiento farmacológico contra la TB-RR/MDR (**sección 7**).

Cada sección comienza con las recomendaciones actuales de la OMS en ese tema y luego se ofrece información sobre la evidencia empleada para fundamentar dichas recomendaciones; un resumen de los análisis que se realizaron sobre la base de la evidencia; consideraciones relativas a subgrupos poblacionales específicos; y consideraciones para la implementación y para el seguimiento y la evaluación. Después de esto se presentan las brechas en materia de investigación detectadas para

cada una de las secciones. En los anexos en línea se ofrecen más detalles sobre los métodos, los grupos de elaboración de las directrices, los análisis, los datos sin publicar y los planes de análisis estadístico. En el capítulo pertinente del *Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis*, un documento aparte que tiene por objeto contribuir a las medidas de implementación, se presenta información adicional sobre el manejo de la TB-RR/MDR (2, 3). Las recomendaciones detalladas que aquí se presentan sustituyen a todas las directrices de la OMS, anteriores y actuales, sobre el tratamiento de la TB-DR.

Antecedentes

El tratamiento eficaz de la TB, incluidas sus formas farmacorresistentes, se basa en el uso de varios medicamentos administrados en combinación durante un período suficiente. En los últimos años, se ha avanzado mucho en la determinación de los medicamentos y de esquemas acortados de tratamiento más eficaces y seguros. Desde la década de 1990, la OMS ha evaluado periódicamente la evidencia sobre el uso de combinaciones de determinados fármacos y de combinaciones de esquemas de diferentes duraciones (4-13). Históricamente, los pacientes con ciertos patrones de farmacorresistencia solían recibir tratamiento durante 20 meses o más. En el 2016, se recomendó un esquema de tratamiento acortado estandarizado (de 9-12 meses) para los pacientes con cepas de TB-RR/MDR no resistentes a las fluoroquinolonas ni a fármacos inyectables de segunda línea, aunque los esquemas alargados (de 18-20 meses) seguían siendo una opción para los pacientes que no reunieran los requisitos para la opción acortada. Las modificaciones posteriores de esos esquemas terapéuticos llevaron a la OMS a evaluar la nueva evidencia, lo que a su vez dio lugar a recomendaciones modificadas, en las que se equilibraban la eficacia y los daños de nuevos esquemas o de modificaciones de esquemas recomendados.

El interés por reducir la duración del tratamiento contra la TB-RR/MDR ha impulsado en los últimos años varias iniciativas para tratar a los pacientes con esquemas acortados en condiciones programáticas y de ensayos clínicos (14-19). Cuando se utilizan en pacientes con TB-RR/MDR cuidadosamente seleccionados que no han estado expuestos o no tienen resistencia adicional a fármacos de segunda línea, estos esquemas pueden lograr una curación sin recaídas en alrededor del 80% de los casos o más, incluso en condiciones programáticas (14, 18). En el 2016, teniendo en cuenta datos de estudios de observación de los esquemas acortados estandarizados en varios países de África y Asia, la OMS recomendó por primera vez un esquema acortado estandarizado de 9-12 meses contra la TB-MDR para los pacientes que reunieran las condiciones necesarias (11). En el 2018, a raíz de los resultados del ensayo STREAM (sigla en inglés de "esquema estandarizado de tratamiento con fármacos contra la TB para pacientes con TB-MDR", etapa 1), se publicó una recomendación modificada sobre el uso de un esquema acortado contra la TB-MDR, tras una evaluación de la evidencia y una clasificación de los beneficios y los daños atribuidos a determinados fármacos; la modificación incluyó la recomendación de sustituir el fármaco inyectable, es decir la kanamicina (o la capreomicina), por la amikacina (12).

La evidencia de efectos permanentes atribuidos a la toxicidad de los fármacos inyectables ha propiciado avances adicionales en el desarrollo de nuevos tratamientos, como esquemas acortados que prescinden de los medicamentos inyectables. En concreto, el Departamento de Salud de Sudáfrica compartió con la OMS datos de estudios de observación sobre un esquema acortado totalmente oral, de 9 meses de duración, que contenía bedaquilina. Se examinó la información sobre ese esquema, y la OMS lo ha recomendado desde el 2019, con la siguiente combinación de medicamentos: bedaquilina (utilizada durante 6 meses), en combinación con levofloxacina/moxifloxacina, etionamida, etambutol, isoniacida (en dosis altas), pirazinamida y clofazimina durante 4 meses (con la posibilidad de prolongarlo a 6 meses si el paciente sigue dando positivo en la baciloscopia de esputo al cabo de 4 meses), seguido de 5 meses de tratamiento con levofloxacina/moxifloxacina, clofazimina, etambutol y pirazinamida (4-6 Bdq[6]-Lfx[Mfx]-Eto-E-Z-Hh-Cfz /5 Lfx[Mfx]-Cfz-Z-E).

La necesidad apremiante de contar con esquemas de tratamiento más eficaces para los pacientes con farmacorresistencia extensa, incluida la resistencia a las fluoroquinolonas y perfiles de

farmacorresistencia más amplios, ha impulsado varios estudios e iniciativas para probar esquemas de tratamiento más eficaces y novedosos, que incluyen medicamentos nuevos o reposicionados. Uno de los primeros estudios fue el estudio Nix-TB, realizado por TB Alliance. El estudio Nix-TB fue un estudio de observación, de cohorte, de fase III, sin enmascaramiento, de un solo grupo, en el que se evaluaron la seguridad, la eficacia, la tolerabilidad y las propiedades farmacocinéticas de un esquema de tratamiento de 6 meses con bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL), susceptible de ampliación a 9 meses en los pacientes que omitieron dosis o que seguían teniendo resultados positivos en los cultivos o pasaron de tener resultados negativos a tener resultados positivos entre el cuarto y el sexto mes de tratamiento (20). El estudio se llevó a cabo entre el 2014 y el 2019 en tres centros, todos ellos de Sudáfrica; el primer paciente se incorporó en abril del 2015. El estudio Nix-TB aportó a la OMS evidencia, que fue examinada por el grupo de elaboración de las directrices en noviembre del 2019 y dio lugar a la recomendación anterior sobre el uso del esquema de BPaL en pacientes con TB-pre-XDR, en condiciones de investigación operativa. Dos ensayos clínicos aleatorizados que concluyeron en el 2021 (TB-PRACTECAL y ZeNix) aportaron nueva evidencia y motivaron una evaluación de la OMS para elaborar recomendaciones nuevas o actualizadas sobre el tratamiento contra la TB-RR/MDR.

Alcance de la actualización del 2022 y evidencia disponible

En el presente módulo sobre el tratamiento contra la TB-DR se ofrecen recomendaciones específicas sobre el tratamiento de la TB-DR, incluido el uso de esquemas contra la TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (TB-Hr), esquemas acortados totalmente orales contra la TB-RR/MDR, esquemas alargados contra la TB-RR/MDR, el seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento contra la TB-RR/MDR, el inicio del TAR en los pacientes que siguen esquemas de segunda línea contra la TB, y el tratamiento quirúrgico para los pacientes que siguen tratamiento farmacológico contra la TB-MDR.

Dos nuevas recomendaciones, fruto de la reunión del 2022 del grupo de elaboración de las directrices convocada por la OMS, se refieren al uso de nuevos esquemas de 6 meses de duración, a la posología del linezolid y al uso de esquemas modificados de 9 meses de duración.

El acceso a evidencia nueva se logró mediante la colaboración estrecha y la participación de programas nacionales de TB (PNT), investigadores y una alianza sin fines de lucro para el desarrollo de productos (TB Alliance), que investigaron la eficacia y la seguridad de estas intervenciones (véase el **anexo 1 en la web**).

La evidencia aportada para la revisión del grupo de elaboración de las directrices sobre el uso de nuevos esquemas de 6 meses de duración procedía del ensayo TB-PRACTECAL (evidencia sobre el uso de los esquemas de BPaLM; bedaquilina, pretomanid, linezolid y clofazimina [BPaLC]; y BPaL), el ensayo ZeNix (evidencia sobre el uso del esquema de BPaL con diferentes esquemas posológicos de linezolid) y el estudio Nix-TB (evidencia sobre el uso del esquema de BPaL). La evidencia sobre el uso de un nuevo esquema acortado de 9 meses de duración procedía de los datos programáticos proporcionados por el PNT de Sudáfrica.

Además, se disponía de evidencia sobre los demás esquemas de tratamiento que se utilizaron como comparadores externos, para estimar la eficacia de los esquemas de intervención. La evidencia incluía datos sobre el uso del esquema acortado totalmente oral que contiene bedaquilina recomendado por la OMS (datos procedentes de la implementación programática en Sudáfrica) y sobre los esquemas alargados recomendados por la OMS (datos procedentes de programas nacionales de Belarús, Georgia, India, República de Moldova, Mozambique, Papua Nueva Guinea, Federación de Rusia y Somalia); datos del trabajo de campo de Médicos Sin Fronteras en varios países; y cohortes del proyecto Fin de la TB proporcionados por Médicos Sin Fronteras y Partners in Health.

Al preparar la actualización de las directrices, el Programa Mundial sobre Tuberculosis de la OMS también recibió datos de otro ensayo —el ensayo *Newer and Emerging Treatment for TB-RR/MDR* (NEXT)—, un ensayo clínico aleatorizado de fase II-III, sin enmascaramiento, realizado en Sudáfrica,

en el que se evaluó la eficacia de un esquema totalmente oral de 6-9 meses para el tratamiento de la TB-MDR (21) en comparación con un esquema local de referencia en ese momento. Se agradece al investigador principal y a los colegas de la Universidad de Ciudad del Cabo y del Consejo Sudafricano de Investigación Médica que hayan compartido los datos. Sin embargo, durante la reunión del grupo de elaboración de las directrices, el panel decidió que los datos de este estudio no podían utilizarse para complementar el debate sobre la pregunta en formato PICO (pregunta sobre población, intervención, comparador y resultado) diseñada para ese estudio, debido a la conclusión anticipada del ensayo y a la variabilidad de los componentes del esquema de intervención. Esto no menoscaba el gran valor de los resultados del ensayo, que reiteran la inferioridad y el perfil de seguridad significativamente peor de los esquemas contra la TB-DR basados en medicamentos inyectables y fluoroquinolonas (pero que no incluyen los fármacos nuevos ni los fármacos reposicionados). Es importante destacar que el ensayo mostró que se podían conseguir mejores resultados con un esquema totalmente oral de 6 meses que con los esquemas tradicionales de 9 meses o más basados en medicamentos inyectables, lo que respalda el concepto de un esquema de tratamiento totalmente oral de 6 meses contra la TB-RR/MDR.

En el **cuadro B** se describe la evidencia que los investigadores y los PNT compartieron generosamente con el Programa Mundial sobre Tuberculosis de la OMS. El Programa Mundial sobre Tuberculosis de la OMS agradece y elogia a todos los asociados, PNT e investigadores por haber compartido sus datos

Cuadro B. Evidencia disponible para la actualización de las directrices

Ensayo (contexto)	Población	Esquema(s) de la intervención	Esquema(s) comparativo(s)
Ensayo TB-PRACTECAL (Sudáfrica, Belarús, Uzbekistán)	Presencia de <i>M. tuberculosis</i> confirmada microbiológicamente en esputo y resistencia a la rifampicina <i>Seguimiento de la población del análisis principal hasta las 72 semanas.</i> El número de personas que alcanzaron las 24, 72 y 108 semanas difiere porque el estudio se canceló prematuramente	Etapa 2 (ensayo de fase III) BPaLM (B-Pa-Lzd _{600->300} -Mfx) durante 24 semanas Etapa 1 (ensayo de fase II) BPaLC (B-Pa-Lzd _{600->300} -Cfz) durante 24 semanas BPaL (B-Pa-Lzd _{600->300}) durante 24 semanas	Múltiples: tratamiento habitual local, que incluye: esquema de 9-12 meses que contiene medicamentos inyectables esquema de 18-4 meses recomendado por la OMS (anterior al 2019) esquema de 9-12 meses de tratamiento totalmente oral esquema de 18-20 meses de tratamiento totalmente oral
Nix-TB (Sudáfrica)	Personas de 14 años en adelante con TB-XDR (definición anterior al 2021) o con TB-MDR que no toleran el tratamiento o no responden a él	BPaL ₁₂₀₀₋₂₆ durante 6-9 meses Incluido el linezolid en dosis de 1200 mg al día durante 6 meses (opción de 9 meses para las personas que sigan dando positivo en el cultivo en el mes 4) ¹⁰	Sin grupo de referencia con el tratamiento habitual

¹⁰ Veintiún pacientes del estudio Nix-TB recibían linezolid en dosis de 600 mg al día al inicio del período de reclutamiento.

Ensayo (contexto)	Población	Esquema(s) de la intervención	Esquema(s) comparativo(s)
ZeNix (Sudáfrica, Georgia, República de Moldova y Federación de Rusia) (22)	Personas de 14 años en adelante con TB-XDR, con TB-pre-XDR (definición anterior al 2021), o con TB-RR/MDR que no toleran el tratamiento o no responden a él Estratificación según la presencia de infección por el VIH y según el tipo de TB De fase III, con enmascaramiento parcial	BPaL durante 6-9 meses 4 grupos con dosis distintas de linezolid BPaL _{1200 mg-26 semanas} BPaL _{1200 mg-9 semanas} BPaL _{600 mg-26 semanas} BPaL _{600 mg-9 semanas} El tratamiento se prolonga si el cultivo es positivo en las semanas 16-26.	Sin grupo de referencia con el tratamiento habitual
Cohorte del 2019 del Programa Sudafricano de TB, conjunto de datos EDRWeb (Sudáfrica)	Resistencia confirmada a rifampicina, según una prueba GeneXpert MTB/RIF o una prueba con sondas lineales	Esquema alargado: ≥18 meses con contenido de bedaquilina, levofloxacina, linezolid, terizidona y clofazimina Esquema acortado: con 9-12 meses de bedaquilina, linezolid (2 meses), levofloxacina, clofazimina, isonacida en dosis altas, pirazinamida y etambutol	Sin grupo de comparación
Cohorte del 2017 del Programa Sudafricano de TB, conjunto de datos EDRWeb (Sudáfrica)	Resistencia confirmada a la rifampicina, según la prueba GeneXpert® MTB/RIF o una prueba con sondas lineales	No aplicable	Esquema acortado: 9-12 meses; 4-6Bdq-Lfx/Mfx-Eto-E-Z-Hh-Cfz), con <1% de los pacientes tratados con linezolid

Ensayo (contexto)	Población	Esquema(s) de la intervención	Esquema(s) comparativo(s)
DPI de la OMS del 2021 (cohortes múltiples tras una convocatoria de la OMS para la presentación de datos)	Resistencia a la rifampicina confirmada mediante pruebas moleculares de sensibilidad a fármacos o mediante cultivo	No aplicable	El DPI de la OMS se utilizó como esquema comparativo externo. Se incluyó a participantes que recibieron esquemas totalmente orales de 9-12 meses de duración utilizando al menos bedaquilina y linezolid; ○ utilizaron el esquema totalmente oral de la OMS (2019) que contiene bedaquilina (9-12 meses) en la combinación: 4-6 Bdq(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E; ○ ≥18 meses de tratamiento totalmente oral que contuviera al menos Bdq y Lzd (OMS largo)
Ensayo NExT (27) (Sudáfrica)	Resultado positivo en la prueba GeneXpert® MTB y resistencia a la rifampicina en al menos dos pruebas de sensibilidad a fármacos Sin resistencia a las fluoroquinolonas o medicamentos inyectables de segunda línea Ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento	6-9 meses de Lzd-Bdq-Lfx-PZA-Eto/isoniacida en dosis altas/Trd (individualizado dirigido por genes)	2015-2016: esquema de 21-24 meses de Km-Mox-PZA-Eto/Hh-Trd durante 6-8 meses y después Mox-PZA-Eth-Trd durante 18 meses tras 2 cultivos de esputo negativos A partir del 2016: 9-11 Km (6-8)-Mfx-Cfz-Trd-Z-Eto/Hh Y un esquema alargado: 18-20 Km (6-8)-Mfx-Cfz-Trd-Z-Eto/Hh

BPaL: bedaquilina, pretomanid y linezolid; BPaLC: bedaquilina, pretomanid, linezolid y clofazimina; BPaLM: bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; DPI: conjunto de datos de pacientes individuales; *M. tuberculosis*: *Mycobacterium tuberculosis*; TB-MDR: tuberculosis multirresistente; TB: tuberculosis; OMS: Organización Mundial de la Salud; TB-XDR: TB extensamente resistente.

Público destinatario

Las presentes directrices están dirigidas principalmente a los responsables de la formulación de políticas de los ministerios de salud o a los gerentes de los PNT que formulan las directrices de tratamiento de la TB específicas de cada país o que participan en la planificación de los programas de tratamiento de la TB. Se prevé que también utilicen estas recomendaciones actualizadas los profesionales de la salud, incluido el personal médico y de enfermería y educadores que trabajan en organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, así como los organismos técnicos que intervienen en el tratamiento de pacientes y en la organización de servicios de tratamiento.

Recomendaciones

Sección 1. Esquema de 6 meses de tratamiento con bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacina (BPaLM) contra la TB-RR/MDR y la TB-pre XDR (NUEVA)

1.1 Recomendación

RECOMENDACIÓN NUEVA

No.	Recomendación
1.1	La OMS sugiere el uso de un esquema de tratamiento de 6 meses compuesto de bedaquilina, pretomanid, linezolid (600 mg) y moxifloxacina (BPaLM) en lugar de esquemas de 9 meses o más (18 meses) en los pacientes con TB-RR/MDR. <i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i>

Observaciones

- Se recomienda firmemente hacer pruebas de sensibilidad a las fluoroquinolonas a las personas con TB-RR/MDR; aunque no se debe retrasar el inicio del esquema de BPaLM, los resultados de la prueba deben guiar la decisión sobre si se puede mantener o se debe eliminar la moxifloxacina del esquema. En casos de resistencia documentada a las fluoroquinolonas, se iniciaría o mantendría el esquema de BPaL sin moxifloxacina.
- Esta recomendación se aplica a los siguientes casos:
 - Personas con TB-RR/MDR o con TB-RR/MDR y resistencia a las fluoroquinolonas (TB-pre-XDR).
 - Personas con TB pulmonar confirmada y todas las formas de TB extrapulmonar, excepto la TB que afecta al SNC, la osteoarticular y la diseminada (miliar).¹¹
 - Adultos y adolescentes de 14 años en adelante.
 - Todas las personas, con independencia de la presencia de infección por el VIH.
 - Pacientes con menos de 1 mes de exposición previa a la bedaquilina, el linezolid, el pretomanid o el delamanid. Cuando la exposición es superior a 1 mes, estos pacientes pueden seguir recibiendo estos esquemas si se ha descartado la resistencia a los fármacos específicos con dicha exposición.
- Esta recomendación no se aplica a las mujeres durante el embarazo y la lactancia, dada la escasa evidencia sobre la seguridad del pretomanid.¹²
- La dosis recomendada de linezolid es de 600 mg una vez al día, tanto para el esquema de BPaLM como para el de BPaL.¹³

¹¹ Véanse las consideraciones relativas a subgrupos.

¹² Los datos sobre el uso del pretomanid en las mujeres durante el embarazo son limitados. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos con respecto al desarrollo embriofetal.

¹³ En las consideraciones relativas a la implementación se ofrece información adicional sobre la posología del linezolid y las posibles reducciones de la dosis.

Justificación

La justificación de esta recomendación se basa en la evidencia y en consideraciones que se describen con detalle en las dos subsecciones siguientes. En resumen, los datos de un ensayo clínico aleatorizado (etapa 2 del estudio TB-PRACTECAL, que corresponde a un ensayo de fase III) mostraron tasas de éxito del tratamiento muy superiores con el esquema de BPaLM (89%) de 6 meses de duración en comparación con los esquemas de referencia actuales (52%), así como menores niveles de fracaso del tratamiento, muerte y pérdida de contacto durante el seguimiento. Los datos de dos ensayos (TB-PRACTECAL y ZeNix) indicaron que había menos eventos adversos con una dosis de linezolid de 600 mg, a la vez que se mantenía una eficacia elevada. Se consideró que la aplicación de este esquema era probablemente factible y aceptable y mejoraría la costo-eficacia y la equidad. La comparación de los grupos de pacientes que recibieron este esquema con los que recibieron esquemas actualmente recomendados de 9 meses o más ha sido favorable al esquema de 6 meses de BPaLM, lo que sugiere que es el esquema de elección para los grupos de pacientes que cumplen los requisitos.

1.2 Resumen de la evidencia

En esta sección se presentan las preguntas PICO planteadas, los datos y estudios considerados para responder a las preguntas, los métodos utilizados para el análisis y la síntesis de datos, un resumen de la evidencia sobre los efectos deseables e indeseables y el grado de certeza en la evidencia, así como un resumen de la evidencia de otro tipo considerada durante la elaboración de la recomendación. En los anexos en la web que contienen los cuadros con el resumen de la evidencia según el método GRADE (**anexo 3 en la web**) y los cuadros para pasar de los datos a las decisiones según el método GRADE (**anexo 4 en la web**) se ofrece información adicional sobre la evidencia.

Preguntas PICO

La recomendación de esta sección es el resultado de las evaluaciones de las preguntas PICO que se enumeran a continuación. Debido a los diferentes grupos de intervención y de comparación utilizados, las preguntas PICO 3, 5 y 6 se han dividido en varias subpreguntas PICO (se proporciona información detallada en el texto y en el **cuadro 1.3**).

Pregunta PICO 3 2022 (TB-RR/MDR, 2022): ¿Se deben utilizar esquemas de BPaL con menor exposición al linezolid (dosis o duración) en lugar del esquema de BPaL original en pacientes que cumplen los requisitos para el esquema de BPaL?

Pregunta PICO 4 2022 (TB-RR/MDR, 2022): ¿Se debe utilizar un esquema de 6 meses con bedaquilina, pretomanid y linezolid en pacientes con TB-pre-XDR (TB-RR/MDR con resistencia a las fluoroquinolonas) pulmonar?

Pregunta PICO 5 2022 (TB-RR/MDR, 2022): ¿Se debe utilizar un esquema de 6 meses con bedaquilina, pretomanid y linezolid en pacientes con TB-RR/MDR pulmonar y sin resistencia a las fluoroquinolonas?

Pregunta PICO 6 2022 (TB-RR/MDR, 2022): ¿Se debe utilizar un esquema de 6 meses con bedaquilina, pretomanid y linezolid con o sin adición de moxifloxacin (BPaLM) o clofazimina en pacientes con TB-RR/MDR pulmonar (con o sin resistencia a las fluoroquinolonas)?

Datos y estudios considerados

El examen de este grupo de preguntas PICO durante la reunión del grupo de elaboración de las directrices convocada por la OMS en febrero y marzo del 2022 se basó en la nueva evidencia aportada por Médicos Sin Fronteras a partir del ensayo clínico TB-PRACTECAL y por TB Alliance a partir del ensayo ZeNix. Para varias evaluaciones en el marco de esta pregunta PICO, se utilizaron los datos del conjunto de datos de pacientes individuales de la OMS del 2021. Las poblaciones

de pacientes incluidas en dos ensayos se seleccionaron siguiendo estrictos criterios de inclusión y exclusión; las poblaciones presentaban muchas similitudes y pocas diferencias notables. Los aspectos más destacados de los criterios utilizados en estos ensayos se presentan en el **cuadro 1.1**. La lista completa de los criterios de exclusión se puede consultar en el anexo 2 y en los protocolos de ensayo publicados.¹⁴

Cuadro 1.1. Resumen de alto nivel de los principales criterios de inclusión y exclusión: ensayos TB-PRACTECAL y ZeNix (listas completas en el anexo 2)

	TB-PRACTECAL	ZeNix (22)
Inclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Personas de 15 años en adelante • TB y TB-RR confirmadas • Con independencia de la presencia de infección por el VIH 	<ul style="list-style-type: none"> • Personas de 14 años en adelante • TB-RR/MDR o TB-pre-XDR confirmadas • Con independencia de la presencia de infección por el VIH
Exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Resistencia conocida a Bdq, P, Dlm o Lzd • Más de 1 mes de uso previo de Bdq, P, Dlm o Lzd • Mujeres durante el embarazo o la lactancia • Concentración de enzimas hepáticas 3 veces por encima del límite superior de la normalidad • QTcF >450 ms y otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QT (excluida la edad y el sexo) u otros factores de riesgo de <i>torsade de pointes</i> (taquicardia helicoidal) • Antecedentes de cardiopatía, episodios sincopales, arritmias significativas sintomáticas o asintomáticas (con la excepción de la arritmia sinusal) • Personas moribundas • Tratamiento con algún medicamento contraindicado con los medicamentos del ensayo • Cualquier valor analítico inicial compatible con una toxicidad de grado 4 • Meningoencefalitis por TB, abscesos encefálicos, osteomielitis o artritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Resistencia documentada a Bdq, P, Dlm o Lzd • Más de 2 semanas de tratamiento con Bdq, Dlm o Lzd • Mujeres durante el embarazo • Concentración de enzimas hepáticas 3 veces por encima del límite superior de la normalidad • IMC <17 • Intervalo QTcF en el ECG >500 ms, antecedentes de prolongación congénita del intervalo QT, antecedentes de <i>torsade de pointes</i> (taquicardia helicoidal), bradiarritmia • Puntuación <60 en la escala de Karnofsky • Neuropatía periférica de grado 3 o 4 • Supervivencia prevista no superior a 6 meses • Diabetes o miocardiopatía no controladas, TB extrapulmonar que requiera tratamiento prolongado, cáncer que pueda afectar a la supervivencia • Abuso de alcohol o drogas • Cifra de linfocitos CD4+ <100/mm³ • Uso de zidovudina, estavudina o didanosina, uso de inhibidores de la MAO

Bdq: bedaquilina; IMC: índice de masa corporal; Dlm: delamanid; ECG: electrocardiograma; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; Lzd: linezolid; MAO: monoaminoxidasa; TB-RR/MDR: tuberculosis resistente a rifampicina o multirresistente; P: rifapentina; QTcF: intervalo QT corregido mediante la fórmula de Fredericia; TB-RR: tuberculosis resistente a rifampicina; TB-XDR: TB extensamente resistente.

TB-PRACTECAL

El estudio TB-PRACTECAL fue un ensayo de fase II-III multicéntrico, aleatorizado, comparativo, sin enmascaramiento, con varios grupos y etapas, en el que se evaluaron esquemas de tratamiento

¹⁴ Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.

acortados que contenían bedaquilina y pretomanid en combinación con fármacos contra la TB existentes y reposicionados (por ejemplo, el linezolid y la clofazimina) para el tratamiento de la TB-RR/MDR pulmonar confirmada microbiológicamente.¹⁵

El estudio se dividió en dos etapas, con una transición fluida entre ellas, lo que significa que la inclusión en un grupo únicamente se detendría después de haber tomado una decisión tras el análisis de los datos del criterio principal de valoración de la etapa 1. En la primera etapa —equivalente a un ensayo de fase IIB de seguridad y de eficacia preliminar— se asignó aleatoriamente a los pacientes a uno de cuatro esquemas, estratificados por centro. Los esquemas en investigación incluían la bedaquilina, el pretomanid y el linezolid por vía oral. Dos de los esquemas también incluían la moxifloxacina (grupo 1) y la clofazimina (grupo 2). El objetivo principal de la etapa 1 era seleccionar esquemas farmacológicos para su evaluación en la etapa 2, basándose en criterios de valoración de la seguridad y la eficacia a las 8 semanas. En evaluaciones posteriores no se tuvo en cuenta a los grupos en investigación que no alcanzaron los criterios predefinidos de seguridad y eficacia.

La segunda etapa del estudio equivalía a un ensayo de fase III en el que se investigó la seguridad y la eficacia del esquema más prometedor. A las 72 semanas de la aleatorización, según lo previsto en el protocolo del estudio, se evaluaron la seguridad y la eficacia del esquema en comparación con el grupo del tratamiento de referencia. En la etapa 2 del ensayo se incluyó un grupo de intervención con BPaLM que se comparó con el tratamiento de referencia aprobado localmente, de conformidad con las recomendaciones de la OMS para el tratamiento de la TB-RR/MDR o de la TB-pre-XDR en el momento en que se realizó el ensayo (incluido un esquema de 9-12 meses que contenía medicamentos inyectables; un esquema de 18-24 meses recomendado por la OMS [anterior al 2019]; un esquema de tratamiento totalmente oral de 9-12 meses; y un esquema de tratamiento totalmente oral de 18-20 meses). En el ensayo TB-PRACTECAL se dejó de inscribir a pacientes poco después de que su comité independiente de seguridad y seguimiento de datos indicara que el esquema de BPaLM era superior al tratamiento de referencia, porque se consideró que era extremadamente improbable que más datos cambiaran los resultados del ensayo. Este ensayo no se diseñó para comparar los esquemas en investigación entre sí.

Los pacientes que cumplían los requisitos para participar en el estudio tenían de 15 años en adelante, presentaban una TB confirmada bacteriológicamente (mediante pruebas moleculares o fenotípicas) y resistencia al menos a la rifampicina, determinada mediante una prueba molecular o fenotípica de sensibilidad a fármacos. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variable compuesta de resultados desfavorables (fracaso del tratamiento, muerte, retirada del tratamiento, recaída o pérdida de contacto durante el seguimiento) 72 semanas después de la aleatorización. Entre los criterios secundarios de valoración de la eficacia relevantes se encontraban la conversión del cultivo a las 12 y 24 semanas, resultados desfavorables 24 semanas después de la aleatorización, resultados desfavorables 108 semanas después de la aleatorización, la mediana del tiempo transcurrido hasta la conversión del cultivo y la recaída en la semana 48 en los grupos en investigación. Se asignó aleatoriamente a los participantes, en una proporción de 1:1:1, al tratamiento de referencia o a alguno de estos tres grupos de intervención:

- grupo 1: 24 semanas de B-Pa-Lzd-Mfx (BPaLM);
- grupo 2: 24 semanas de B-Pa-Lzd-Cfz (BPaLC); y
- grupo 3: 24 semanas de B-Pa-Lzd (BPaL).

En todos los grupos de intervención, el linezolid se administró en dosis de 600 mg al día durante 16 semanas, y a partir de entonces en dosis de 300 mg al día durante las 8 semanas restantes (o antes en caso de tolerabilidad moderada). La bedaquilina se administró en dosis de 400 mg una vez al día durante 2 semanas, y a partir de entonces en dosis de 200 mg 3 veces por semana durante 22 semanas. En la mayoría de los participantes, el seguimiento de la seguridad incluyó la realización de múltiples electrocardiogramas (ECG): al inicio del estudio, luego semanalmente hasta la semana 8,

¹⁵ El protocolo del ensayo puede consultarse en <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-022-06331-8>.

posteriormente cada 4 semanas hasta la semana 24, y desde entonces cada 8 semanas. El seguimiento microbiológico incluyó la baciloscopia y el cultivo al inicio y el día 7, luego cada 4 semanas hasta la semana 24 y posteriormente cada 8 semanas.

ZeNix

El estudio ZeNix fue un ensayo de fase III aleatorizado, con enmascaramiento parcial, en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de varias dosis y duraciones del tratamiento con linezolid más bedaquilina y pretomanid en personas con TB-RR/MDR pulmonar y resistencia adicional a las fluoroquinolonas (con o sin resistencia a medicamentos inyectables) o en personas con TB-RR/MDR que no toleraran el tratamiento o no respondieran al mismo. Para participar, los pacientes debían tener 14 años o más, pesar al menos 35 kg, tener un resultado confirmado de infección por el VIH y una TB-XDR confirmada bacteriológicamente mediante un cultivo de esputo (definición anterior al 2021) o una TB-RR/MDR confirmada bacteriológicamente, además de no haber tolerado o no haber respondido al tratamiento anterior contra la TB-RR/MDR. El criterio principal de valoración del estudio fue la incidencia de fracaso bacteriológico, recaída o fracaso clínico durante el seguimiento, de hasta 26 semanas después de finalizar el tratamiento. Entre los criterios secundarios de valoración se encontraban la incidencia de fracaso bacteriológico o recaída o fracaso clínico durante el seguimiento hasta 78 semanas después de finalizar el tratamiento. Los participantes recibieron tratamiento con BPaL durante 26 semanas. La dosis y la duración del tratamiento con linezolid variaron en cada uno de los cuatro grupos: 1200 mg durante 26 semanas, 1200 mg durante 9 semanas, 600 mg durante 26 semanas o 600 mg durante 9 semanas. La bedaquilina se administró en dosis de 200 mg una vez al día durante 8 semanas, y a partir de entonces en dosis de 100 mg una vez al día durante 18 semanas. Este esquema posológico, que no figura en la ficha técnica, está respaldado por simulaciones farmacocinéticas de un esquema posológico alternativo de bedaquilina que proporcionara exposiciones comparables, y se desarrolló para apoyar la adhesión terapéutica y facilitar la administración del tratamiento (administración diaria de todos los medicamentos durante todo el esquema) (23).

El seguimiento de la seguridad incluyó la realización programada de pruebas y evaluaciones de parámetros de laboratorio, ECG, constantes vitales y otras exploraciones físicas (24). El seguimiento microbiológico incluyó la baciloscopia, pruebas moleculares y el cultivo de esputo en medio líquido al inicio, y posteriormente el cultivo en medio líquido en todas las consultas de los pacientes (24).

Cuadro 1.2. Posología, administración del tratamiento y tolerancia respecto a las modificaciones del tratamiento relacionadas con la toxicidad

TB-PRACTECAL	ZeNix (linezolid, 600 mg durante 26 semanas)
24 semanas	26 semanas, ampliables a 39 semanas
Bedaquilina (B): 400 mg una vez al día durante las 2 primeras semanas de tratamiento; a partir de entonces, 200 mg 3 veces por semana durante 22 semanas (indicado en la ficha técnica).	Bedaquilina (B): 200 mg una vez al día durante las 8 primeras semanas de tratamiento; a partir de entonces, 100 mg una vez al día durante 18 semanas (no indicado en la ficha técnica)
Pretomanid (Pa): 200 mg una vez al día durante 24 semanas	Pretomanid (Pa): 200 mg una vez al día durante 26 semanas
Linezolid (L): 600 mg diarios durante 16 semanas y luego 300 mg al día durante las 8 semanas restantes	Linezolid (L): 600 mg al día durante 26 semanas (podría reducirse a 300 mg)
Tratamiento administrado los 7 días de la semana bajo observación directa o tratamiento observado por video	Tratamiento administrado los 7 días de la semana. La adhesión se supervisó mediante observación directa o comprobando las tarjetas de medicación durante las consultas en los centros
Máximo permitido: 2 semanas consecutivas de interrupción del tratamiento	Máximo total permitido de interrupciones del tratamiento: 5 semanas (si la duración del tratamiento era de 26 semanas) y 8 semanas (si la duración era de 39 semanas). Todas las interrupciones del tratamiento superiores a 7 días consecutivos tenían que recuperarse ampliando la duración del tratamiento. Mínimo de dosis totales de linezolid tomadas: al menos 9 semanas.

Recuadro 2. Enfoque posológico de la bedaquilina en el ensayo ZeNix

En un estudio de simulación farmacocinética se evaluó si se podía configurar un esquema posológico de bedaquilina que permitiera administrarla a diario manteniendo a la vez los niveles de exposición al fármaco del esquema de administración consignado en la ficha técnica. Las principales conclusiones de las simulaciones (23) del esquema posológico propuesto para el estudio ZeNix —bedaquilina administrada en dosis de 200 mg al día durante 8 semanas seguidas, y 100 mg al día durante otras 16 semanas— fueron las siguientes:

- No se esperaba que la exposición ($C_{máx}$, C_{media} o $C_{mín}$) con el esquema posológico propuesto superara a la exposición asociada al esquema posológico consignado en la ficha técnica en el día 14, al final de la administración de la dosis diaria de 400 mg. Con el esquema posológico consignado en la ficha técnica, las exposiciones más altas correspondieron al día 14, al final de la administración de la dosis de carga diaria de 400 mg.
- Las exposiciones medias diarias a lo largo de 6 meses con el esquema posológico propuesto se encontraban dentro (o no eran sustancialmente diferentes) del intervalo de exposiciones a lo largo de 6 meses con el esquema posológico consignado en la ficha técnica.
- La exposición acumulada, en términos de área bajo la curva (ABC) de concentración y tiempo, es similar con el esquema posológico propuesto y con el consignado en la ficha técnica.

CONJUNTO DE DATOS DE PACIENTES INDIVIDUALES DE LA OMS (2021)

En el 2021, la OMS lanzó una convocatoria para la presentación de datos que sirvieran como grupo comparativo (grupo del tratamiento de referencia) con el cual comparar los esquemas de 6-9 meses de duración. Estas cohortes recibieron tratamiento con bedaquilina y linezolid durante un período de 6-24 meses, de conformidad con las directrices del 2020 de la OMS sobre la TB-DR. Se excluyó a los pacientes que recibían antibióticos inyectables.

Los conjuntos de datos incluidos estaban formados por personas que siguieron alguno de estos esquemas:

- esquemas totalmente orales de 6-12 meses de duración compuestos al menos por bedaquilina y linezolid; o
- un esquema totalmente oral de la OMS (2019) de 9-12 meses que contenía bedaquilina en la combinación 4-6 Bdq(6m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/5m Lfx/Mfx-Cfz-Z-E; o
- un esquema de tratamiento totalmente oral de la OMS (2018) de ≥ 18 meses que contenía al menos bedaquilina y linezolid.

Los conjuntos de datos individuales incluidos en esta cohorte se describen detalladamente en el plan de análisis estadístico (**anexo 6 en la web**). Para poder incluir a los pacientes en un esquema acortado de comparación (meta: 9-12 meses al comenzar el tratamiento), los pacientes tenían que haber cumplido todos los requisitos que se indican a continuación:

- haber recibido tratamiento durante un período no superior a 12 meses;
- haber recibido seis o más fármacos durante el tratamiento, incluida la bedaquilina; y

- en caso de que el resultado fuera la curación o la finalización del tratamiento, que la duración del tratamiento hubiera sido de 8,5 meses o más.

Para poder incluir a los pacientes en un esquema alargado de comparación (meta: 18-24 meses), los pacientes tenían que haber cumplido cada uno de los siguientes requisitos:

- haber sido clasificados en el conjunto de datos como personas que habían recibido un esquema alargado (de haberse consignado);
- haber recibido el tratamiento durante no más de 24 meses;
- haber recibido cuatro o más fármacos (con independencia de la sensibilidad a los fármacos, es decir, independientemente de la probabilidad de que fueran eficaces), incluida la bedaquilina; y
- en caso de que el resultado fuera la curación o la finalización del tratamiento, que la duración del tratamiento hubiera sido de 17,5 meses o más.

Métodos usados para el análisis y para la síntesis de datos

Se realizaron **análisis descriptivos** de las características iniciales de los participantes en todos los estudios incluidos; estas características consistían en datos demográficos, resultados de pruebas diagnósticas, esquemas de tratamiento y resultados del tratamiento.

Se realizaron **análisis comparativos** dentro de cada estudio y entre varios estudios:

- Comparaciones dentro de cada estudio: en los estudios en que se utilizaron tanto un esquema acortado (6 meses de duración) como un tratamiento comparativo pertinente, se realizaron comparaciones por pares entre cada uno de los esquemas acortados y el esquema comparativo. En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos (por ejemplo, el ensayo TB-PRACTECAL y el ensayo NExT), también se calculó y notificó el resultado principal del análisis preespecificado.
- Comparaciones por pares entre estudios: las comparaciones que abordaban cada pregunta PICO se realizaron comparando los resultados de distintas cohortes en las que los participantes recibieron la intervención o el esquema de referencia pertinente en cuanto a esa pregunta.

Modelos estadísticos

Para las comparaciones entre conjuntos de datos o cohortes, los resultados se presentaron como riesgos relativos (RR) ajustados y no ajustados. Los riesgos relativos ajustados (RRa) se calcularon mediante una regresión lineal generalizada logarítmico-binomial (distribución binomial de errores con función de enlace logarítmica). Los posibles factores de confusión preespecificados se ajustaron mediante ponderación por probabilidad inversa de índice de propensión. No surgieron problemas de convergencia con el modelo logarítmico-binomial. Cuando las tasas de resultados estaban cerca del límite, no se calcularon los RRa y se presentaron los RR no ajustados. En lo que respecta a los resultados en los que el número de eventos fue cero, se calculó una diferencia de riesgos (DR) no ajustada. Para las DR o los RR no ajustados, se calcularon los intervalos de confianza (IC) del 95% mediante el método de puntuación. La selección de covariables para calcular los índices de propensión se basó en la disponibilidad de datos y el conocimiento clínico. Las covariables consideradas para su inclusión en el análisis de los índices de propensión fueron la edad, el sexo, el resultado de la baciloscopia al inicio, el estado con respecto a la infección por el VIH (incluido el estado respecto al TAR), los antecedentes de tratamiento previo (entre ellos, si la infección previa era farmacorresistente), el índice de masa corporal, el estado respecto al tabaquismo, el diagnóstico de diabetes, la presencia de cavernas al inicio, la presencia de enfermedad bilateral y la resistencia a las fluoroquinolonas. Para calcular los RRa, se utilizó la imputación múltiple mediante ecuaciones en cadena utilizando la estrategia de estratificación por el índice de propensión para tener en cuenta los datos faltantes en posibles factores de confusión cuando la proporción de valores faltantes de un factor de confusión era inferior al 45%.

Cronología del seguimiento para las comparaciones entre esquemas

Los análisis realizados para esta revisión de la evidencia combinaron resultados de cohortes con diferentes períodos de seguimiento tras el inicio del tratamiento. Hubo diferencias en el período de seguimiento entre las distintas cohortes (de 5,5 meses a 24 meses) y dentro de una misma cohorte (por ejemplo, el conjunto de datos de pacientes individuales de la OMS del 2021 combinaba múltiples cohortes con diferentes períodos de seguimiento). El período de seguimiento se dividió en el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y su finalización, y el período comprendido entre la finalización del tratamiento y el final del seguimiento. En el caso de los esquemas acortados, el seguimiento posterior al tratamiento era particularmente importante, dado que tasas de recaída mayores pueden ser consecuencia de tratamientos acortados que no eliminan completamente *M. tuberculosis*. En la medida de lo posible, era importante que, en una comparación, el período de seguimiento de los dos grupos fuera equivalente, para que la probabilidad de muerte o de recaída de los participantes fuera similar. En estos análisis, el período de seguimiento se midió a partir de la fecha de inicio del tratamiento y no después de la fecha de finalización del tratamiento, a fin de minimizar el efecto de las diferencias en el período total de seguimiento.

Estos fueron los principios de contabilización de los períodos de seguimiento:

- Cuando fue posible, el seguimiento de los participantes de los grupos de intervención y de referencia se llevó a cabo durante el mismo período total, de modo que la probabilidad de obtener resultados negativos (por ejemplo, la muerte) fuera la misma en ambos grupos.
- Limitación del seguimiento a 24 meses después del inicio del tratamiento en todas las cohortes. No se hicieron análisis en los que tanto en la cohorte de la intervención como en la de comparación el seguimiento fuera superior a 24 meses. La evidencia acumulada a partir de ensayos del tratamiento contra la TB muestra que es probable que haya una alta proporción de recaídas en los 12 o incluso los 6 meses siguientes a la suspensión del tratamiento (25).
- Elección de un análisis principal que optimizara el número de participantes incluidos en ambos grupos. En el caso de los esquemas acortados (6-9 meses), se incluyó el período de seguimiento en la comparación para poder captar las recaídas.

En la medida de lo posible, se realizaron análisis de sensibilidad adicionales para evaluar el efecto del período de seguimiento en los resultados del tratamiento.

Resumen de la evidencia sobre los efectos deseables e indeseables y la certeza en la evidencia

La evidencia sobre los nuevos esquemas de tratamiento para fundamentar las preguntas PICO se obtuvo de dos ensayos. Incluía información sobre un total de 419 de los 423 participantes inscritos en 4 grupos del ensayo TB-PRACTECAL y sobre 172 de los 181 participantes inscritos en 4 grupos del ensayo ZeNix.¹⁶

Los datos de los pacientes de los grupos pertinentes de estos ensayos se utilizaron en cada una de las comparaciones que condujeron a las conclusiones y a la recomendación final sobre el uso de los esquemas de BPaLM y BPaL. Aunque el ensayo TB-PRACTECAL no se diseñó para comparar los esquemas en investigación entre sí y con el tratamiento de referencia, las comparaciones de los diferentes grupos del ensayo con el grupo de BPaLM (subpreguntas PICO 6.2-6.6) se llevaron a cabo para ayudar al grupo de expertos a tomar las decisiones finales.

Subpregunta PICO 3.2

Se comparó el grupo de BPaL 1200-9 del ensayo ZeNix (en el que se utilizó linezolid en dosis de 1200 mg al día durante 9 semanas) con el grupo de BPaL 1200-26 (en el que se empleó linezolid en

¹⁶ En cada conjunto de datos se excluyó a varios participantes debido a la resistencia no confirmada a la rifampicina.

dosis de 1200 mg al día durante 26 semanas) en la misma población de pacientes con TB-RR/MDR, con o sin resistencia a las fluoroquinolonas. El análisis principal se realizó 12 meses después de iniciar el tratamiento.

Los participantes con TB-RR/MDR (con o sin resistencia a las fluoroquinolonas) que recibieron BPaL con linezolid 1200-9 ($n = 43$), en comparación con los participantes con los mismos patrones de resistencia que recibieron BPaL con linezolid 1200-26 ($n = 44$), presentaron:

- menores niveles de éxito del tratamiento (93% frente al 98%), es decir, una reducción relativa del 5% (RR: 0,95; IC del 95%: 0,87, 1,05);
- mayores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (4,7% frente al 2,3%); esto es, un aumento relativo al doble (RR: 2,1; IC del 95%: 0,19, 22);
- mayores niveles de mortalidad (2,3% frente al 0%), es decir, un aumento absoluto del 2% (DR = 0,02; IC del 95%: -0,06, 0,12);
- los mismos niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento (0% frente al 0%), es decir, una diferencia absoluta del 0% (DR = 0,00; IC del 95%: -0,08, 0,08);
- menores niveles de eventos adversos (16% frente al 18%), es decir, una reducción relativa del 10% (RR: 0,90; IC del 95%: 0,36, 2,3); y
- los mismos niveles de amplificación de la farmacorresistencia (0% frente al 0%), es decir, una diferencia absoluta del 0% (DR = 0,00; IC del 95%: -0,08, 0,08).

El grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios del esquema de BPaL con linezolid 1200-9 eran escasos y que los efectos indeseables eran moderados en comparación con el esquema de BPaL con linezolid 1200-26. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. Basándose en esto, el grupo de expertos determinó que el balance de los efectos sobre la salud era probablemente favorable al esquema de BPaL con linezolid 1200-26.

Conclusión

Se sugiere usar 1200 mg de linezolid durante 26 semanas, en lugar de 1200 mg de linezolid durante 9 semanas, como parte del esquema de BPaL en la población adulta con TB-RR/MDR o TB-pre-XDR.

Subpregunta PICO 3.3

Se comparó el grupo de BPaL 600-26 del ensayo ZeNix (en el que se utilizó linezolid en dosis de 600 mg al día durante 26 semanas) con el grupo de BPaL 1200-26 (en el que se empleó linezolid en dosis de 1200 mg al día durante 26 semanas) en la misma población de pacientes con TB-RR/MDR, con o sin resistencia a las fluoroquinolonas. El análisis principal se realizó 12 meses después de iniciar el tratamiento.

Los participantes con TB-RR/MDR (con o sin resistencia a las fluoroquinolonas) que recibieron BPaL con linezolid 600-26 ($n = 43$), en comparación con los participantes con los mismos patrones de resistencia que recibieron BPaL con linezolid 1200-26 ($n = 44$), presentaron:

- mayores niveles de éxito del tratamiento (100% frente al 98%), es decir, un aumento relativo del 2% (RR: 1,02; IC del 95%: 0,98, 1,07);
- menores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (0% frente al 2,3%), es decir, una reducción absoluta del 2% (DR: -0,02; IC del 95%: -0,12, 0,06);
- menores niveles de eventos adversos de grado 3-5 (14% frente al 18,6%), es decir, una reducción relativa del 23% (RR: 0,77; IC del 95%: 0,29, 2,03); y
- los mismos niveles de mortalidad (0% frente al 0%), pérdida de contacto durante el seguimiento (0% frente al 0%) o amplificación de la farmacorresistencia (0% frente al 0%).

El grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios del esquema de BPaL con linezolid 600-26 eran moderados y que los efectos indeseables eran triviales en comparación con el

esquema de BPaL con linezolid 1200-26. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. Basándose en esto, el grupo de expertos determinó que el balance de los efectos sobre la salud era probablemente favorable al esquema de BPaL con linezolid 600-26.

Conclusión

Se sugiere usar 600 mg de linezolid durante 26 semanas, en lugar de 1200 mg de linezolid durante 26 semanas, como parte del esquema de BPaL en la población adulta con TB-RR/MDR o TB-pre-XDR.

Subpregunta PICO 3.4

Se comparó el grupo de BPaL 600-9 del ensayo ZeNix (en el que se utilizó linezolid en dosis de 600 mg al día durante 9 semanas) con el grupo de BPaL 1200-26 (en el que se empleó linezolid en dosis de 1200 mg al día durante 26 semanas) en la misma población de pacientes con TB-RR/MDR, con o sin resistencia a las fluoroquinolonas. El análisis principal se realizó 12 meses después de iniciar el tratamiento.

Los participantes con TB-RR/MDR (con o sin resistencia a las fluoroquinolonas) que recibieron BPaL con linezolid 600-9 ($n = 42$), en comparación con los participantes con los mismos patrones de resistencia que recibieron BPaL con linezolid 1200-26 ($n = 44$), presentaron:

- menores niveles de éxito del tratamiento (93% frente al 98%), es decir, una reducción relativa del 5% (RR: 0,95; IC del 95%: 0,86, 1,05);
- mayores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (4,8% frente al 2,3%), es decir, un aumento del doble (RR: 2,10; IC del 95%: 0,20, 22,26);
- mayores niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento (2,4% frente al 0%), es decir, un aumento absoluto del 2% (DR = 0,02; IC del 95%: -0,06, 0,12);
- menores niveles de eventos adversos de grado 3-5 (14,3% frente al 18,2%), es decir, una reducción relativa del 21% (RR: 0,79; IC del 95%: 0,30, 2,07); y
- los mismos niveles de mortalidad (0% frente al 0%) o de amplificación de la farmacoresistencia (0% frente al 0%).

El grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios del esquema de BPaL con linezolid 600-9 eran escasos y que los efectos indeseables eran moderados en comparación con el esquema de BPaL con linezolid 1200-26. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. Basándose en esto, el grupo de expertos determinó que el balance de los efectos sobre la salud era probablemente favorable al esquema de BPaL con linezolid 1200-26.

Conclusión

Se sugiere usar 1200 mg de linezolid durante 26 semanas, en lugar de 600 mg de linezolid durante 9 semanas, como parte del esquema de BPaL en la población adulta con TB-RR/MDR o TB-pre-XDR.

Pregunta PICO 3: Conclusión intermedia abreviada

La evaluación de la pregunta PICO 3 permitió la decisión sobre la dosis óptima de linezolid y la duración óptima de su administración en los esquemas de BPaLM y BPaL, y limitó las comparaciones posteriores con el esquema de intervención a esta dosis y duración específicas del tratamiento con linezolid: BPaL (600 mg, 26 semanas).

Subpregunta PICO 4.1

El grupo tratado con BPaL 600-26 en el ensayo ZeNix (en el que se utilizó linezolid en dosis de 600 mg al día durante 26 semanas y cuya población incluía a pacientes con TB-RR/MDR con resistencia a las fluoroquinolonas) se comparó con una cohorte de pacientes con TB-RR/MDR con resistencia a las fluoroquinolonas del conjunto de datos de pacientes individuales del 2021 que siguieron esquemas alargados para el tratamiento de la TB-RR/MDR, diseñados de conformidad con las directrices de la OMS del 2020. El análisis principal se realizó 18 meses después de iniciar el tratamiento.

Los participantes con TB-pre-XDR (TB-RR/MDR con resistencia a las fluoroquinolonas) pulmonar que recibieron el esquema de BPaL 600-26 ($n = 33$), en comparación con los participantes que recibieron esquemas alargados contra la TB-RR/MDR ($n = 839$), presentaron:

- mayores niveles de éxito del tratamiento (100% frente al 75%), es decir, un aumento relativo del 34% (RR: 1,34; IC del 95%: 1,20, 1,40);
- menores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (0% frente al 6,6%), es decir, una reducción absoluta del 7% (DR: -0,07; IC del 95%: -0,08, -0,04);
- menores niveles de mortalidad (0% frente al 9,9%), es decir, una reducción absoluta del 10% (DR: -0,10; IC del 95%: -0,12, -0,01);
- menores niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento (0% frente al 9,1%), es decir, una reducción absoluta del 9% (DR: -0,09; IC del 95%: -0,11, -0,01); mayores niveles de eventos adversos (15% frente al 4,4%), es decir, un aumento de 3,4 veces (RR: 3,44; IC del 95%: 1,44, 8,17); y
- menores niveles de amplificación de la farmacoresistencia (0% frente al 7,4%), es decir, una reducción absoluta del 7% (DR: -0,07; IC del 95%: -0,09, -0,03).

El grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios del esquema de BPaL con linezolid 600-26 eran notables y que los efectos indeseables eran moderados en comparación con esquemas alargados recomendados por la OMS. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. Basándose en esto, el grupo de expertos determinó que el balance de los efectos sobre la salud era probablemente favorable al esquema de BPaL con linezolid 600-26.

Conclusión

Se sugiere usar el esquema de tratamiento de 6 meses de duración compuesto por bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) en lugar de un esquema alargado (18 meses) en pacientes con TB-RR/MDR y resistencia a las fluoroquinolonas (TB-pre-XDR) que o bien no han estado expuestos previamente a la bedaquilina y al linezolid o bien lo han estado durante menos de 1 mes.

Pregunta PICO 4: Conclusión intermedia

La evaluación de la pregunta PICO 4 dio lugar a la recomendación condicional del uso del esquema de BPaL (600 mg, 26 semanas) en lugar de los esquemas alargados actualmente recomendados en pacientes con TB-RR/MDR y resistencia adicional a las fluoroquinolonas (TB-pre-XDR).

Subpregunta PICO 5.1

El grupo tratado con BPaL 600-26 en el ensayo ZeNix (en el que se utilizó el linezolid en dosis de 600 mg al día durante 26 semanas y cuya población incluía a pacientes con TB-RR/MDR con o sin resistencia a las fluoroquinolonas) se comparó con una cohorte de pacientes con TB-RR/MDR sin resistencia a las fluoroquinolonas tratados en Sudáfrica con el esquema de 9 meses con etionamida durante 4 meses recomendado por la OMS. El análisis principal se realizó 12 meses después de iniciar el tratamiento.

Los participantes con TB-RR/MDR (con o sin resistencia a las fluoroquinolonas) que recibieron el esquema de BPaL 600-26 ($n = 43$), en comparación con los participantes con TB-RR/MDR (sin resistencia a las fluoroquinolonas) que recibieron el esquema de 9 meses con etionamida ($n = 785$), presentaron:

- mayores niveles de éxito del tratamiento (100% frente al 69%), es decir, un aumento relativo del 45% (RR: 1,45; IC del 95%: 1,32, 1,53);
- menores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (0% frente al 1,3%), es decir, una reducción absoluta del 1% (DR: -0,01; IC del 95%: -0,02, 0,07);
- menores niveles de mortalidad (0% frente al 19%), es decir, una reducción absoluta del 19% (DR: -0,19; IC del 95%: -0,22, -0,1);
- menores niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento (0% frente al 11%), es decir, una reducción absoluta del 11% (DR: -0,11; IC del 95%: -0,14, -0,03); y
- los mismos niveles de amplificación de la farmacoresistencia (0% frente al 0%), es decir, una diferencia absoluta del 0% (DR = 0,00; IC del 95%: -0,01, 0,08).

Se observaron eventos adversos de grado 3-5 en el 14% de los participantes que recibieron el esquema de BPaL 600-26, pero no se pudo hacer una comparación, ya que no se disponía de datos de los participantes que recibieron el esquema de 9 meses con etionamida.

El grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios del esquema de BPaL con linezolid 600-26 eran notables y que los efectos indeseables eran moderados en comparación con el esquema de 9 meses con etionamida recomendado por la OMS. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. Basándose en esto, el grupo de expertos determinó que el balance de los efectos sobre la salud era probablemente favorable al esquema de BPaL con linezolid 600-26.

Conclusión

Se sugiere usar el esquema de tratamiento de 6 meses de duración compuesto por bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) en lugar de un esquema de 9 meses (con etionamida) en pacientes con TB-RR/MDR sin resistencia a las fluoroquinolonas que o bien no han tenido exposición previa a la bedaquilina y al linezolid o bien han estado expuestos durante menos de 1 mes.

Subpregunta PICO 5.2

El grupo tratado con BPaL 600-26 en el ensayo ZeNix (en el que se utilizó el linezolid en dosis de 600 mg al día durante 26 semanas y cuya población incluía a pacientes con TB-RR/MDR con o sin resistencia a las fluoroquinolonas) se comparó con una cohorte de pacientes con TB-RR/MDR sin resistencia a las fluoroquinolonas del conjunto de datos de pacientes individuales del 2021, que seguían esquemas alargados contra la TB-RR/MDR, diseñados de conformidad con las directrices de la OMS del 2020. El análisis principal se realizó 18 meses después de iniciar el tratamiento.

Los participantes con TB-RR/MDR (con o sin resistencia a las fluoroquinolonas) que recibieron el esquema de BPaL 600-26 ($n = 43$), en comparación con los participantes con TB-RR/MDR (sin resistencia a las fluoroquinolonas) que recibieron esquemas alargados recomendados por la OMS ($n = 850$), presentaron:

- mayores niveles de éxito del tratamiento (98% frente al 74%), es decir, un aumento relativo del 32% (RR: 1,32; IC del 95%: 1,19, 1,39);
- menores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (2,3% frente al 3,3%), es decir, una reducción relativa del 29% (RR: 0,71; IC del 95%: 0,12, 3,8);
- menores niveles de mortalidad (0% frente al 11%), es decir, una reducción absoluta del 11% (DR: -0,11; IC del 95%: -0,13, -0,03);
- menores niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento (0% frente al 12%), es decir, una reducción absoluta del 12% (DR: -0,12; IC del 95%: -0,14, -0,04);

- mayores niveles de eventos adversos de grado 3-5 (14% frente al 5%), es decir, un aumento relativo del cuádruple (RRa: 3,99; IC del 95%: 1,67, 9,57); y
- menores niveles de amplificación de la farmacorresistencia (0% frente al 2,4%), es decir, una reducción absoluta del 2% (DR: -0,02; IC del 95%: -0,04, 0,06).

El grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios del esquema de BPaL con linezolid 600-26 eran notables y que los efectos indeseables eran moderados en comparación con esquemas alargados recomendados por la OMS. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. Basándose en esto, el grupo de expertos determinó que el balance de los efectos sobre la salud era probablemente favorable al esquema de BPaL con linezolid 600-26.

Conclusión

Se sugiere usar el esquema de tratamiento de 6 meses de duración compuesto por bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) en lugar de esquemas alargados (18 meses) en pacientes con TB-RR/MDR y sin resistencia a las fluoroquinolonas que o bien no han tenido exposición previa a la bedaquilina y al linezolid o bien han estado expuestos durante menos de 1 mes.

Subpregunta PICO 5.3

El grupo tratado con BPaL 600-26 en el ensayo ZeNix (en el que se utilizó el linezolid en dosis de 600 mg al día durante 26 semanas y cuya población incluía a pacientes con TB-RR/MDR con o sin resistencia a las fluoroquinolonas) se comparó con una cohorte de pacientes con TB-RR/MDR sin resistencia a las fluoroquinolonas tratados en Sudáfrica con un esquema de 9 meses con administración de linezolid. El análisis principal se realizó 12 meses después de iniciar el tratamiento.

Los participantes con TB-RR/MDR (con o sin resistencia a las fluoroquinolonas) que recibieron el esquema de BPaL con linezolid 600-26 ($n = 43$), en comparación con los participantes con TB-RR/MDR (sin resistencia a las fluoroquinolonas) que recibieron un esquema de 9 meses con linezolid ($n = 4216$), presentaron:

- mayores niveles de éxito del tratamiento (100% frente al 66%), es decir, un aumento relativo del 52% (RR: 1,52; IC del 95%: 1,38, 1,55);
- menores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (0% frente al 1,2%), es decir, una reducción absoluta del 1% (DR: -0,01; IC del 95%: -0,02, 0,07);
- menores niveles de mortalidad (0% frente al 18%), es decir, una reducción absoluta del 18% (DR: -0,18; IC del 95%: -0,19, -0,1);
- menores niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento (0% frente al 15%), es decir, una reducción absoluta del 15% (DR: -0,15; IC del 95%: -0,16, -0,07);
- mayores niveles de eventos adversos de grado 3-5 (14% frente al 4,9%), es decir, un aumento del triple (RRa: 2,92; IC del 95%: 1,38, 6,18); y
- menores niveles de amplificación de la farmacorresistencia (0% frente al 0,6%), es decir, una reducción absoluta del 1% (DR: -0,01; IC del 95%: -0,01, 0,08).

El grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios del esquema de BPaL con linezolid 600-26 eran notables y que los efectos indeseables eran moderados en comparación con el esquema de 9 meses con linezolid. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. Basándose en esto, el grupo de expertos determinó que el balance de los efectos sobre la salud era probablemente favorable al esquema de BPaL con linezolid 600-26.

Conclusión

Se sugiere usar el esquema de tratamiento de 6 meses de duración compuesto por bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) en lugar de un esquema de 9 meses (con linezolid) en pacientes con

TB-RR/MDR sin resistencia a las fluoroquinolonas que o bien no han tenido exposición previa a la bedaquilina y al linezolid o bien han estado expuestos durante menos de 1 mes.

Pregunta PICO 5: Conclusión intermedia abreviada

Las tres evaluaciones realizadas en el marco de la pregunta PICO 5 dieron lugar a las recomendaciones condicionales del esquema de BPAL (600 mg, 26 semanas) en lugar del esquema actualmente recomendado de 9 meses con etionamida (subpregunta PICO 5.1), de los esquemas alargados (18 meses) (subpregunta PICO 5.2) y del nuevo esquema de 9 meses en el que la etionamida se sustituye por el linezolid administrado durante 2 meses (subpregunta PICO 5.3) en pacientes con TB-RR/MDR pulmonar sin resistencia a las fluoroquinolonas.

Subpregunta PICO 6.1

Se comparó el grupo del esquema de BPALM del ensayo TB-PRACTECAL, cuya población incluía a pacientes con TB-RR/MDR con o sin resistencia a las fluoroquinolonas (TB-RR/MDR o TB-pre-XDR) con el grupo comparativo del ensayo TB-PRACTECAL, en el que se incluyó a pacientes con TB-RR/MDR o TB-pre-XDR tratados con múltiples esquemas locales de referencia recomendados por la OMS en el momento en que se realizó el ensayo (incluido un esquema de 9-12 meses de duración que contenía medicamentos inyectables, un esquema de 18-24 meses recomendado por la OMS [antes del 2019], un esquema totalmente oral de 9-12 meses y un esquema totalmente oral de 18-20 meses). El análisis principal se realizó 72 semanas después de iniciar el tratamiento.

Los participantes con TB-RR/MDR (con o sin resistencia a las fluoroquinolonas) que recibieron el esquema de BPALM ($n = 62$), en comparación con los participantes que recibieron los esquemas de referencia recomendados por la OMS utilizados en el ensayo TB-PRACTECAL ($n = 66$), presentaron:

- mayores niveles de éxito del tratamiento (89% frente al 52%), es decir, un aumento relativo del 73% (RRa: 1,73; IC del 95%: 1,31, 2,27);
- menores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (8% frente al 26%), es decir, una reducción relativa del 74% (RRa: 0,26; IC del 95%: 0,10, 0,71);
- menores niveles de mortalidad (0% frente al 3,0%), es decir, una reducción absoluta del 3% (DR: -0,03; IC del 95%: -0,10, 0,03);
- menores niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento (3,2% frente al 20%), es decir, una reducción relativa del 84% (RR: 0,16; IC del 95%: 0,04, 0,61);
- menores niveles de eventos adversos de grado 3-5 (21% frente al 51%), es decir, una reducción relativa del 59% (RRa: 0,41; IC del 95%: 0,26, 0,63); y
- menores niveles de amplificación de la farmacorresistencia (0% frente al 1,9%), es decir, una reducción absoluta del 2% (DR: -0,02; IC del 95%: -0,07, 0,02).

El grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios del esquema de BPALM eran notables y que los efectos indeseables eran triviales en comparación con esquemas de referencia recomendados por la OMS. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. Basándose en esto, el grupo de expertos determinó que el balance de los efectos sobre la salud era probablemente favorable al esquema de BPALM.

Conclusión

Se sugiere usar el esquema de tratamiento de 6 meses de duración compuesto por bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacin (BPALM) en lugar de un esquema de 9 meses o un esquema alargado (18 meses) en pacientes con TB-RR/MDR, con o sin resistencia a las fluoroquinolonas, que o bien no han tenido exposición previa a la bedaquilina y al linezolid o bien han estado expuestos durante menos de 1 mes.

Subpregunta PICO 6.2

Se comparó el grupo del esquema de BPaLM del ensayo TB-PRACTECAL, cuya población incluía a pacientes con TB-RR/MDR con o sin resistencia a las fluoroquinolonas (TB-RR/MDR o TB-pre-XDR) con el grupo del esquema de BPaL del ensayo TB-PRACTECAL, integrado por pacientes con TB-RR/MDR o TB-pre-XDR. El análisis principal se realizó 72 semanas después de iniciar el tratamiento.

Los participantes con TB-RR/MDR (con o sin resistencia a las fluoroquinolonas) que recibieron el esquema de BPaLM ($n = 62$), en comparación con los participantes que recibieron el esquema de BPaL en el ensayo TB-PRACTECAL ($n = 60$), presentaron:

- mayores niveles de éxito del tratamiento (89% frente al 77%), es decir, un aumento relativo del 15% (RRa: 1,15; IC del 95%: 0,95, 1,38);
- menores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (8,1% frente al 13%), es decir, una reducción relativa del 47% (RRa: 0,53; IC del 95%: 0,17, 1,63);
- menores niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento (3,2% frente al 10%), es decir, una reducción relativa del 68% (RRa: 0,32; IC del 95%: 0,08, 1,34);
- ninguna diferencia en la mortalidad (0% frente al 0%), es decir, una diferencia absoluta del 0% (DR: 0; IC del 95%: -0,06, 0,06);
- mayores niveles de eventos adversos de grado 3-5 (21% frente al 20%), es decir, un aumento relativo del 7% (RRa: 1,07; IC del 95%: 0,62, 1,88); y
- menores niveles de amplificación de la farmacorresistencia (0% frente al 2,9%), es decir, una reducción absoluta del 3% (DR: -0,03; IC del 95%: -0,08, 0,01).

El grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios del esquema de BPaLM eran moderados y que los efectos indeseables eran escasos en comparación con el esquema de BPaL. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. Basándose en esto, el grupo de expertos determinó que el balance de los efectos sobre la salud era probablemente favorable al esquema de BPaLM.

Conclusión

Se sugiere usar el esquema de tratamiento de 6 meses de duración compuesto por bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacina (BPaLM) en lugar de un esquema de BPaL en pacientes con TB-RR/MDR, con o sin resistencia a las fluoroquinolonas, que o bien no han tenido exposición previa a la bedaquilina y al linezolid o bien han estado expuestos durante menos de 1 mes.

Subpregunta PICO 6.3

Se comparó el grupo del esquema de BPaLM del ensayo TB-PRACTECAL, cuya población incluía a pacientes con TB-RR/MDR con o sin resistencia a las fluoroquinolonas (TB-RR/MDR o TB-pre-XDR) con el grupo de BPaLC del ensayo TB-PRACTECAL, que comprendía a pacientes con TB-RR/MDR o TB-pre-XDR. El análisis principal se realizó 72 semanas después de iniciar el tratamiento.

Los participantes con TB-RR/MDR (con o sin resistencia a las fluoroquinolonas) que recibieron el esquema de BPaLM ($n = 62$), en comparación con los participantes que recibieron el esquema de BPaLC ($n = 64$) en el ensayo TB-PRACTECAL, presentaron:

- mayores niveles de éxito del tratamiento (89% frente al 81%), es decir, un aumento relativo del 11% (RRa: 1,11; IC del 95%: 0,94, 1,31);
- menores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (8,1% frente al 9,4%), es decir, una reducción relativa del 30% (RRa: 0,70; IC del 95%: 0,2, 2,29);
- menores niveles de mortalidad (0% frente al 1,6%), es decir, una reducción absoluta del 2% (DR: -0,02; IC del 95%: -0,08, 0,04);

- menores niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento (3,2% frente al 7,8%); es decir, una reducción relativa del 59% (RR: 0,41; IC del 95%: 0,09, 1,77);
- menores niveles de eventos adversos de grado 3-5 (21% frente al 34%), es decir, una reducción relativa del 39% (RRa: 0,61; IC del 95%: 0,37, 1,00); y
- menores niveles de amplificación de la farmacoresistencia (0% frente al 1,9%), es decir, una reducción absoluta del 2% (DR: -0,02; IC del 95%: -0,07, 0,02).

El grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios del esquema de BPaLM eran moderados y que los efectos indeseables eran triviales en comparación con el esquema de BPaLC. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. Basándose en esto, el grupo de expertos determinó que el balance de los efectos sobre la salud era probablemente favorable al esquema de BPaLM.

Conclusión

Se sugiere usar el esquema de tratamiento de 6 meses de duración compuesto por bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacin (BPaLM) en lugar de un esquema de BPaLC en pacientes con TB-RR/MDR, con o sin resistencia a las fluoroquinolonas, que o bien no han tenido exposición previa a la bedaquilina y al linezolid o bien han estado expuestos durante menos de 1 mes.

Subpregunta PICO 6.4

Se comparó el grupo del esquema de BPaLC del ensayo TB-PRACTECAL, cuya población incluía a pacientes con TB-RR/MDR con o sin resistencia a las fluoroquinolonas (TB-RR/MDR o TB-pre-XDR), con el grupo comparativo del ensayo TB-PRACTECAL, que comprendía a pacientes con TB-RR/MDR o TB-pre-XDR tratados con múltiples esquemas locales de referencia recomendados por la OMS en el momento en que se realizó el ensayo (incluido un esquema de 9-12 meses de duración que incluía medicamentos inyectables, un esquema de 18-24 meses recomendado por la OMS [antes del 2019], un esquema totalmente oral de 9-12 meses y un esquema totalmente oral de 18-20 meses). El análisis principal se realizó 72 semanas después de iniciar el tratamiento.

Los participantes con TB-RR/MDR (con o sin resistencia a las fluoroquinolonas) que recibieron el esquema de BPaLC ($n = 64$), en comparación con los participantes que recibieron esquemas de referencia recomendados por la OMS utilizados en el ensayo TB-PRACTECAL ($n = 66$), presentaron:

- mayores niveles de éxito del tratamiento (81% frente al 52%), es decir, un aumento relativo del 55% (RRa: 1,15; IC del 95%: 1,15, 2,11);
- menores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (9,4% frente al 26%), es decir, una reducción relativa del 66% (RRa: 0,34; IC del 95%: 0,14, 0,87);
- menores niveles de mortalidad (1,6% frente al 3,0%), es decir, una reducción relativa del 48% (RR: 0,52; IC del 95%: 0,07, 3,85);
- menores niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento (7,8% frente al 20%), es decir, una reducción relativa del 57% (RRa: 0,43; IC del 95%: 0,15, 1,23);
- menores niveles de eventos adversos de grado 3-5 (34% frente al 51%), es decir, una reducción relativa del 33% (RRa: 0,67; IC del 95%: 0,46, 0,97); y
- mayores niveles de amplificación de la farmacoresistencia (1,9% frente al 1,9%); es decir, un aumento relativo del 4% (RR: 1,04; IC del 95%: 0,19, 5,80).

El grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios del esquema de BPaLC eran notables y que los efectos indeseables eran triviales en comparación con esquemas de referencia recomendados por la OMS. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. Basándose en esto, el grupo de expertos determinó que el balance de los efectos sobre la salud era probablemente favorable al esquema de BPaLC.

Conclusión

Se sugiere usar el esquema de tratamiento de 6 meses de duración compuesto por bedaquilina, pretomanid, linezolid y clofazimina (BPaLC) en lugar de un esquema de 9 meses o un esquema alargado (18 meses) en pacientes con TB-RR/MDR, con o sin resistencia a las fluoroquinolonas, que o bien no han tenido exposición previa a la bedaquilina y al linezolid o bien han estado expuestos durante menos de 1 mes (esto queda anulado por las conclusiones de las subpreguntas PICO 6.5 y PICO 6.6).

Subpregunta PICO 6.5

Se comparó el grupo del esquema de BPaLC del ensayo TB-PRACTECAL, cuya población incluía a pacientes con TB-RR/MDR con o sin resistencia a las fluoroquinolonas (TB-RR/MDR o TB-pre-XDR), con el grupo de BPaL del ensayo TB-PRACTECAL, que comprendía a pacientes con TB-RR/MDR o TB-pre-XDR. El análisis principal se realizó 72 semanas después de iniciar el tratamiento.

Los participantes con TB-RR/MDR o TB-pre-XDR pulmonar que recibieron el esquema de BPaLC ($n = 64$), en comparación con los participantes que recibieron el esquema de BPaL 600-300 ($n = 60$), presentaron:

- mayores niveles de éxito del tratamiento (81% frente al 77%), es decir, un aumento relativo del 4% (RRa: 1,04; IC del 95%: 0,84, 1,30);
- menores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (9,4% frente al 13%), es decir, una reducción relativa del 14% (RRa: 0,86; IC del 95%: 0,28, 2,69);
- mayores niveles de mortalidad (1,6% frente al 0%), es decir, un aumento absoluto del 2% (DR: 0,02; IC del 95%: -0,05, 0,08);
- menores niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento (7,8% frente al 10%), es decir, una reducción relativa del 28% (RRa: 0,72; IC del 95%: 0,21, 2,47);
- mayores niveles de eventos adversos (34% frente al 20%), es decir, un aumento relativo del 64% (RRa: 1,64; IC del 95%: 0,97, 2,79); y
- menores niveles de amplificación de la farmacoresistencia (1,9% frente al 2,9%); es decir, una reducción relativa del 35% (RR: 0,65; IC del 95%: 0,13, 3,21).

El grupo de elaboración de las directrices consideró que tanto los efectos deseables como los efectos indeseables del esquema de BPaLC eran escasos en comparación con el esquema de BPaL. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. El balance de los efectos sobre la salud no fue favorable ni a la intervención ni al esquema de comparación; sin embargo, el grupo de expertos se manifestó en contra de la intervención, teniendo en cuenta el mayor costo del esquema, la mayor carga de comprimidos o cápsulas, la menor aceptabilidad debido al cambio de coloración de la piel y otros posibles efectos adversos relacionados con la clofazimina, sin un beneficio neto apreciable en cuanto a los efectos sobre la salud.

Conclusión

Se sugiere usar el esquema de tratamiento de 6 meses de duración compuesto por bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) en lugar de un esquema de BPaLC en pacientes con TB-RR/MDR, con o sin resistencia a las fluoroquinolonas, que o bien no han tenido exposición previa a la bedaquilina y al linezolid o bien han estado expuestos durante menos de 1 mes.

Subpregunta PICO 6.6

Se comparó el grupo del esquema de BPaL del ensayo TB-PRACTECAL, cuya población incluía a pacientes con TB-RR/MDR con o sin resistencia a las fluoroquinolonas (TB-RR/MDR o TB-pre-XDR), con el grupo de comparación del ensayo TB-PRACTECAL, que comprendía a pacientes con TB-RR/MDR

o TB-pre-XDR tratados con múltiples esquemas locales de referencia (incluido un esquema de 9-12 meses de duración que contenía medicamentos inyectables, un esquema de 18-24 meses recomendado por la OMS [antes del 2019], un esquema totalmente oral de 9-2 meses y un esquema totalmente oral de 18-0 meses). El análisis principal se realizó 72 semanas después de iniciar el tratamiento.

Los participantes con TB-RR/MDR (con o sin resistencia a las fluoroquinolonas) que recibieron el esquema de BPaL ($n = 60$), en comparación con los participantes que recibieron esquemas de referencia recomendados por la OMS utilizados en el ensayo TB-PRACTECAL ($n = 66$), presentaron:

- mayores niveles de éxito del tratamiento (77% frente al 52%), es decir, un aumento relativo del 47% (RRa: 1,47; IC del 95%: 1,09, 1,99);
- menores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (13% frente al 26%), es decir, una reducción relativa del 48% (RRa: 0,52; IC del 95%: 0,22, 1,18);
- menores niveles de mortalidad (0% frente al 3,0%), es decir, una reducción absoluta del 3% (DR: -0,03; IC del 95%: -0,10, 0,03);
- menores niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento (10% frente al 20%), es decir, una reducción relativa del 40% (RRa: 0,60; IC del 95%: 0,24, 1,56);
- menores niveles de eventos adversos (20% frente al 51%), es decir, una reducción relativa del 62% (RR: 0,38; IC del 95%: 0,24, 0,60); y
- mayores niveles de amplificación de la farmacoresistencia (2,9% frente al 1,9%), es decir, un aumento relativo del 59% (RR: 1,59; IC del 95%: 0,32, 7,84).

El grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios del esquema de BPaL eran notables y que los efectos indeseables eran triviales en comparación con esquemas de referencia recomendados por la OMS. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. Basándose en esto, el grupo de expertos determinó que el balance de los efectos sobre la salud era probablemente favorable al esquema de BPaL.

Conclusión

Se sugiere usar el esquema de tratamiento de 6 meses de duración compuesto por bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) en lugar de esquemas de 9 meses o esquemas alargados (18 meses) en pacientes con TB-RR/MDR, con o sin resistencia a las fluoroquinolonas, que o bien no han tenido exposición previa a la bedaquilina y al linezolid o bien han estado expuestos durante menos de 1 mes.

Pregunta PICO 6: Conclusión intermedia abreviada

La evaluación principal que definió la decisión general fue la de la subpregunta PICO 6.1, que dio lugar a la recomendación condicional del uso del esquema de BPaLM en lugar de la mezcla interna de esquemas de referencia que se ajustan a las recomendaciones de la OMS sobre esquemas de 9 meses o más. Las evaluaciones de los esquemas en investigación comparados entre sí y con el esquema de referencia en las subpreguntas PICO 6.2-6.6 ayudaron al grupo de expertos a tomar decisiones finales.

Resumen de la evidencia de otro tipo

Otros datos que examinó el grupo de elaboración de las directrices en relación con estas preguntas PICO fueron un análisis de la costo-eficacia, un estudio sobre la aceptabilidad y la probabilidad de implementación del esquema de BPaL, datos farmacocinéticos modelizados basados en la elaboración de un modelo farmacocinético toxicodinámico, y un resumen de datos sobre la posible toxicidad del pretomanid para la función reproductora. No se dispuso de datos de investigación adicionales durante el examen de las subpreguntas PICO 3.2-3.5.

Datos farmacocinéticos

Los primeros datos del estudio farmacocinético integrado en el ensayo TB-PRACTECAL se presentaron al panel del grupo de elaboración de las directrices en uno de los seminarios web preparatorios. Los resultados finales de este subestudio no estaban disponibles en el momento de la evaluación y no fue posible considerarlos en su totalidad.

La farmacocinética del linezolid es muy variable, y su eficacia y toxicidad dependen de factores como la sensibilidad del microorganismo patógeno, la exposición al fármaco y la combinación con otros fármacos. La toxicidad del linezolid, sobre todo cuando se utiliza en dosis más altas y durante períodos alargados, es un fenómeno conocido, y se han sugerido diversas estrategias para reducirla. Sin embargo, a excepción de los datos disponibles de los ensayos ZeNix y TB-PRACTECAL, no se han probado otras estrategias en un contexto de ensayo clínico.¹⁷

Datos sobre la toxicidad del pretomanid para la función reproductora

Se evaluaron nuevos datos sobre la seguridad del pretomanid basados en evaluaciones hormonales en cuatro ensayos clínicos y en un estudio de paternidad; estos datos han aliviado en gran medida las inquietudes previas sobre los efectos adversos relacionados con la reproducción que se observaron en estudios en animales,¹⁸ y sugieren que los efectos adversos sobre la fecundidad masculina humana son poco probables. Se está llevando a cabo un estudio de evaluación del semen en hombres que siguen un tratamiento que contiene pretomanid; en dicho estudio se abordarán las inquietudes pendientes. A continuación se ofrece un resumen de los datos preclínicos y clínicos de interés en cuanto a la toxicidad testicular del pretomanid:

- estudios toxicológicos en roedores: evidencia de toxicidad testicular directa;
- estudios toxicológicos en monos: no hay evidencia de toxicidad testicular directa; se considera que las anomalías en los espermatozoides son secundarias a un empeoramiento del estado físico;
- datos hormonales obtenidos en estudios clínicos: no hay cambios en la hormona foliculoestimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH) ni la inhibina B, indicativos de una toxicidad testicular;
- estudio de paternidad: 44 hijos o hijas de 38 hombres (12%) que participaron en estudios del pretomanid con una duración del tratamiento de 4-6 meses; y
- estudio del semen: estudio en curso en el que se evalúa el semen en hombres que siguen tratamiento con pretomanid.

Recursos necesarios y costo-eficacia

Los costos estimados de los esquemas (para la población adulta) a precios del Servicio Farmacéutico Mundial (GDF)¹⁹ son de unos US\$ 688 para el esquema de BPAL (600-26), US\$ 716 para el de BPALM (600-26), un promedio de US\$ 771 para los esquemas alargados (dependiendo de la duración y la composición) y US\$ 535-557 para los esquemas de 9 meses. Se disponía de datos de tres estudios sobre análisis más detallados de los recursos necesarios y la costo-eficacia; en dos de estos estudios se comparó el esquema de BPAL con esquemas alargados (18 meses) (26, 27) y en uno se compararon los esquemas de BPAL, BPALM y BPALC con esquemas alargados (18 meses) y con el esquema de 9 meses con etionamida (28). La aplicabilidad de los resultados de estos estudios varió según la pregunta PICO y la subpregunta PICO; el grupo de expertos hizo ciertas advertencias al comentar estos resultados (puede consultarse una información detallada en los cuadros para pasar de

¹⁷ Tal como se presentó en la revisión de expertos (por parte del Dr. J. W. Alffenaar, Universidad de Sídney) al panel del grupo de elaboración de las directrices en uno de los seminarios web preparatorios.

¹⁸ Se ha observado que el pretomanid causa atrofia testicular y alteraciones de la fecundidad en ratas macho.

¹⁹ Los precios estimados de los esquemas se calcularon utilizando el precio medio ponderado de cada medicamento (el precio medio ponderado tiene en cuenta los diferentes precios de cada proveedor de ese medicamento ponderados por la asignación de cuota de mercado recibida de cada licitación del GDF, la duración indicada [en meses] y suponiendo 30 días de tratamiento al mes). Los costos finales reales pueden variar en función de los productos suministrados.

los datos a las decisiones según el método GRADE, en el **anexo 4 en la web**). En general, teniendo en cuenta estas tres publicaciones, las estimaciones del costo total comparativo (medicamentos y suministro) en el país parecen ser 1,4-6 veces mayores (esquemas alargados) o un 1-8% mayores (esquemas de 9 meses) en comparación con los esquemas de BPaLM y BPaL. Así pues, el grupo de expertos consideró que la introducción de los esquemas de BPaLM y BPaL probablemente supondría un gran ahorro cuando sustituyeran a los esquemas alargados (18 meses) y un ahorro moderado cuando sustituyeran a los esquemas de 9 meses.

En el estudio de costo-eficacia (28) se observó que, en la mayoría de los contextos, los esquemas de BPaLM y BPaL suponen un ahorro de costos, sobre todo debido a la reducción del período durante el que es necesaria la atención de salud y, por tanto, del número de consultas ambulatorias, días-cama de hospitalización y pruebas de laboratorio. El grupo de expertos estimó que la costo-eficacia era probablemente favorable a los esquemas de BPaLM y BPaL.

Equidad, aceptabilidad y viabilidad

El grupo de expertos consideró que la duración del tratamiento y la capacidad de descentralizar el tratamiento (para permitir el acceso en entornos remotos y desatendidos y de grupos de población desfavorecidos) afectan a la equidad. A pesar de no haber encontrado evidencia de investigación relevante, el grupo de expertos se basó en su experiencia colectiva para considerar que probablemente habría ventajas asociadas al uso de los esquemas de BPaLM y BPaL, debido a su menor complejidad y duración. Por lo tanto, el grupo de expertos consideró que el uso de los esquemas de BPaLM y BPaL probablemente aumentaría la equidad.

Se consideró que un estudio sobre la aceptabilidad y la viabilidad del esquema de BPaL desde la perspectiva del prestador (29) era una evidencia de interés para la evaluación del esquema de BPaL e indirectamente para la evaluación del esquema de BPaLM. Se trató de un estudio de métodos mixtos en una muestra representativa de trabajadores de salud y otras partes interesadas programáticas y de laboratorio que se llevó a cabo entre mayo del 2018 y mayo del 2019 en Indonesia, Kirguistán y Nigeria. Los resultados de este estudio indicaron que la aceptabilidad y la viabilidad eran altas en líneas generales. Más del 80% de participantes y partes interesadas de todos los ámbitos consideraron que el esquema de BPaL era aceptable, y el 88% de los interesados directos entrevistados afirmaron que probablemente utilizarían el esquema de BPaL cuando estuviera disponible. Los interesados directos consideraron que el esquema de BPaL reduciría la carga económica y de trabajo del sistema de salud; expresaron su preocupación por la seguridad (seguimiento) del esquema de BPaL, su eficacia a largo plazo y los requisitos regulatorios nacionales; y subrayaron la importancia de abordar las actuales limitaciones de los sistemas de salud, especialmente en los sistemas de tratamiento y seguimiento de la seguridad. Se presentaron al grupo de expertos los resultados de un segundo estudio cualitativo (30) centrado en la perspectiva del paciente; este estudio sugería que los pacientes acogerían con satisfacción el impacto favorable de un tratamiento acertado en la situación laboral.²⁰

El grupo de expertos tuvo en cuenta los resultados de los estudios y, como parte de sus deliberaciones, consideró a los pacientes y a los prestadores de atención de salud como partes interesadas clave. El grupo de expertos consideró que los siguientes aspectos eran cruciales en lo que respecta a la aceptabilidad de los esquemas de BPaLM y BPaL: la duración del esquema y las necesidades de farmacovigilancia (en relación tanto con los desplazamientos necesarios y la pérdida de ingresos y el trastorno general de la vida de los pacientes, como con la carga de trabajo para el sistema de atención de salud), así como la necesidad de pruebas de sensibilidad a fármacos. También consideró que los esquemas de BPaLM y BPaL probablemente serían aceptables. En cuanto a la viabilidad, el grupo de expertos señaló que la disponibilidad limitada de la sustancia pura de los fármacos de los esquemas de BPaLM y BPaL para su uso en pruebas de sensibilidad a fármacos es un posible obstáculo para su introducción; asimismo, indicó que los datos sobre la concentración crítica de pretomanid para su

²⁰ Sin publicar; por cortesía de Beverley Stringer, unidad Manson, Médicos Sin Fronteras.

uso en las pruebas de sensibilidad a fármacos son limitados. Sin embargo, dada la menor duración, complejidad y carga de trabajo asociadas de los esquemas de BPaLM y BPaL, el grupo de expertos consideró que probablemente es factible implantar este esquema.

1.3 De la evidencia a las recomendaciones: consideraciones

Basándose en las decisiones adoptadas durante el examen de la evidencia y en la combinación de evaluaciones antes descritas, la nueva recomendación es utilizar el esquema de BPaLM como primera opción en el grupo definido de pacientes con TB-RR/MDR, y que se utilice el esquema en las condiciones programáticas ordinarias. Los pacientes con TB-RR/MDR que no cumplen los requisitos para este esquema pueden recibir tratamiento con alguno de los esquemas de 9 meses de duración (véase la **sección 2**). El uso del esquema alargado se reserva (véase la **sección 3**) para las personas con TB-RR/MDR y resistencia a las fluoroquinolonas con resistencia adicional o intolerancia a la bedaquilina, el linezolid (TB-XDR) o el pretomanid, que recibirían entonces un esquema alargado configurado con los fármacos eficaces restantes de los grupos A, B y C, según su perfil de farmacosenibilidad y otros parámetros.

En el **cuadro 1.3** se muestran las comparaciones y decisiones sobre cada una de las subpreguntas PICO que evaluó el grupo de elaboración de las directrices para concluir con esta recomendación abreviada. A lo largo de las deliberaciones, el panel del grupo de elaboración de las directrices se centró en comparaciones directas (intraensayo) entre los grupos del ensayo TB-PRACTECAL, para garantizar la coherencia y porque se consideró que los resultados basados en la asignación aleatoria a las intervenciones eran mucho más fiables que las comparaciones indirectas no aleatorizadas. Aunque se siguió considerando que el grado de certeza en la evidencia de estas comparaciones (internas en el ensayo TB-PRACTECAL) era muy bajo, el grupo de expertos estimó que era superior al de otras comparaciones (indirectas o entre distintos ensayos o cohortes).

Aunque las evaluaciones de las preguntas PICO 3, 4, 5 y 6 han contribuido a la recomendación abreviada, la principal evaluación que definió la decisión general fue la de la subpregunta PICO 6.1 sobre la comparación del esquema de BPaLM de la etapa 2 (correspondiente a la fase III) del ensayo TB-PRACTECAL con la combinación de esquemas de referencia (que se ajustan a los esquemas de 9 meses o más, recomendados por la OMS). Aunque el ensayo TB-PRACTECAL no se diseñó para comparar los esquemas en investigación entre sí ni con el tratamiento de referencia, las comparaciones de los diferentes grupos del ensayo con el grupo de BPaLM (subpreguntas PICO 6.2-6.6) se llevaron a cabo para ayudar al grupo de expertos a tomar decisiones finales.

La evaluación de la pregunta PICO 3 posibilitó la decisión sobre la dosis óptima de linezolid y la duración óptima de su administración en los esquemas de BPaLM y BPaL, y limitó las comparaciones posteriores al esquema de intervención con esta dosis y duración particulares del tratamiento con linezolid: BPaL (600 mg, 26 semanas). La justificación de cómo han contribuido las demás evaluaciones a la recomendación general puede resumirse así:

- a. La evaluación de la pregunta PICO 4 dio lugar a la recomendación condicional del uso del esquema de BPaL (600 mg, 26 semanas) en lugar de los esquemas alargados actualmente recomendados en pacientes con TB-RR/MDR y resistencia adicional a las fluoroquinolonas.
- b. Las tres evaluaciones realizadas en el marco de la pregunta PICO 5 dieron lugar a las recomendaciones condicionales del esquema de BPaL (600 mg, 26 semanas) en lugar del esquema actualmente recomendado de 9 meses con etionamida (subpregunta PICO 5.1), de los esquemas alargados (subpregunta PICO 5.2) y del nuevo esquema de 9 meses en el que la etionamida se sustituye por el linezolid administrado durante 2

- meses (subpregunta PICO 5.3) en pacientes con TB-RR/MDR pulmonar sin resistencia a las fluoroquinolonas.
- c. La evaluación de la subpregunta PICO 6.1 dio lugar a la recomendación condicional del uso del esquema de BPaLM del ensayo TB-PRACTECAL en lugar del tratamiento comparativo, la mezcla de esquemas de referencia de este ensayo que se ajustan a las recomendaciones de la OMS sobre esquemas de 9 meses o más o los esquemas alargados, dependiendo del lugar de ensayo.
 - d. Las evaluaciones de las subpreguntas PICO 6.4 y 6.6 dieron lugar a las recomendaciones condicionales de los esquemas de BPaLC y BPaL en lugar del tratamiento de referencia del ensayo TB-PRACTECAL; por lo tanto, se consideró que los tres esquemas de 6 meses de duración basados en BPaL eran preferibles a la combinación de esquemas de referencia de este ensayo.
 - e. Las evaluaciones de las subpreguntas PICO 6.3 y 6.5 dieron lugar a las recomendaciones condicionales de los esquemas de BPaLM y BPaL en lugar del esquema de BPaLC; basándose en estas evaluaciones, el grupo de elaboración de las directrices concluyó que no debería recomendarse como esquema el uso de BPaLC.
 - f. La evaluación de la subpregunta PICO 6.2 dio lugar a las recomendaciones condicionales del esquema de BPaLM en lugar del esquema de BPaL; así pues, destacó el uso del esquema de BPaLM como esquema preferido en las condiciones especificadas en la recomendación y las observaciones. En comparación con el esquema de BPaL, el esquema de BPaLM conllevó un mayor éxito del tratamiento, menos fracasos del tratamiento o recaídas y menor aparición de farmacoresistencia, mientras que las diferencias en cuanto a los eventos adversos fueron escasas.

Cuadro 1.3. Preguntas PICO y decisiones del panel del grupo de elaboración de las directrices

N.º	PICO	Población	Intervención	Comparador (fuente de datos)	Subpregunta PICO	Recomendación
3	¿Se deben utilizar esquemas de BPaL con menor exposición al linezolid (dosis o duración) en lugar del esquema de BPaL original en pacientes que cumplen los requisitos para el esquema de BPaL?	TB-RR/MDR o TB-pre-XDR	BPaL (1200 mg, 9 semanas)	BPaL 1200-26 [ZeNix] ^a	3.2	Condición contra la intervención
			BPaL (600 mg, 26 semanas)		3.3	Condición a favor de la intervención
			BPaL (600 mg, 9 semanas)		3.4	Condición contra la intervención
			BPaL (600 mg y luego 300 mg)		3.5	Ninguna recomendación, porque el grupo de expertos consideró que la comparación de datos de diferentes ensayos era menos fiable e indirecta
4	¿Se debe utilizar un esquema de 6 meses de duración con bedaquilina, pretomanid y linezolid en pacientes con TB-pre-XDR (TB-RR/MDR con resistencia a las fluoroquinolonas) pulmonar?	TB-pre-XDR	BPaL (600 mg, 26 semanas) Solo resistencia a fluoroquinolonas	Esquemas alargados [DPI] ^b	4.1	Condición a favor de la intervención
5	¿Se debe utilizar un esquema de 6 meses de duración con bedaquilina, pretomanid y linezolid en pacientes con TB-RR/MDR pulmonar y sin resistencia a las fluoroquinolonas?	TB-RR/MDR	BPaL (600 mg, 26 semanas)	9 meses (etionamida)	5.1	Condición a favor de la intervención
			Resistencia a las fluoroquinolonas y sensibilidad a las fluoroquinolonas	Esquemas alargados [DPI] ^b	5.2	Condición a favor de la intervención
				9 meses (linezolid)	5.3	Condición a favor de la intervención

N.º	PICO	Población	Intervención	Comparador (fuente de datos)	Subpregunta PICO	Recomendación
6	¿Se debe utilizar un esquema de 6 meses de duración con bedaquilina, pretomanid y linezolid con o sin adición de moxifloxacina (BPaLM) o clofazimina en pacientes con TB-RR/MDR pulmonar (con o sin resistencia a las fluoroquinolonas)?	TB-RR/MDR o TB-pre-XDR	BPaLM	Combinación de esquemas de 9 meses o más [TB-PRACTECAL] ^c	6.1	Condiciona a favor de la intervención
			BPaLM	BPaL (600 mg y luego 300 mg) [TB-PRACTECAL] ^c	6.2	Condiciona a favor de la intervención
			BPaLM	BPaLC [TB-PRACTECAL] ^c	6.3	Condiciona a favor de la intervención
			BPaLC	Combinación de esquemas de 9 meses o más [TB-PRACTECAL] ^c	6.4	Condiciona a favor de la intervención
			BPaLC	BPaL (600 mg y luego 300 mg) [TB-PRACTECAL] ^c	6.5	Condiciona contra la intervención
			BPaL (600 mg y luego 300 mg)	Combinación de esquemas de 9 meses o más [TB-PRACTECAL] ^c	6.6	Condiciona a favor de la intervención

BPaL: bedaquilina, pretomanid y linezolid; BPaLC: bedaquilina, pretomanid, linezolid y clofazimina; BPaLM: bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacina; DPI: conjunto de datos de pacientes individuales; TB-RR/MDR: TB resistente a la rifampicina o multirresistente; PICO: pregunta sobre población, intervención, comparador y resultado; TB: tuberculosis; TB-XDR: TB extensamente resistente.

^a Ensayo ZeNix.

^b Conjunto de datos de pacientes individuales del 2021.

^c TB-PRACTECAL.

El panel del grupo de elaboración de las directrices analizó las consideraciones en materia de subgrupos e implementación, así como las prioridades de seguimiento y evaluación y de investigación en lo que respecta a la recomendación abreviada en lugar de cada subpregunta PICO.

1.4 Consideraciones relativas a subgrupos poblacionales

Pacientes pediátricos

Se excluyó a la población pediátrica del ensayo ZeNix (0-13 años de edad) y del ensayo TB-PRACTECAL (0-4 años de edad), por lo que no se pudo realizar un análisis específico para este subgrupo de pacientes. En la población infantil se han utilizado todos los medicamentos del esquema de BPaLM salvo el pretomanid. Recientemente se han revisado nuevos datos sobre la bedaquilina y se ha ampliado su uso a todas las edades (véanse la recomendación adicional en la **sección 3** y la referencia [31]). La falta de datos sobre la seguridad del pretomanid en menores de 14 años fue el principal obstáculo para la posible extrapolación de la recomendación de los esquemas de BPaLM y BPaL al umbral de edad inferior a 14 años. Así pues, la recomendación de los esquemas de BPaLM y BPaL se aplica a la población adulta y adolescente de 14 años en adelante.

Personas con infección por el VIH

Se diagnosticó una infección por el VIH en 34 de las 172 (19,8%) personas inscritas en el ensayo ZeNix; sin embargo, fue imposible realizar análisis estratificados ajustados de las personas con infección por el VIH, debido al pequeño tamaño de la muestra en las comparaciones de las subpreguntas PICO 3.2, 3.3, 3.4 y 3.5. Las personas con infección por el VIH podían participar en el ensayo ZeNix si tenían una cifra de linfocitos CD4 superior a 100 células/mm³ y si estaban siendo tratados con medicamentos antirretrovirales.²¹ En la lista de criterios de exclusión del ensayo TB-PRACTECAL no figuraba ningún aspecto específico de la presencia de infección por el VIH ni de la cifra de linfocitos CD4; las personas con infección por el VIH representaban el 27% de las inscritas. La mediana de la cifra de linfocitos CD4 en las personas con infección por el VIH fue de 322/mm³ (intervalo intercuartílico: 217-622) en los cuatro grupos.

Es importante tener en cuenta las interacciones farmacológicas cuando se administran medicamentos contra la TB y contra la infección por el VIH en combinación (dichas interacciones se comentan más adelante). Aunque se deben evitar algunos tratamientos, existen fármacos antirretrovirales alternativos cuyo uso se puede considerar cuando se utiliza el pretomanid. Así pues, la recomendación de los esquemas de BPaLM y BPaL se aplica a todas las personas, con independencia de la presencia o no de infección por el VIH, aunque se debe tener cierta cautela al incluir a pacientes con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 100/mm³.

Mujeres durante el embarazo y la lactancia

En los ensayos ZeNix y TB-PRACTECAL se excluyó a las mujeres durante el embarazo y la lactancia, debido a los efectos desconocidos del nuevo fármaco pretomanid sobre el desarrollo fetal; en consecuencia, no se pudo realizar un análisis específico de este subgrupo de pacientes. El uso de la bedaquilina durante el embarazo se ha asociado al nacimiento de bebés con un peso medio al nacer inferior al de los recién nacidos cuyas madres no tomaron bedaquilina; sin embargo, cuando se realizó un seguimiento de estos lactantes a lo largo del tiempo, no se encontró ninguna evidencia de efectos adversos tardíos (véase la **sección 3.2**). No se recomienda la lactancia materna en las mujeres que toman pretomanid (32). Por lo tanto, la recomendación de los esquemas de BPaLM y

²¹ En el ensayo ZeNix, los tratamientos antirretrovirales permitidos fueron: nevirapina en combinación con cualquier INRT; lopinavir/ritonavir en combinación con cualquier INRT; tenofovir/lamivudina/abacavir (si la función renal era normal); terapia triple con INRT consistente en zidovudina, lamivudina y abacavir (teniendo en cuenta el riesgo elevado de toxicidad relacionada con los nervios periféricos con la zidovudina y el linezolid); y raltegravir en combinación con INRT.

BPaL no se aplica a las mujeres durante el embarazo ni la lactancia. No está claro si es seguro utilizar el pretomanid durante el embarazo y la lactancia, por lo que es necesario recurrir a otras opciones de tratamiento.

TB extrapulmonar

En los ensayos ZeNix y TB-PRACTECAL se excluyó a los pacientes con TB extrapulmonar; así pues, no se pudo realizar un análisis específico de este subgrupo de pacientes. Hay pocos datos sobre la penetración de la bedaquilina o del pretomanid en el sistema nervioso central (SNC). Aunque se excluyeron de los ensayos clínicos todas las formas de TB extrapulmonar, el grupo de elaboración de las directrices consideró que estaba justificada la extrapolación a la TB extrapulmonar y a otras formas de TB, salvo en los casos de formas graves de TB que pudieran requerir disposiciones y decisiones especiales respecto al tratamiento, en particular en el caso de la TB que afecta al SNC, la osteoarticular y las formas diseminadas de TB. Así pues, la recomendación de los esquemas de BPaLM y BPaL se aplica a las personas con TB pulmonar y todas las formas de TB extrapulmonar, salvo la TB que afecta al SNC, la TB osteoarticular y la TB diseminada (miliar).

Otras consideraciones

Se excluyó de los dos ensayos a otros grupos de pacientes, como los pacientes con concentraciones de enzimas hepáticas tres o más veces por encima del límite superior de la normalidad; las personas con un intervalo QT corregido según la fórmula de Fredericia (QTcF) superior a 500 ms, o antecedentes de cardiopatía, episodios de síncope, arritmias significativas, prolongación congénita del intervalo QT, *torsade de pointes* (taquicardia helicoidal) o miocardiopatía; las personas con una neuropatía periférica actual de grado 3-4; y los pacientes moribundos con un índice de masa corporal muy bajo (<17). Estos grupos de pacientes solo pueden ser tratados con el esquema si el médico responsable considera que esa es la mejor opción pese a estas contraindicaciones.

1.5 Consideraciones relativas a la implementación

Las elevadas tasas de éxito terapéutico con los esquemas de BPaLM y BPaL que se evidenciaron en el estudio Nix-TB y en los ensayos ZeNix y TB-PRACTECAL, así como la comparación favorable con los esquemas de referencia actuales, dieron lugar, durante la reunión del grupo de elaboración de las directrices, a un examen exhaustivo sobre una recomendación general relativa a la implementación en condiciones programáticas ordinarias y sobre las consideraciones de implementación para este esquema. Dado que esta recomendación es condicional, los resultados de la investigación operativa adicional o en curso ayudarán a aportar conocimientos adicionales que pueden utilizarse para ajustar y mejorar la orientación sobre la aplicación del esquema.

Selección de los pacientes

En general, para reproducir las tasas de éxito del tratamiento observadas en los ensayos ZeNix y TB-PRACTECAL, es importante seleccionar cuidadosamente a los pacientes que cumplen los requisitos. Una vez inscritos esos pacientes, también es importante proporcionarles un apoyo eficaz que posibilite la adhesión al tratamiento. También es importante hacer un seguimiento estrecho de los eventos adversos, la respuesta al tratamiento y la aparición de farmacoresistencia, así como manejar adecuadamente las reacciones adversas a los medicamentos y prevenir complicaciones derivadas de las interacciones farmacológicas.

La forma óptima de seleccionar a los pacientes es atenerse a las condiciones exigidas en dos ensayos (como se refleja también en la consideración relativa a los subgrupos, más arriba). Los pacientes que pueden recibir el esquema de BPaLM o BPaL deben tener una TB-RR/MDR bacteriológicamente confirmada, con o sin resistencia a las fluoroquinolonas.

Pruebas de sensibilidad a fármacos

Es importante prestar atención al uso previo de los fármacos que componen este esquema y a la presencia de farmacosenibilidad. Los pacientes con antecedentes conocidos de uso durante más de 1 mes de la bedaquilina, el pretomanid (o el delamanid, dado que existe cierto grado de resistencia cruzada) o el linezolid no deben recibir este esquema, a menos que los resultados de pruebas recientes hayan confirmado la sensibilidad a estos fármacos. Cuando no se hayan usado estos fármacos con anterioridad o en casos de sensibilidad confirmada, también se deben realizar pruebas de determinación de la resistencia a las fluoroquinolonas antes de iniciar el tratamiento. Sin embargo, las pruebas de determinación de la resistencia a las fluoroquinolonas no deben retrasar el inicio del tratamiento (por ejemplo, en los casos en que estas pruebas no estén disponibles o cuando los resultados se retrasen). Si los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos confirman la sensibilidad a las fluoroquinolonas, el tratamiento puede proseguir sin modificaciones. **En los casos de resistencia a las fluoroquinolonas, se debe retirar la moxifloxacina y mantener el esquema únicamente con la combinación de BPaL.** Esta modificación puede parecer contradictoria, ya que los pacientes con TB resistente a un mayor número de fármacos recibirán menos medicamentos contra la TB. Sin embargo, es poco probable que la moxifloxacina proporcione algún beneficio cuando existe resistencia a las fluoroquinolonas, y se ha demostrado que el esquema de BPaL tiene gran eficacia sin la moxifloxacina. En el contexto de la resistencia a las fluoroquinolonas, omitir la moxifloxacina ayudará a evitar la posible toxicidad relacionada con este fármaco. Por el contrario, cuando no hay resistencia a las fluoroquinolonas, el uso de moxifloxacina aumenta aún más la eficacia del esquema y puede proporcionar protección frente a la resistencia adquirida a la bedaquilina y, por lo tanto, se recomienda usarla. El grupo de elaboración de las directrices consideró que si no se dispone de los resultados de las pruebas de sensibilidad a las fluoroquinolonas, los probables beneficios de mantener la moxifloxacina como parte del esquema superan a los posibles daños; por lo tanto, la OMS sugiere que se utilice el esquema de BPaLM en esta situación.

El establecimiento y fortalecimiento de servicios de pruebas de sensibilidad a fármacos es una consideración vital para la implementación de todos los esquemas de tratamiento contra la TB-RR/MDR.

Para detectar la resistencia a las fluoroquinolonas en los pacientes con TB-RR/MDR confirmada bacteriológicamente, se pueden utilizar las pruebas Xpert® MTB/XDR (Cepheid) o GenoType® MTBDRs/ (Hain Lifescience) como prueba inicial, en lugar del cultivo y las pruebas fenotípicas de sensibilidad a fármacos (33, 34). Si se cuenta con pruebas de sensibilidad a la bedaquilina o al linezolid, es muy conveniente realizarlas también al inicio y cuando no haya conversión de los cultivos durante el tratamiento. Aún no se dispone de pruebas de sensibilidad para el pretomanid; sin embargo, la OMS prevé determinar concentraciones críticas para las pruebas fenotípicas de sensibilidad a fármacos en la próxima actualización del informe técnico sobre concentraciones críticas para las pruebas de sensibilidad a fármacos utilizados en el tratamiento de la TB-DR (35).

En la actualidad, la capacidad mundial en materia de pruebas de sensibilidad a la bedaquilina y al linezolid es limitada. A medida que se generalice el uso de estos fármacos y de los esquemas de los que forman parte, se deberá fortalecer la capacidad de laboratorio en esta área. Los laboratorios nacionales y de referencia deberán contar con las instalaciones y los reactivos necesarios para asegurar la disponibilidad de las pruebas de sensibilidad a fármacos; además, se necesitarán datos sobre la distribución de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de todos los linajes de *M. tuberculosis* circulantes a nivel mundial. El establecimiento o la ampliación de la capacidad de secuenciación de *M. tuberculosis* pueden proporcionar una plataforma sólida y preparada para el futuro para las pruebas de sensibilidad a fármacos. Si se detecta la resistencia a alguno de los fármacos que componen el esquema de BPaL, se debe iniciar el tratamiento con otro esquema recomendado. La red de laboratorios de referencia supranacionales para la TB de la OMS brinda apoyo a los laboratorios de referencia nacionales para la TB en la realización de pruebas de sensibilidad a fármacos de calidad garantizada. En una consulta técnica de la OMS llevada a cabo en el 2017, se establecieron las concentraciones críticas de las fluoroquinolonas, la bedaquilina, el delamanid, la clofazimina y el linezolid para las pruebas de sensibilidad (35). En la actualidad, se están desarrollando métodos

para analizar la sensibilidad al pretomanid. Cuando se disponga de métodos para las pruebas de sensibilidad a fármacos, los países tendrán que agregar la vigilancia de la resistencia a los nuevos medicamentos a sus esfuerzos o encuestas habituales. Estos datos pueden orientar la adopción y el uso de nuevos esquemas y también pueden proteger frente a la amplificación de los perfiles de farmacorresistencia.

Interacciones farmacológicas

Cuando se administran simultáneamente fármacos contra la TB y la infección por el VIH, es importante tener en cuenta las interacciones farmacológicas, incluidas las interacciones demostradas entre la bedaquilina y el efavirenz (36). El efavirenz reduce considerablemente la exposición al pretomanid, por lo que se debe emplear un antirretroviral distinto si el pretomanid forma parte de los esquemas de BPaLM o BPaL (32). Los esquemas de TAR preferidos para la administración simultánea con los esquemas de BPaLM o BPaL son esquemas que contienen dolutegravir en combinación con dos inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT).

Los siguientes medicamentos deben evitarse o pueden requerir precauciones adicionales durante el tratamiento con los esquemas de BPaLM o BPaL:

- efavirenz;
- fármacos que se sabe que prolongan significativamente el intervalo QTc: neurolépticos fenotiazínicos (por ejemplo, tioridazina, haloperidol, clorpromazina, trifluoperazina, periciclina, proclorperazina, flufenazina, sertindol y pimozida), ondansetrón, antimaláricos quinolónicos (por ejemplo, halofantrina, cloroquina, hidroxiclороquina y quinacrina), fármacos antiarrítmicos (por ejemplo, quinidina, procainamida, encainida, disopiramida, amiodarona, flecainida y sotalol) y fluoroquinolonas distintas de las incluidas en los esquemas de los ensayos clínicos;
- inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], rifamicinas y administración sistémica múltiple de dexametasona);
- inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, antifúngicos azólicos: ketoconazol, voriconazol, itraconazol y cetólidos como la telitromicina; y antibióticos macrólidos distintos de la azitromicina) durante más de 2 semanas;
- inhibidores de la monoaminoxidasa (fenelzina, isocarboxazida y tranilcipromina); y
- fármacos que inducen mielosupresión (por ejemplo, azatioprina y fármacos citotóxicos).

Atención y apoyo

La administración del tratamiento junto con el apoyo prestado a los pacientes puede fomentar la adhesión terapéutica y garantizar la eficacia y seguridad óptimas de los fármacos. Las medidas para fomentar la adhesión de los pacientes al tratamiento (por ejemplo, facilitando las visitas de los pacientes a los centros de atención de salud o las visitas domiciliarias del personal de atención de la salud, o utilizando tecnologías digitales para la comunicación diaria) pueden ser importantes para la retención de los pacientes, incluso cuando el esquema sea comparativamente breve (37). Las recomendaciones de la OMS sobre la atención y el apoyo, así como un manual complementario, se encuentran en la web, en el documento [en inglés] *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment - Tuberculosis care and support* (38).

Farmacovigilancia activa de los medicamentos contra la TB y manejo de las reacciones adversas

El seguimiento estrecho de los efectos adversos del tratamiento es de especial importancia en el caso de los esquemas de tratamiento acortados y de los esquemas que incluyen nuevos fármacos (por ejemplo, este esquema incluye un nuevo compuesto, el pretomanid), para garantizar la curación sin recaídas. La farmacovigilancia activa y el manejo adecuado de las reacciones adversas, así como

la prevención de las complicaciones derivadas de las interacciones farmacológicas, garantizarán la atención adecuada al paciente; la notificación de cualquier reacción adversa a la autoridad responsable de la seguridad de los medicamentos en el país fundamentará la política nacional y mundial (39). En el manual operativo se presenta información adicional sobre la farmacovigilancia activa de los fármacos contra la TB y el manejo de las reacciones adversas.

Composición del esquema de tratamiento, dosis de los fármacos que lo componen y frecuencia de administración

El esquema de BPaLM/BPaL se compone de bedaquilina, pretomanid y linezolid, con o sin moxifloxacina, durante todo el esquema. El pretomanid se administra en dosis de 200 mg una vez al día durante todo el esquema. Cuando la moxifloxacina forma parte del esquema, se administra en dosis de 400 mg una vez al día durante todo el ciclo de tratamiento. La fluoroquinolona de elección que se utilizó en el ensayo TB-PRACTECAL fue la moxifloxacina. Cuando el grupo de elaboración de las directrices llevó a cabo sus evaluaciones, no se disponía de ninguna evidencia sobre el uso de otras fluoroquinolonas, por lo que la sustitución de la moxifloxacina por levofloxacina o cualquier otra fluoroquinolona no puede recomendarse en esta etapa. La frecuencia de administración debe ser de 7 días por semana, con apoyo al tratamiento o mediante tratamiento observado por video, es decir, de la misma forma que se administró en los dos ensayos.

Esquemas posológicos de la bedaquilina

En los ensayos TB-PRACTECAL y ZeNix se utilizaron esquemas posológicos de la bedaquilina algo diferentes, aunque la exposición total al fármaco fue similar (23). El esquema posológico que se usó en el ensayo TB-PRACTECAL concordaba con el de la información sobre el producto, mientras que el esquema posológico que se empleó en el ensayo ZeNix tenía la ventaja de la administración diaria durante todo el esquema, y puede usarse como una de las opciones de administración. Cualquiera de los esquemas posológicos de la bedaquilina puede utilizarse para la aplicación programática:

- a diario durante todo el tratamiento: 200 mg una vez al día durante 8 semanas, seguidos de 100 mg una vez al día; y
- a diario para la dosis de carga y tres veces por semana a partir de entonces: 400 mg una vez al día durante 2 semanas, seguidos de 200 mg tres veces por semana.

Posología del linezolid

En el ensayo ZeNix se utilizaron varios esquemas de linezolid diferentes en cuanto a la dosis y la duración, con el propósito de determinar el esquema óptimo de administración de este fármaco. Se sabe que el linezolid causa varios efectos adversos que pueden ser graves; entre los más preocupantes se encuentran la neuropatía periférica, la neuritis óptica y la mielosupresión (40). En el examen de los datos del ensayo ZeNix por parte del grupo de elaboración de las directrices, se determinó que la dosis óptima de linezolid era de 600 mg una vez al día durante 26 semanas, y este grupo de tratamiento del ensayo ZeNix se utilizó para las comparaciones principales. Los participantes en este grupo del ensayo recibieron 600 mg de linezolid una vez al día durante 26 semanas; se permitió reducir la dosis a 300 mg al día en caso de efectos adversos específicos del linezolid. En el ensayo TB-PRACTECAL, la posología del linezolid fue algo diferente: los participantes recibieron 600 mg al día durante 16 semanas y a partir de entonces 300 mg al día durante las 8 semanas restantes (la duración del esquema de BPaLM en este ensayo fue de 24 semanas).

El panel del grupo de elaboración de las directrices consideró que sería preferible utilizar el linezolid en dosis de 600 mg al día durante todo el esquema, pero se puede reducir la dosis a 300 mg al día en caso necesario para mitigar la toxicidad.

Duración, cambios y ampliaciones de los esquemas

Los esquemas de BPaLM y BPaL se han estudiado como ciclos de tratamiento estandarizados. Por consiguiente, modificar el esquema mediante la suspensión temprana o la sustitución de cualquiera de los medicamentos que lo integran puede dar lugar a resultados del tratamiento diferentes (y posiblemente peores). En el ensayo TB-PRACTECAL, los pacientes recibieron el esquema de BPaLM durante 24 semanas. En el ensayo ZeNix, el tratamiento se amplió a un total de 9 meses en los pacientes que recibían el esquema de BPaL y que seguían teniendo cultivos de esputo positivos o que volvieron a tener cultivos de esputo positivos entre el cuarto y sexto mes de tratamiento, o cuyo estado clínico indicaba que podían tener una TB progresiva. En los casos en que se interrumpía el tratamiento y se prolongaba su duración para compensar las dosis omitidas, era necesario que los pacientes completaran 6 meses del esquema (es decir, 26 semanas con las dosis prescritas) en un plazo de 8 meses; asimismo, en los pacientes en los que se prolongó el tratamiento, fue necesario completar 9 meses de tratamiento (es decir, 39 semanas con las dosis prescritas) en un plazo de 12 meses.

Los pacientes que cumplen los requisitos y tienen una TB sensible a las fluoroquinolonas pueden comenzar con el esquema de BPaLM durante 6 meses, según la posología de cada fármaco ya descrita. Esta combinación de medicamentos puede mantenerse durante todo el esquema sin ninguna prolongación (a menos que sea necesario recuperar las dosis omitidas). En los casos en que se determine que hay resistencia a las fluoroquinolonas, antes o después de comenzar el tratamiento, se puede retirar la moxifloxacina. Cuando el esquema es BPaL desde el inicio o cuando se pasa al esquema de BPaL, puede ampliarse hasta un total de 39 semanas (contando desde el inicio del tratamiento con BPaLM o BPaL). Esta prolongación está justificada si no se logra la conversión del cultivo entre el cuarto y el sexto mes de tratamiento; también puede basarse en el juicio clínico del médico responsable. Se puede agregar hasta 1 mes a la duración total del tratamiento si es necesario recuperar las dosis omitidas.

El panel del grupo de elaboración de las directrices reconoció estas leves diferencias en la duración del tratamiento de los esquemas de BPaLM y BPaL, tal como se estudiaron en estos dos ensayos, y sugirió estandarizar la duración del tratamiento de BPaLM, estableciéndola en 6 meses (26 semanas), durante la implementación programática; en cuanto al esquema de BPaL, sugirió la posibilidad de ampliarlo hasta un total de 9 meses (39 semanas) en el caso de que los cultivos de esputo fueran positivos entre el cuarto y el sexto mes de tratamiento. Todos los fármacos del esquema deben utilizarse durante todo el tratamiento, incluida una posible ampliación de 26 a 39 semanas (cuando se utilice el esquema de BPaL). Lo ideal es evitar la omisión de dosis de los tres o cuatro fármacos del esquema; sin embargo, si se omiten dosis, cualquier interrupción superior a 7 días debe compensarse ampliando la duración del tratamiento (en función del número de dosis omitidas); por lo tanto, deben completarse 26 o 39 semanas de administración de las dosis prescritas en un período total de 7 o 10 meses, respectivamente.

Dosis omitidas y nivel de tolerancia de las interrupciones del tratamiento

En los ensayos TB-PRACTECAL y ZeNix se utilizaron diferentes niveles de tolerancia de las interrupciones del tratamiento y las dosis omitidas, y en el protocolo del ensayo ZeNix se proporcionaron normas específicas para administrar el linezolid.

El panel del grupo de elaboración de las directrices sugirió estandarizar las dosis omitidas permitidas y el enfoque para la administración del linezolid. Se sugiere el siguiente enfoque pragmático para orientar el juicio clínico y posibles desviaciones menores en determinados casos:

- se deben hacer todos los esfuerzos posibles para brindar apoyo al paciente y manejar los eventos adversos, a fin de garantizar la continuidad del tratamiento y la toma de todos los medicamentos del esquema; sin embargo, cuando no se tolere un medicamento, debe suspenderse;

- una interrupción consecutiva del tratamiento (de todos los medicamentos del esquema) de hasta 2 semanas debe recuperarse y agregarse a la duración del tratamiento;
- las dosis omitidas no consecutivas de todos los medicamentos del esquema hasta un total acumulado de 4 semanas deben recuperarse y agregarse a la duración del tratamiento; y
- tras la administración consecutiva de linezolid a las dosis recomendadas (600 mg al día) durante al menos 9 semanas, en caso de intolerancia la dosis puede reducirse (300 mg de linezolid al día) u omitirse (mientras se continúa con otros medicamentos del esquema) durante un total de 8 semanas como máximo en todo el ciclo de tratamiento.

Si se supera alguno de estos niveles de tolerancia, será necesario evaluar de forma exhaustiva el estado del paciente para decidir si hay que mantener la estrategia de tratamiento o modificarla.

1.6 Seguimiento y evaluación

Se deben realizar pruebas al inicio a los pacientes que reciben los esquemas de BPaLM o BPaL, y después hacer el seguimiento durante el tratamiento, con la programación de las pruebas clínicas y de laboratorio pertinentes. De ser factible, también es importante hacer el seguimiento de los pacientes durante 12 meses después de completar el tratamiento, para detectar una posible recaída; el seguimiento incluye el cultivo y la baciloscopia de esputo.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe conocer el estado bacteriológico del paciente, incluida la confirmación de la enfermedad por TB y de la resistencia a la rifampicina como mínimo, si es posible. Se recomienda hacer el seguimiento de los pacientes con TB-RR/MDR durante el tratamiento mediante cultivos de esputo mensuales. La falta de conversión del cultivo de esputo al cuarto mes de tratamiento o más tarde es un posible signo de fracaso del esquema de tratamiento. Las pruebas de sensibilidad a las fluoroquinolonas son importantes para respaldar la prescripción de la combinación pertinente, ya sea BPaLM o BPaL, a fin de maximizar la eficacia y evitar posibles efectos adversos innecesarios. También se recomienda encarecidamente a los programas nacionales que determinen la capacidad de realizar pruebas de detección de la resistencia a la bedaquilina y al linezolid al inicio del tratamiento (sobre todo en los casos en que se demuestre una resistencia a las fluoroquinolonas) y que analicen las muestras de los pacientes sin conversión bacteriológica después del cuarto mes de tratamiento con los esquemas de BPaLM o BPaL.

Es una buena práctica evaluar a los pacientes para determinar si hay signos o síntomas de hepatopatía (por ejemplo, fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, coluria, dolor hepático a la palpación y hepatomegalia), neuropatía periférica u óptica, y hacer pruebas de laboratorio, como la determinación de la concentración de alanina-transaminasa (ALT), aspartato-transaminasa (AST), fosfatasa alcalina y bilirrubina, un hemograma completo, y la determinación de las concentraciones séricas de potasio, calcio y magnesio (que deben corregirse si son anormales). También se aconseja a los médicos que atienden a estos pacientes que obtengan un ECG antes de iniciar el tratamiento. En el manual operativo sobre el tratamiento de la TB-DR se sugiere un calendario de seguimiento (3).

Es necesario aplicar el marco de la OMS de farmacovigilancia activa de los fármacos contra la TB a los pacientes que siguen cualquier tipo de esquema contra la TB-MDR, a fin de garantizar un nivel aceptable de seguimiento de los eventos adversos y la respuesta rápida a tales eventos, junto con el seguimiento de los resultados del tratamiento, incluido el seguimiento temprano para detectar cuanto antes el fracaso terapéutico. La nueva evidencia que se genere con respecto a los eventos adversos será importante para construir una base de evidencia sobre la seguridad de los nuevos esquemas en diversos contextos.

También será importante hacer el seguimiento de los cambios de las dosis de linezolid y en particular de la duración de su administración (cuando sea necesario), para fundamentar la futura base de evidencia sobre el uso más amplio de los esquemas de BPaLM y BPaL y la tolerabilidad del linezolid como parte de estos esquemas.

Sección 2. Esquema totalmente oral de 9 meses de duración contra la TB-RR/MDR (NUEVA)

2.1 Recomendación

RECOMENDACIÓN NUEVA

N.º	Recomendación
2.1	<p>La OMS sugiere utilizar el esquema totalmente oral de 9 meses en lugar de esquemas alargados (18 meses) en pacientes con TB-RR/MDR y en los que se haya descartado la resistencia a las fluoroquinolonas.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p>

Observaciones

1. El esquema totalmente oral de 9 meses de duración consta de bedaquilina (utilizada durante 6 meses), en combinación con levofloxacina/moxifloxacina, etionamida, etambutol, isoniacida (en dosis altas), pirazinamida y clofazimina (durante 4 meses, con la posibilidad de prolongar la administración a 6 meses si el paciente sigue dando positivo en la baciloscopia de esputo al cabo de 4 meses), seguido de 5 meses de tratamiento con levofloxacina/moxifloxacina, clofazimina, etambutol y pirazinamida. Se puede reemplazar la etionamida por 2 meses de linezolid (600 mg al día).
2. En las mujeres durante el embarazo se puede utilizar un esquema de 9 meses que incluya el linezolid en lugar de la etionamida, a diferencia del esquema que incluye la etionamida.
3. Esta recomendación se aplica a:
 - a. personas con TB-RR/MDR y sin resistencia a las fluoroquinolonas;
 - b. pacientes sin enfermedad por TB extensa²² ni TB extrapulmonar grave;²³
 - c. pacientes con menos de 1 mes de exposición a bedaquilina, fluoroquinolonas, etionamida, linezolid y clofazimina; cuando la exposición es superior a 1 mes, estos pacientes pueden seguir recibiendo este esquema si se ha descartado la resistencia a los fármacos específicos con dicha exposición;
 - d. todas las personas, con independencia de la presencia de infección por el VIH;
 - e. población pediátrica (y pacientes de otros grupos etarios) sin confirmación bacteriológica de la TB o los patrones de resistencia, pero con una gran probabilidad de tener una TB-RR/MDR (según los signos y síntomas clínicos de TB, junto con antecedentes de contacto con un paciente con TB-RR/MDR confirmada).

Justificación

La justificación de esta recomendación se basa en la evidencia y en las consideraciones que se describen detalladamente en las dos subsecciones siguientes. Los esquemas de 9 meses pueden utilizarse en pacientes que no cumplen los requisitos para los esquemas acortados de 6 meses; además, representan una opción de tratamiento preferida frente a los esquemas alargados. El interés en determinar una duración relativamente menor del tratamiento para los pacientes con formas de

²² La enfermedad por TB pulmonar extensa (o avanzada) se define como la presencia de enfermedad cavitaria bilateral o daño extenso del parénquima pulmonar en la radiografía de tórax. En los menores de 15 años, la enfermedad avanzada suele definirse por la presencia de cavernas o afección bilateral en la radiografía de tórax.

²³ La TB extrapulmonar grave se define como la presencia de TB miliar o meningitis por TB. En los menores de 15 años, las formas extrapulmonares de TB distintas de la linfadenopatía (ganglios linfáticos periféricos o masa mediastínica aislada sin compresión) se consideran graves.

TB-DR u otros criterios de selección no compatibles con el esquema de 6 meses ha impulsado las evaluaciones que se presentan en esta sección.

En resumen, se han realizado dos evaluaciones: en la primera se compararon los resultados del esquema de 9 meses con administración de linezolid durante 2 meses con los del esquema idéntico que incluía la administración de etionamida durante 4 meses; en la segunda se compararon los resultados del esquema de 9 meses de linezolid con los esquemas alargados que se configuraron individualmente pero que incluían tanto la bedaquilina como el linezolid junto con otros fármacos, tal y como recomienda la OMS. Los datos sobre la mayoría de los esquemas de 9 meses se obtuvieron de un contexto programático en Sudáfrica.

La primera evaluación mostró niveles similares de éxito del tratamiento (64% frente al 66%), fracaso del tratamiento o recaída (1,1% frente al 1,4%), muerte (20% frente al 21%), pérdida de contacto durante el seguimiento (15% frente al 12%) y amplificación de la farmacorresistencia (0,6% frente al 0%). Se observaron eventos adversos en el 5% de los participantes que recibieron el esquema de 9 meses con linezolid; sin embargo, no fue posible hacer comparaciones porque no se disponía de datos de los participantes que recibieron el esquema de 9 meses con etionamida. La segunda evaluación del esquema de 9 meses en comparación con esquemas alargados también mostró menores niveles de éxito del tratamiento (64% frente a 74%), de fracaso del tratamiento o recaída (1% frente a 3%) o de amplificación de la farmacorresistencia (1% frente a 2%), y mayores niveles de mortalidad (20% frente a 11%) o de pérdida de contacto durante el seguimiento (15% frente a 12%). Se observaron eventos adversos en el 5% de los participantes que recibieron el esquema de 9 meses con linezolid y en los participantes que siguieron esquemas alargados.

Basándose en un examen conjunto de estas dos evaluaciones, se consideró que el esquema de 9 meses con linezolid puede recomendarse como alternativa al esquema de 9 meses con etionamida, y que ambos esquemas pueden utilizarse con preferencia a los esquemas alargados (18 meses) en los pacientes que cumplen los requisitos. Estas evaluaciones se realizaron en el contexto de la evaluación previa durante la reunión del grupo de elaboración de las directrices celebrada en el 2019, que dio lugar a la recomendación condicional del uso del esquema de 9 meses totalmente oral que contiene bedaquilina (41). Los conjuntos de datos de ambos esquemas de 9 meses excluían sistemáticamente a los pacientes con enfermedad por TB extensa y formas graves de TB extrapulmonar; por lo tanto, esta recomendación no se hace extensiva a estos grupos de pacientes.

2.2 Resumen de la evidencia

En esta sección se presentan las preguntas PICO planteadas, los datos y estudios considerados para responder a las preguntas, los métodos utilizados para el análisis y la síntesis de datos, un resumen de la evidencia sobre los efectos deseables e indeseables y el grado de certeza en la evidencia, y un resumen de la evidencia de otro tipo que se consideró al elaborar la recomendación. En los anexos en la web que contienen los cuadros con el resumen de la evidencia según el método GRADE (**anexo 3 en la web**) y los cuadros para pasar de los datos a las decisiones según el método GRADE (**anexo 4 en la web**) se ofrece información adicional sobre la evidencia.

Preguntas PICO

La siguiente pregunta PICO se utilizó para la evaluación de la evidencia en el 2019 que dio lugar a la recomendación condicional del uso del esquema de 9 meses totalmente oral que contiene bedaquilina.

Pregunta PICO 2-2019 (TB-RR/MDR, 2019): En los pacientes con TB-RR/MDR, ¿un esquema de tratamiento totalmente oral de 9-12 meses de duración y que contiene bedaquilina mejora de forma segura los resultados en comparación con otros esquemas que se atienen a las directrices de la OMS?

La siguiente pregunta PICO (dividida en dos subpreguntas PICO debido al uso de comparadores diferentes) guió los análisis y la evaluación, y finalmente condujo a una recomendación abreviada:

Pregunta PICO 1-2022 (TB-RR/MDR, 2022): ¿Se debe utilizar un esquema acertado (menos de 12 meses) totalmente oral que contenga al menos tres medicamentos del grupo A²⁴ en pacientes con TB-RR/MDR en los que se haya descartado la resistencia a las fluoroquinolonas?

Datos y estudios considerados

En el 2019, para la actualización de las directrices de la OMS, el Departamento de Salud de Sudáfrica proporcionó a la OMS acceso a datos programáticos sobre los esquemas de tratamiento sin medicamentos inyectables que se habían usado en Sudáfrica desde el 2017, cuando se inició en la mayoría de los pacientes que reunían los requisitos necesarios un esquema acertado en el que la bedaquilina sustituyó a los inyectables (42). En agosto del 2019, la OMS hizo pública una convocatoria para la presentación de datos de pacientes individuales sobre el uso de esquemas acertados totalmente orales de 9-12 meses de duración (43), pero esa convocatoria no aportó evidencia adicional sobre la implementación de dichos esquemas. Por consiguiente, la revisión de la evidencia sobre los esquemas sin medicamentos inyectables que se realizó en el 2019 se basó principalmente en datos programáticos de Sudáfrica, contenidos en el registro electrónico de la TB farmacorresistente de ese país (EDRWeb). Se llevaron a cabo análisis comparativos secundarios, en los que se empleó el conjunto de datos de pacientes individuales, para equilibrar los supuestos y la idoneidad de los datos, y se amplió el carácter generalizable de las conclusiones, en particular la posibilidad de aplicarlas a una población mundial. En ese momento, el conjunto de datos de pacientes individuales era un conjunto mundial de datos de los registros de pacientes individuales que habían recibido tratamiento contra la TB-RR/MDR; hasta noviembre del 2019 contenía 13 273 registros de 55 estudios o centros de 38 países. Los exámenes de la evidencia se centraron en los resultados de un esquema acertado estandarizado en el cual el fármaco inyectable se sustituyó por bedaquilina, en combinación con levofloxacina (o moxifloxacina), clofazimina, además de isoniacida (en dosis altas), etambutol, pirazinamida y etionamida (o protionamida). Los pacientes que siguieron este esquema no recibieron ningún medicamento inyectable, ni se les administró cicloserina, terizidona, ácido paraaminosalicílico, delamanid ni linezolid. Según la orientación clínica publicada por el Departamento de Salud de Sudáfrica, en el momento de la puesta en marcha del esquema no se incluyó a los pacientes en el esquema acertado totalmente oral si presentaban una enfermedad por TB extensa, TB extrapulmonar grave, resistencia a las fluoroquinolonas, exposición anterior a un tratamiento de segunda línea durante más de 1 mes, o resultados en las pruebas fenotípicas de sensibilidad a fármacos que mostraban mutaciones en los genes *inhA* y *katG*.

En junio del 2021, la OMS hizo una solicitud pública (44) de datos de pacientes individuales sobre el tratamiento de la TB-DR. La petición de datos de pacientes individuales con TB-RR/MDR confirmada bacteriológicamente (incluida la TB-RR/MDR, la TB-RR/MDR con resistencia adicional a fármacos de segunda línea contra la TB, y los pacientes con TB-pre-XDR o TB-XDR) incluía los siguientes datos específicos:

- uso de los esquemas acertados (<12 meses) totalmente orales modificados, compuestos al menos por bedaquilina y linezolid;
- uso del esquema acertado totalmente oral que contiene bedaquilina recomendado por la OMS (9-11 meses) en la siguiente combinación: administración durante 4 o 6 meses de bedaquilina (utilizada durante al menos 6 meses), levofloxacina (o moxifloxacina), clofazimina, pirazinamida, etionamida, etambutol y dosis altas de isoniacida, seguido de la administración durante 5 meses de levofloxacina (o moxifloxacina), clofazimina, pirazinamida y etambutol; y
- uso del esquema de tratamiento alargado totalmente oral recomendado por la OMS compuesto al menos por bedaquilina y linezolid.

²⁴ Los tres medicamentos incluidos del grupo A utilizados para la clasificación de los medicamentos de segunda línea son la bedaquilina, las fluoroquinolonas y el linezolid.

El Departamento de Salud de Sudáfrica proporcionó a la OMS los datos programáticos del 2018 al 2019 sobre el uso de un esquema modificado de 9 meses en el que se sustituyó la etionamida por el linezolid. En la introducción de este documento, se enumeran varios programas nacionales que proporcionaron a la OMS conjuntos de datos de pacientes individuales sobre el uso de esquemas alargados según las recomendaciones de la OMS (véase la sección Alcance de la actualización del 2022 y evidencia disponible).

Nuevamente, en el 2021, la revisión de la evidencia se basó en datos programáticos de Sudáfrica sobre los resultados del tratamiento de pacientes tratados con el esquema de 9 meses (con etionamida o con linezolid), registrados en el EDRWeb. Ambos conjuntos de datos de Sudáfrica (2017 y 2018-2019) con los esquemas de 9 meses excluyeron sistemáticamente a los pacientes con enfermedad por TB extensa (cavernas pulmonares bilaterales extensas), formas graves de TB extrapulmonar (meningitis, TB osteoarticular, derrame pericárdico y TB abdominal), resistencia a las fluoroquinolonas, exposición previa a tratamiento de segunda línea durante más de 1 mes o con pruebas genotípicas de sensibilidad a fármacos que mostraran mutaciones tanto en el gen *inhA* como en *katG*. Además, se realizaron análisis comparativos utilizando el conjunto de datos de pacientes individuales del 2021, que se recopiló para la revisión y los análisis para la preparación del grupo de elaboración de las directrices del 2022; este conjunto de datos era de pacientes individuales que habían recibido tratamiento contra la TB-RR/MDR. El examen de la evidencia se centró en los resultados de un esquema acordado estandarizado en el cual el medicamento inyectable se sustituyó por bedaquilina (utilizada durante 6 meses), en combinación con levofloxacina/moxifloxacina, etionamida, etambutol, isoniacida (en dosis altas), pirazinamida y clofazimina durante 4 meses (con la posibilidad de prolongación a 6 meses si el paciente seguía dando positivo en la baciloscopia de esputo al cabo de 4 meses), seguido de 5 meses de tratamiento con levofloxacina/moxifloxacina, clofazimina, etambutol y pirazinamida. Los esquemas comparativos utilizados fueron un esquema casi idéntico en el que la etionamida se sustituyó por 2 meses de linezolid (600 mg una vez al día) y el conjunto de esquemas alargados diseñados conforme a las recomendaciones de la OMS del 2020.

Métodos usados para el análisis y para la síntesis de datos

Para las comparaciones entre conjuntos de datos o cohortes, los resultados se presentaron como RR no ajustados y RRa; estos últimos se calcularon mediante una regresión lineal generalizada logarítmico-binomial (distribución binomial de errores con función de enlace logarítmica). Los factores de confusión se ajustaron mediante ponderación por probabilidad inversa de índice de propensión. No surgieron problemas de convergencia con el modelo logarítmico-binomial. Cuando las tasas de resultados estaban cerca del límite (<5 casos positivos o negativos), no se calcularon los RRa y se presentaron los RR no ajustados solos. En el caso de los resultados en los que el número de eventos fue cero, se calculó una DR no ajustada. Para las DR o los RR no ajustados se utilizó el método de puntuación para calcular los IC. Estos enfoques se aplicaron cuando se comparó un grupo de un ensayo aleatorizado con un grupo de población externo, y en ensayos aleatorizados en los que se realizaron análisis por subgrupos (entre otros, según la presencia de resistencia a las fluoroquinolonas). La selección de las covariables para calcular los índices de propensión se basó en la disponibilidad de datos y el conocimiento clínico. Las covariables consideradas para su inclusión en el análisis de los índices de propensión fueron la edad, el sexo, el resultado de la baciloscopia al inicio, la presencia de infección por el VIH (incluido el uso de TAR), los antecedentes de tratamiento previo (entre ellos, si la infección previa era farmacorresistente), el índice de masa corporal, el tabaquismo, el diagnóstico de diabetes, la presencia de cavernas al inicio, la localización de la enfermedad y la presencia de enfermedad bilateral. Para calcular los RRa, se utilizó una imputación múltiple mediante ecuaciones en cadena utilizando la estrategia de estratificación por el índice de propensión para tener en cuenta los datos faltantes en posibles factores de confusión cuando la proporción de valores faltantes de un factor de confusión era inferior al 45%.

Resumen de la evidencia sobre los efectos deseables e indeseables y la certeza en la evidencia

PICO 1-2019

El análisis principal realizado en el 2019 usando datos programáticos de Sudáfrica indicó que el uso de un esquema acortado totalmente oral con bedaquilina en los pacientes con TB-RR/MDR se asociaba a:

- mayores tasas de éxito del tratamiento (tasa de éxito del 73% con el esquema totalmente oral y del 60% con el esquema acortado estandarizado, razón de probabilidades ajustada [ORa] del éxito del tratamiento frente al fracaso del tratamiento o la recaída: 2,1, IC del 95%: 1,1, 4,0; ORa del éxito del tratamiento en comparación con la muerte: 1,6, IC del 95%: 1,2, 2,1; ORa del éxito del tratamiento en comparación con el fracaso del tratamiento, la recaída o la muerte: 1,7, IC del 95%: 1,3, 2,2; y ORa del éxito del tratamiento en comparación con el conjunto de todos los resultados desfavorables: 1,9, IC del 95%: 1,6, 2,4); y
- menores niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento que un esquema acortado estandarizado en el que se utilizó un medicamento inyectable (ORa de la pérdida de contacto durante el seguimiento en comparación con los demás resultados: 0,5; IC del 95%: 0,4, 0,7).

Con el uso del esquema acortado totalmente oral que contiene bedaquilina se observó un efecto similar en subgrupos de pacientes con presencia de bacilos acidorresistentes en la baciloscopia de esputo y pacientes con o sin infección por el VIH.

El análisis también indicó que, al comparar el esquema acortado totalmente oral que contenía bedaquilina con un esquema alargado sin medicamentos inyectables que contenía bedaquilina, no pareció que hubiera diferencias notables en los resultados observados. Sin embargo, se observaron efectos beneficiosos relativamente moderados en el sentido del efecto de la intervención; en particular, el éxito del tratamiento en comparación con el fracaso del tratamiento o la recaída (ORa: 3,9; IC del 95%: 1,7, 9,1), el éxito del tratamiento en comparación con todos los resultados desfavorables (ORa: 1,6; IC del 95%: 1,2, 2,2) y la pérdida de contacto durante el seguimiento (ORa: 0,5; IC del 95%: 0,4, 0,8), todos ellos a favor al uso del esquema acortado totalmente oral. Otros análisis por subgrupos indicaron que había diferencias sostenidas en los resultados del tratamiento, como se observó en los análisis principales entre subgrupos, en particular entre los pacientes con baciloscopia de esputo positiva y las personas con infección por el VIH que recibían TAR; no obstante, las diferencias en los resultados del tratamiento entre los esquemas acortados y alargados totalmente orales dejaron de ser significativas cuando se examinaron los resultados de las personas sin infección por el VIH, con la excepción de la pérdida de contacto durante el seguimiento, que fue favorable a la intervención. La comparación adicional también ilustró el efecto de un esquema acortado totalmente oral con bedaquilina en comparación con esquemas alargados sin ningún medicamento nuevo. En esta comparación, el esquema acortado totalmente oral tuvo un resultado significativamente mejor en lo que respecta a todos los criterios de valoración y todos los subgrupos.

Pregunta PICO 1-2022

Para la evaluación realizada en la preparación del grupo de elaboración de las directrices del 2022, se consideraron 8653 registros de pacientes con TB-RR/MDR que iniciaron el tratamiento contra la TB entre enero y diciembre del 2017; de ellos, se incluyó en los análisis a 4244 pacientes tratados según un esquema acortado con linezolid (esquema de intervención; utilizado en Sudáfrica en el 2019), 880 pacientes que recibieron un esquema acortado (9 meses) totalmente oral que incluía bedaquilina, con etionamida (esquema comparativo; usado en Sudáfrica en el 2017), y 850 pacientes tratados con esquemas alargados que incluían al menos la bedaquilina y el linezolid.

Subpregunta PICO 1.1

En la subpregunta PICO 1.1, se compararon dos estudios de observación: el esquema de 9 meses con linezolid (intervención; utilizado en Sudáfrica en el 2019) y el esquema de 9 meses con etionamida (esquema comparativo; utilizado en Sudáfrica en el 2017). Ambos conjuntos de datos se obtuvieron de un entorno programático en Sudáfrica.

Los participantes con TB-RR/MDR con sensibilidad a las fluoroquinolonas que recibieron el esquema de 9 meses con linezolid ($n = 4244$), en comparación con los participantes que recibieron el esquema de 9 meses con etionamida ($n = 880$), presentaron:

- menores niveles de éxito del tratamiento (64% frente al 66%), es decir, una reducción relativa del 4% (RRa: 0,96; IC del 95%: 0,91, 1,01);
- menores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (1,1% frente al 1,4%), es decir, una reducción relativa del 20% (RRa: 0,80; IC del 95%: 0,42, 1,53);
- mayores niveles de mortalidad (20% frente al 21%), es decir, un aumento relativo del 3% (RRa: 1,03; IC del 95%: 0,89, 1,20);
- mayores niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento (15% frente al 12%), es decir, un aumento relativo del 19% (RRa: 1,19; IC del 95%: 0,98, 1,45); y
- mayores niveles de amplificación de la farmacoresistencia (0,6% frente al 0%), es decir, un aumento absoluto del 1% (DR: 0,01; IC del 95%: 0,00, 0,01).

Se observaron eventos adversos en el 5% de los participantes que recibieron el esquema de 9 meses con linezolid, pero no fue posible hacer comparaciones porque no se disponía de datos de los participantes que recibieron el esquema de 9 meses con etionamida.

El grupo de elaboración de las directrices consideró que los beneficios del esquema de 9 meses con linezolid eran escasos y que los efectos indeseables eran moderados en comparación con el esquema de 9 meses con etionamida. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. Teniendo esto en cuenta, el grupo de elaboración de las directrices consideró que el balance de los efectos sobre la salud no favorece ni al esquema de 9 meses con linezolid ni al esquema de 9 meses con etionamida.

Conclusión

Se sugiere usar el esquema de 9 meses con linezolid o el esquema de 9 meses con etionamida en las personas con TB-RR/MDR pulmonar sin resistencia a las fluoroquinolonas (recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia).

Subpregunta PICO 1.2

En la subpregunta PICO 1.2, se compararon dos conjuntos de datos de estudios de observación: el esquema de 9 meses con linezolid (esquema de intervención; utilizado en Sudáfrica en el 2019) y los esquemas alargados totalmente orales que incluían la bedaquilina del conjunto de datos de pacientes individuales del 2021.

Los participantes con TB-RR/MDR con sensibilidad a las fluoroquinolonas que recibieron el esquema de 9 meses con linezolid ($n = 4244$), en comparación con los participantes que recibieron esquemas alargados contra la TB-RR/MDR ($n = 850$), presentaron:

- menores niveles de éxito del tratamiento (64% frente al 74%), es decir, una reducción relativa del 10% (RRa: 0,90; IC del 95%: 0,83, 0,98);
- menores niveles de fracaso del tratamiento y de recaída (1,1% frente al 3,4%), es decir, una reducción relativa del 71% (RRa: 0,29; IC del 95%: 0,14, 0,58);
- mayores niveles de mortalidad (20% frente al 11%), es decir, un aumento relativo del 38% (RRa: 1,38; IC del 95%: 1,00, 1,91);

- mayores niveles de pérdida de contacto durante el seguimiento (15% frente al 12%), es decir, un aumento relativo del 33% (RRa: 1,33; IC del 95%: 0,97, 1,81);
- niveles similares de eventos adversos (5,0% frente al 4,7%) (RRa: 1,00; IC del 95%: 0,59, 1,69); y
- menores niveles de amplificación de la farmacorresistencia (0,6% frente al 1,4%); es decir, una reducción relativa del 73% (RRa: 0,27; IC del 95%: 0,12, 0,61).

El grupo de elaboración de las directrices consideró que tanto los beneficios como los efectos indeseables del esquema de 9 meses con linezolid eran moderados en comparación con los de los esquemas alargados. Se consideró que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. Teniendo esto en cuenta, el grupo de elaboración de las directrices juzgó que el balance de los efectos sobre la salud no favorece ni al esquema de 9 meses con linezolid ni a los esquemas alargados. El grupo de expertos opinó que, si bien el balance de efectos no favorecía ni al esquema de intervención ni al de comparación, otros criterios de los cuadros para pasar de los datos a las decisiones según el método GRADE (por ejemplo, los de recursos, aceptabilidad, equidad y viabilidad) favorecerían al esquema de 9 meses.

Conclusión

Se sugiere utilizar el esquema de 9 meses con linezolid o los esquemas alargados (18 meses) en personas con TB-RR/MDR pulmonar sin resistencia a fluoroquinolonas (recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia).

Resumen de la evidencia de otro tipo

Según observó el grupo de expertos durante la evaluación de la subpregunta PICO 1.1, es probable que el costo de los medicamentos que componen los esquemas sea similar, ya que ambos esquemas tienen la misma duración y están compuestos por los mismos fármacos, salvo uno: el linezolid en lugar de la etionamida. La duración del uso del linezolid es de 2 meses, frente a los 4 meses de la etionamida. Teniendo en cuenta los precios del Servicio Farmacéutico Mundial (45), la diferencia de costo era insignificante (2 meses de tratamiento con linezolid en dosis de 600 mg al día: US\$ 21; 4 meses de tratamiento con etionamida en dosis de 450 mg al día: US\$ 32).

También es probable que los costos de salud sean similares, ya que ambos esquemas tienen la misma duración y están compuestos por los mismos fármacos, salvo uno: el linezolid en lugar de la etionamida.

El grupo también supuso que no había diferencias en las necesidades en materia de pruebas de sensibilidad a fármacos. Ambos esquemas están indicados para pacientes con TB-RR/MDR y sin resistencia a las fluoroquinolonas. Estos pacientes suelen someterse a pruebas de determinación de la resistencia a la rifampicina y a las fluoroquinolonas (existen pruebas de diagnóstico rápido para ambos fármacos). También podría ser útil realizar pruebas genotípicas de sensibilidad a fármacos, dado que las mutaciones en el gen *inhA* también confieren resistencia a la etionamida.

2.3 De la evidencia a las recomendaciones: consideraciones

En el 2022, se puso a disposición de la OMS nueva evidencia procedente de la implementación programática en Sudáfrica, donde se modificó el esquema para incluir 2 meses de administración de linezolid (600 mg) en lugar de 4 meses de administración de etionamida.

Basándose en una evaluación del grado de certeza en la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, el grado de certeza en la evidencia se calificó como muy bajo para ambas comparaciones.

En el **cuadro 2.1** se muestran las comparaciones y decisiones sobre cada una de las subpreguntas PICO que evaluó el grupo de elaboración de las directrices para concluir con la recomendación abreviada (recomendación 2.1). La principal evaluación que definió la decisión global se basó en la subpregunta PICO 1.1. El fundamento de esta decisión lo proporcionaron la revisión y la recomendación del uso del esquema de 9 meses con etionamida que se acordó durante la reunión del grupo de elaboración de las directrices de noviembre del 2019 y se reflejó en las recomendaciones publicadas en la actualización de las directrices sobre el tratamiento de la TB-DR del 2020 (41).

Cuadro 2.1 Preguntas PICO y decisiones del panel del grupo de elaboración de las directrices

N.º	PICO	Población	Intervención	Comparador (fuente de datos)	N.º de comparación	Decisión
2–2019	En los pacientes con TB-RR/MDR, ¿un esquema de tratamiento totalmente oral de 9-12 meses de duración y que contiene bedaquilina mejora de forma segura los resultados en comparación con otros esquemas que se ajustan a las directrices de la OMS?	TB-RR/MDR	Esquema de 9 meses con etionamida	Esquema de 9 meses con medicamentos inyectables; o esquemas alargados	1	Condicional a favor de la intervención
1–2022	¿Se debe utilizar un esquema acortado totalmente oral (menos de 12 meses) que contenga al menos tres medicamentos del grupo A en pacientes con TB-RR/MDR en los que se haya descartado la resistencia a las fluoroquinolonas?	TB-RR/MDR	Esquema de 9 meses con linezolid	Esquema de 9 meses con etionamida	1.1	Condicional a favor de la intervención o del comparador
				Esquemas alargados	1.2	Condicional a favor de la intervención o del comparador

TB-RR/MDR: TB resistente a la rifampicina o multirresistente; PICO: pregunta sobre población, intervención, comparador y resultado; TB: tuberculosis; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Subpregunta PICO 1.1

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

En cuanto a la posibilidad de generalizar las observaciones, el grupo de elaboración de las directrices deliberó sobre si la diversidad genética de las cepas de *M. tuberculosis* en Sudáfrica era comparable a la de las cepas presentes en otros entornos; el grupo concluyó que las cepas que se encontraban en otros entornos estaban adecuadamente representadas en el país. El grupo también examinó las posibles interacciones en relación con la presencia de infección por el VIH y el efecto del TAR, pero no se consideró que este fuera un factor relevante, dado que los resultados del tratamiento eran similares en las personas seropositivas y las seronegativas. El grupo de elaboración de las directrices convino en que los resultados de la etapa 2 del ensayo STREAM —un ensayo de fase III a gran escala y multinacional en el que se examina un esquema acortado totalmente oral con bedaquilina— aportarán una información adicional decisiva sobre la eficacia y la seguridad de este esquema y pueden aumentar el grado de certeza en la evidencia.

Una clara limitación, en la que hizo hincapié el grupo de elaboración de las directrices, fue la falta de datos sobre eventos adversos en el registro EDRWeb. No se dispuso de evidencia comparativa directa sobre los eventos adversos, dado que no se recopilaron sistemáticamente los datos sobre tales eventos correspondientes al esquema de 9 meses con etionamida. La tasa de eventos adversos de grado 3-5 fue del 5% con el esquema de 9 meses con linezolid. No obstante, el grupo de expertos tuvo en cuenta los posibles eventos adversos de la etionamida y del linezolid a la hora de sopesar los beneficios y los daños (**cuadro 2.2**).

Cuadro 2.2. Resumen de los eventos adversos asociados al linezolid y a la etionamida

Eventos adversos del linezolid	Eventos adversos de la etionamida
<ul style="list-style-type: none">• Mielosupresión (anemia, cifra reducida de leucocitos o cifra reducida de plaquetas)• Neuropatía periférica u óptica: estas afecciones pueden ser irreversibles, por lo que se debe interrumpir la administración de linezolid si aparecen• Acidosis láctica: los pacientes que presenten náuseas o vómitos recurrentes, acidosis sin causa aparente o una concentración baja de bicarbonato mientras reciben el linezolid deben someterse a una evaluación médica inmediata, que incluya un análisis del ácido láctico en sangre• Diarrea y náuseas	<ul style="list-style-type: none">• Molestias gastrointestinales y anorexia (a veces intolerable): los síntomas se moderan tomándola con alimentos o al acostarse• Hepatotoxicidad• Efectos endocrinos (por ejemplo, ginecomastia, caída del cabello, acné, impotencia, irregularidad menstrual e hipotiroidismo reversible)• Neurotoxicidad: los pacientes que reciben etionamida deben tomar dosis elevadas de vitamina B6

El grupo de expertos también consideró la duración y la cantidad de comprimidos o cápsulas que se deben tomar con los esquemas de intervención y de comparación. Ambos esquemas tienen la misma duración, por lo que ninguno ofrece la ventaja de un tratamiento acortado, aunque la duración del esquema con linezolid es menor que la del esquema con etionamida. Es probable que la cantidad de

comprimidos o cápsulas que se deben tomar sea ligeramente inferior con el esquema de intervención, ya que el linezolid se prescribe para 2 meses en el esquema de 9 meses con linezolid y la etionamida durante 4 meses en el esquema de 9 meses con etionamida.

Basándose en esta evidencia, el grupo de expertos consideró que el esquema de 9 meses con linezolid puede tener unos efectos deseables pequeños y señaló que el grado de certeza en la evidencia era muy bajo. El grado de certeza en la evidencia se calificó como “muy bajo” en lo que respecta a todos los criterios de valoración, debido al posible sesgo de clasificación errónea y al sesgo de confusión (reducción de la certeza en 1 nivel), así como al carácter sumamente indirecto de la evidencia (reducción de la certeza en 1 nivel). El grado de certeza general se suele basar en el grado más bajo de certeza en lo que respecta a los criterios de valoración cruciales acordados; por lo tanto, se consideró que el grado de certeza era muy bajo. El grupo de expertos observó que la evidencia sobre el esquema de intervención y el esquema comparativo se obtuvo de datos programáticos de Sudáfrica, de modo que, en general, la población y el contexto de atención de salud eran comparables. Sin embargo, el grupo de expertos destacó que existen diferencias importantes entre las dos cohortes o conjuntos de datos que se compararon, lo que hace que sea difícil extraer conclusiones con plena confianza.

El grupo de expertos consideró que probablemente no habría una incertidumbre o variabilidad importantes con respecto a cómo valorarían las personas los resultados principales. El grupo de expertos utilizó datos disponibles sobre el costo de los medicamentos que componen los esquemas, junto con el criterio profesional, para estimar el costo del esquema de 9 meses con linezolid en comparación con el del esquema de 9 meses que contiene etionamida en los pacientes con TB-RR/MDR con sensibilidad a las fluoroquinolonas. El grupo de expertos indicó que sería previsible que el costo fuera muy similar, es decir, que los costos o los ahorros fueran insignificantes. El grupo de expertos también observó que no se disponía de datos sobre el costo del manejo de las posibles consecuencias a largo plazo de la neurotoxicidad que puede causar el uso del linezolid, y que el riesgo es mayor si se utiliza el linezolid durante períodos más largos. Asimismo, el grupo de expertos ha observado que los costos de atención de salud y los costos para el paciente probablemente sean similares cuando se utilizan los esquemas en un grupo similar de pacientes y durante el mismo período.

El grupo de elaboración de las directrices intentó analizar la costo-eficacia de ambos esquemas; sin embargo, no se contó con evidencia, los dos esquemas son idénticos en cuanto a la duración y solo difieren en uno de los fármacos que los componen, lo que no modificaría significativamente el costo total del esquema. La similitud de los dos esquemas también impidió llevar a cabo un análisis sólido sobre la equidad. El grupo de expertos consideró a los pacientes y a los prestadores de atención de salud como partes interesadas clave. El grupo de expertos consideró que los siguientes aspectos eran cruciales en lo que respecta a la aceptabilidad: la duración del esquema, las necesidades de farmacovigilancia (en relación tanto con los desplazamientos necesarios, la pérdida de ingresos y el trastorno general de la vida de los pacientes, como con la carga de trabajo para el sistema de atención de salud) y la necesidad de pruebas de sensibilidad a fármacos. El grupo de expertos estimó que probablemente no había diferencias en la aceptabilidad del esquema de 9 meses con linezolid y el esquema de 9 meses con etionamida, dada la similitud general de los esquemas, y que el esquema de 9 meses con linezolid probablemente sería aceptable. El grupo de expertos estimó que los siguientes aspectos afectaban a la viabilidad (es decir, que eran posibles obstáculos para la implementación): requisitos relativos a la farmacovigilancia y a las pruebas de sensibilidad a fármacos. El esquema de 9 meses con linezolid requeriría el seguimiento de la toxicidad (por ejemplo, de la anemia) y pruebas de sensibilidad a fármacos.

El grupo de expertos juzgó que el balance de las consecuencias deseables e indeseables no favorece ni al esquema de 9 meses con linezolid ni al esquema de 9 meses con etionamida en este grupo poblacional. En concreto, el grupo de expertos estimó que existe un delicado equilibrio entre las dos opciones en términos de beneficios y daños que es incierto, dado el grado muy bajo de certeza en la evidencia (debido al posible sesgo de clasificación errónea, al sesgo de confusión y al carácter

sumamente indirecto de la evidencia). El grupo de expertos consideró que, en lo que respecta a la mayoría de los demás criterios para pasar de los datos a las decisiones (por ejemplo, recursos, aceptabilidad y viabilidad), era poco probable que hubiera una gran diferencia entre el esquema de 9 meses con linezolid y el esquema de 9 meses con etionamida, pues la única diferencia entre ambos esquemas es la sustitución de la etionamida por el linezolid. En general, el grupo de expertos opinó que se podía utilizar cualquiera de los dos esquemas y que la flexibilidad de usar el linezolid o la etionamida era útil para optimizar la atención al paciente. Estas consideraciones también guiaron el acuerdo del grupo de expertos de considerar que la firmeza de la recomendación era condicional.

Subpregunta PICO 1.2

El grupo de elaboración de las directrices reconoció que, durante el análisis, se hicieron lo más comparables posible los grupos de intervención y de comparación. El grupo de expertos observó que la evidencia sobre el esquema de 9 meses se obtuvo a partir de datos programáticos de Sudáfrica, mientras que la evidencia sobre el esquema alargado representaba solo a los subconjuntos de pacientes de los países y los investigadores que presentaron datos. El grupo de expertos también observó incongruencias sustanciales entre las cohortes del grupo de comparación (con los esquemas alargados). En general, preocupaba que la naturaleza selectiva de los datos sobre los esquemas alargados pudiera haber sesgado la comparación a favor del esquema alargado. En consecuencia, surgieron dudas importantes sobre la comparabilidad de los datos, lo que hizo difícil llegar a conclusiones fiables. El grupo de expertos también tuvo en cuenta la duración del tratamiento y la cantidad de comprimidos o cápsulas que se deben tomar con los esquemas de intervención y de comparación, que son menores en el esquema de 9 meses y, por tanto, representan un beneficio con el esquema de intervención.

Considerando esta evidencia y la totalidad de los efectos observados del esquema de 9 meses con linezolid en los resultados, el grupo de expertos consideró que el esquema de 9 meses con linezolid puede tener efectos deseables moderados así como efectos indeseables moderados.

El grado de certeza en las estimaciones se calificó como “muy bajo” para todos los resultados, debido al riesgo muy grave de sesgo (posible sesgo de clasificación errónea y sesgo de confusión), a la incongruencia (incongruencia en las estimaciones del efecto entre 14 cohortes comparativas) y al carácter indirecto de la evidencia (los datos sobre el esquema de intervención procedían de un solo país). El grado de certeza general se suele basar en el grado más bajo de certeza en lo que respecta a los criterios de valoración cruciales acordados, por lo que se consideró que el grado de certeza era muy bajo.

Según señaló el grupo de expertos, se espera que los costos para las personas con TB-RR/MDR que reciban el esquema de 9 meses con linezolid sean inferiores a los de los esquemas alargados (18 meses o más), ya que se prevé que los costos de los medicamentos, la atención y el seguimiento sean menores.

El grupo de expertos consideró que la duración del tratamiento y la capacidad de descentralizarlo (para posibilitar el acceso a entornos remotos y desatendidos y a grupos poblacionales desfavorecidos) afectan a la equidad. A pesar de no haber encontrado evidencia de investigación relevante, el grupo de expertos utilizó su experiencia colectiva para estimar que probablemente habría ventajas asociadas al uso del esquema de 9 meses, debido a su menor complejidad y duración. El grupo de expertos consideró que el uso del esquema de 9 meses con linezolid probablemente aumentaría la equidad.

El grupo de expertos consideró que los pacientes y los prestadores de atención de salud eran partes interesadas clave y que los siguientes aspectos eran cruciales en lo que respecta a la aceptabilidad: la duración del esquema, las necesidades de farmacovigilancia (en relación tanto con los desplazamientos necesarios, la pérdida de ingresos y el trastorno general de la vida de los pacientes, como con la carga de trabajo para el sistema de atención de salud) y la necesidad de pruebas de sensibilidad a

fármacos. El grupo de expertos estimó que el esquema de 9 meses con linezolid probablemente sería aceptable para las partes interesadas clave.

Se consideró que el balance de las consecuencias deseables y las indeseables no favorecía ni al uso del esquema de 9 meses ni al de los esquemas de 18 meses en este grupo de población. En concreto, el grupo de expertos opinó que existe un delicado equilibrio entre las dos opciones en términos de beneficios y daños que es incierto, dado el grado muy bajo de certeza en la evidencia. El grupo de expertos opinó que, si bien el balance de efectos no favorecía ni al esquema de intervención ni al esquema de comparación, otros criterios de los cuadros para pasar de los datos a las decisiones (por ejemplo, recursos, aceptabilidad, equidad y viabilidad) favorecerían al esquema de 9 meses.

En general, el grupo de expertos estimó que cualquiera de los dos esquemas podría utilizarse en el grupo de pacientes que cumplieran los requisitos que se presentó en el análisis; observó que los criterios de tratamiento eran más limitados en el caso del esquema de 9 meses y reconoció que la aplicabilidad de los esquemas alargados individualizados es más flexible y significativamente más amplia, puesto que incluye a muchos grupos de pacientes que no reúnen los criterios para el esquema acortado. Estas consideraciones también guiaron el acuerdo del grupo de expertos sobre el carácter condicional de esta recomendación.

2.4 Consideraciones relativas a subgrupos poblacionales

Basándose en la evidencia de la investigación y en la experiencia de los expertos, el grupo determinó que varios subgrupos poblacionales podrían verse afectados por esta recomendación de forma diferente a la mayoría; estos subgrupos poblacionales eran las personas con infección por el VIH, la población infantil, las mujeres durante el embarazo, las mujeres durante la lactancia, los pacientes con TB extrapulmonar y los pacientes con enfermedad por TB extensa. Se tuvo en cuenta la nueva recomendación reciente sobre el uso de la bedaquilina en menores de 6 años con TB-RR/MDR (31). El grupo de expertos destacó consideraciones específicas para los subgrupos poblacionales que se enumeran a continuación.

Personas con infección por el VIH

Los datos evaluados correspondían a un entorno con prevalencia alta de la infección por el VIH; tuvo especial importancia el hecho de que la mayoría de las personas con infección por el VIH (>90%) que iniciaron los esquemas de 9 meses estaban recibiendo TAR. En vista de los resultados del tratamiento descritos en el análisis, no había motivos para creer que el esquema fuera a funcionar de manera diferente en las personas con infección por el VIH. Es necesario tener en cuenta interacciones clínicas significativas que pueden aumentar la exposición a la bedaquilina o a otros fármacos que pueden asociarse a cardiotoxicidad cuando estos se administran junto con fármacos antirretrovirales. Sin embargo, dado que los datos evaluados no incluían información sobre cambios del esquema como resultado del manejo de las reacciones adversas a los fármacos o de las complicaciones de las interacciones farmacológicas, el grupo de elaboración de las directrices reiteró que conviene prestar atención a cualquier posible interacción farmacológica o superposición de efectos adversos de los fármacos que tal vez no se hayan detectado. Por ejemplo, las concentraciones de bedaquilina pueden disminuir en presencia del efavirenz (estos fármacos no deben administrarse simultáneamente) o aumentar cuando se administra con inhibidores de la proteasa potenciados, lo que hace necesaria una vigilancia más estricta de los efectos de los fármacos sobre el intervalo QT) (46-48). La neuropatía, las elevaciones de las enzimas hepáticas y los efectos secundarios relacionados con el SNC pueden atribuirse a los fármacos contra la infección por el VIH o contra la TB, o bien a sus interacciones (49).

Pacientes pediátricos

En los conjuntos de datos solo había un número bajo de menores de 15 años ($n = 69$), por lo que no fue posible hacer comparaciones fiables en los dos conjuntos de datos de Sudáfrica ($n = 69$ y $n = 7$)

ni en el conjunto de datos de pacientes individuales del 2021 ($n = 7$). Sin embargo, el análisis en el subgrupo de menores de 15 años mostró un aumento relativo del éxito del tratamiento del 42% (RRa: 1,42; IC del 95%: 0,7, 2,89) en la subpregunta PICO 1.1 y una reducción relativa del 5% (RR: 0,95; IC del 95%: 0,78, 1,15) en la subpregunta PICO 1.2. Aunque hubo un número bajo de participantes de entre 10 y 15 años (19/50 [38%] en el grupo de intervención y 75/162 [46%] en el grupo de comparación), la extrapolación de los resultados a la población infantil se consideró razonable en lo que respecta a la eficacia, ya que los componentes del esquema se habían utilizado de forma segura en la población infantil basándose en otros datos disponibles sobre el uso del linezolid en dicha población. Esta extrapolación se consideró aplicable a la población infantil de todas las edades, teniendo en cuenta la recomendación del uso de la bedaquilina en menores de 6 años (31).

Mujeres durante el embarazo y la lactancia

En los estudios de investigación analizados, no se detectaron mujeres embarazadas ni se contó con datos de ese subgrupo. La etionamida suele estar contraindicada en el embarazo, debido a que los estudios de reproducción en animales han evidenciado un efecto adverso en el feto y a que no se han realizado estudios comparativos adecuados en el ser humano; esta es la razón principal por la que en el pasado no se ha recomendado el esquema de 9 meses para este subgrupo. El linezolid se ha utilizado durante el embarazo (50, 51). Por lo tanto, en el caso de las mujeres durante el embarazo y la lactancia, se recomienda utilizar el esquema con linezolid en lugar del esquema con etionamida.

TB extrapulmonar

En los estudios de investigación se incluyó a un subgrupo de personas con TB extrapulmonar (81 en el esquema con linezolid y 23 en el esquema con etionamida). Dado que no se dispone de evidencia sobre indicadores indirectos de la gravedad o la extensión de la enfermedad, no se recomienda usar este esquema en pacientes que presenten formas graves de TB extrapulmonar.

2.5 Consideraciones relativas a la implementación

Selección de pacientes y decisiones sobre el inicio de los esquemas de 9 meses

La selección de pacientes y las decisiones sobre el inicio de los esquemas de 9 meses en los pacientes recién diagnosticados deben hacerse mediante un proceso de toma de decisiones fundamentadas que contemple las preferencias del paciente, el juicio clínico y los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos antes del inicio del tratamiento.

Estos esquemas pueden ser una opción preferible a los esquemas alargados y pueden utilizarse en las personas que no cumplen los requisitos para recibir los esquemas acortados de BPaLM o BPaL. Se prevé que los pacientes con una TB-RR/MDR confirmada y en los que se haya descartado la resistencia a las fluoroquinolonas sean los que más se beneficien de los esquemas de 9 meses. La selección adecuada de los pacientes no solo conllevaría una mejora de los resultados del tratamiento, sino que también contribuiría a prevenir la aparición de resistencia a la bedaquilina. A este respecto, el esquema solo debe adoptarse en entornos donde se puedan garantizar las pruebas de sensibilidad a la rifampicina y las fluoroquinolonas.

Se debe informar a los pacientes sobre las ventajas y las posibles desventajas, de modo que puedan tomar una decisión fundamentada sobre el esquema preferido. Es necesario confirmar que el paciente no ha estado expuesto durante más de 1 mes a los fármacos de segunda línea utilizados en el esquema; esto puede considerarse después junto con cualquier resultado adicional de las pruebas de sensibilidad a fármacos disponible. Teniendo en cuenta la evidencia disponible, este esquema puede usarse en pacientes con TB-RR/MDR confirmada (con resistencia confirmada al menos a la rifampicina) en quienes se ha descartado la resistencia a las fluoroquinolonas, en las siguientes situaciones: ausencia de exposición a un tratamiento anterior con fármacos de segunda línea del

esquema durante más de 1 mes (a menos que se confirme la sensibilidad a estos fármacos) o ausencia de enfermedad por TB extensa o de TB extrapulmonar grave.

Pruebas de sensibilidad a fármacos

La realización de pruebas de sensibilidad a la bedaquilina y al linezolid es una consideración importante de la implementación que deberá mejorarse en muchos países, dado el creciente uso de estos fármacos en todos los esquemas de tratamiento contra la TB-RR/MDR y la posible inclusión ulterior de fármacos en los esquemas de tratamiento contra la TB-MDR. La implementación de estas recomendaciones debe ir acompañada de medidas continuas para aumentar el acceso a las pruebas de sensibilidad a todos los fármacos para los cuales hay métodos fiables actualmente, y para desarrollar y poner en marcha pruebas de sensibilidad a los fármacos más recientes. **El acceso a pruebas rápidas de sensibilidad a fármacos recomendadas por la OMS es fundamental, sobre todo para detectar la resistencia a la rifampicina y a las fluoroquinolonas antes de iniciar los esquemas de 9 meses. La realización de pruebas de sensibilidad a fármacos al inicio confirmará si se cumplen los criterios para comenzar el tratamiento; por consiguiente, el establecimiento y fortalecimiento de los servicios de pruebas de sensibilidad a fármacos es una consideración vital para la implementación.** Los métodos de las pruebas de sensibilidad a fármacos para detectar la resistencia a la bedaquilina y al linezolid se han desarrollado en plataformas fenotípicas disponibles y deben aplicarse en todos los contextos donde se utilicen estos medicamentos. Se debe hacer el seguimiento de la resistencia a otros fármacos contra la TB, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS.

Uno de los criterios de exclusión para todos los esquemas acortados en los conjuntos de datos de Sudáfrica fueron las mutaciones tanto en la región del promotor de *inhA* como en la de *katG*, confirmadas mediante una prueba con sondas lineales (LPA). Esto significa que se incluyó a pacientes que presentaban mutaciones únicamente en *inhA* o en *katG*. Mediante una prueba con sondas lineales de primera línea (MTBDRplus) y un cartucho de la prueba Xpert® MTB/XDR se pueden detectar mutaciones en las regiones del promotor de *inhA* o de *katG*. Ambas mutaciones confieren resistencia a la isoniazida; la resistencia es de bajo nivel cuando solo hay mutaciones en *inhA*, pero es de alto nivel cuando hay mutaciones solo en el gen *katG* o cuando se combinan mutaciones en el promotor de *inhA* y en el gen *katG*. Las mutaciones en el promotor de *inhA* también se asocian con resistencia a la etionamida y la protionamida. La presencia de mutaciones tanto en el promotor de *inhA* como en el gen *katG* sugiere que la isoniazida en dosis altas y las tioamidas no son eficaces y que, por lo tanto, no se debe utilizar el esquema de 9 meses. Cuando no haya información sobre los patrones de mutación de un paciente determinado, la decisión se puede basar en datos sobre la frecuencia de aparición simultánea de ambas mutaciones, obtenidos de la vigilancia de la farmacorresistencia (52). Las pruebas fenotípicas de sensibilidad a ciertos fármacos incluidos en el esquema (por ejemplo, el etambutol y la etionamida) no se consideran fiables ni reproducibles; por lo tanto, estas pruebas deben emplearse con precaución para fundamentar el uso de este esquema.²⁵

En la actualidad, la capacidad a nivel mundial para llevar a cabo la prueba de sensibilidad a la bedaquilina es limitada; sin embargo, se debe reforzar la capacidad de los laboratorios en esta área a medida que se empiecen a utilizar más ampliamente los nuevos medicamentos y esquemas. Los laboratorios nacionales y de referencia deberán contar con los reactivos pertinentes disponibles para poder llevar a cabo las pruebas de sensibilidad a fármacos, y se necesitarán datos sobre la distribución de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de todos los linajes de *M. tuberculosis* circulantes a nivel mundial. La red de laboratorios supranacionales de referencia de la OMS para la TB brinda apoyo a los laboratorios nacionales de referencia para la TB en la realización de pruebas de sensibilidad a fármacos, de calidad garantizada. En una consulta técnica de la OMS llevada a cabo en el 2017, se

²⁵ Véase la lista de las mutaciones de alta fiabilidad que confieren resistencia en la guía de la OMS sobre el uso de tecnologías de secuenciación innovadoras, OMS (2018) (53).

establecieron las concentraciones críticas de las fluoroquinolonas, la bedaquilina, el delamanid, la clofazimina y el linezolid para las pruebas de sensibilidad (35).

Selección de las fluoroquinolonas

Al seleccionar las fluoroquinolonas se puede tener en cuenta la evidencia de Sudáfrica disponible en esta revisión: el 83% de los pacientes analizados a partir de este conjunto de datos del 2017 recibieron levofloxacina y el resto recibió moxifloxacina en la dosis convencional (400 mg al día). Se ha demostrado que tanto la levofloxacina como la moxifloxacina tienen una eficacia similar en el tratamiento de la TB-DR. La elección entre una y otra dependió del posible riesgo de cardiotoxicidad acumulativa: se utilizó la moxifloxacina en un esquema acertado con medicamentos inyectables y la levofloxacina en un esquema acertado totalmente oral. A menudo se prefiere la levofloxacina debido al riesgo ligeramente mayor de cardiotoxicidad de la moxifloxacina; sin embargo, la levofloxacina se ha asociado con trastornos musculoesqueléticos en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, sea cual fuere la fluoroquinolona seleccionada, **los PNT deben implementar la farmacovigilancia activa en todos los pacientes que siguen tratamiento contra la TB-DR (39, 54).**

Evaluación de la enfermedad por TB

Para determinar los posibles esquemas de tratamiento, es importante conocer la extensión de la enfermedad por TB, además de los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos y otras consideraciones ya mencionadas. En este documento, la enfermedad por TB extensa se define como la presencia de enfermedad cavitaria bilateral o daño extenso del parénquima en la radiografía de tórax. En los menores de 15 años, la enfermedad avanzada suele definirse por la presencia de cavernas o afección bilateral en la radiografía de tórax. **Esto pone de relieve la importancia de la radiografía de tórax como parte del diagnóstico y del manejo clínico de los pacientes.**

Duración del esquema

El esquema consta de una fase intensiva de 4 meses, que puede ampliarse a 6 meses cuando no se observa conversión bacteriológica al final del cuarto mes de tratamiento, y una fase de continuación de 5 meses; por lo tanto, si se amplían, los esquemas pueden durar 11 meses. En el conjunto de datos examinado, la duración de la administración de la bedaquilina y del linezolid se limitó a 6 y 2 meses, respectivamente.

Enfoque centrado en el paciente

Es necesario esforzarse por proporcionar apoyo al paciente para que pueda cumplir íntegramente el tratamiento.

2.6 Seguimiento y evaluación

Los pacientes que siguen un esquema acertado contra la TB-MDR deben someterse a seguimiento durante el tratamiento mediante una programación de las pruebas clínicas y de laboratorio pertinentes que se han aplicado satisfactoriamente en estudios anteriores de esquemas acertados sobre el terreno y en el entorno programático en Sudáfrica.

El grupo de elaboración de las directrices destacó la necesidad de fortalecer y ampliar el acceso a las pruebas de sensibilidad a fármacos, así como la necesidad de hacer un seguimiento y vigilar la aparición de resistencia a los fármacos, incluida la bedaquilina y todos los fármacos de segunda línea del esquema acertado para los cuales se dispone de pruebas de sensibilidad fiables.

El calendario del seguimiento bacteriológico en Sudáfrica incluía tanto la baciloscopia como el cultivo de esputo, realizados mensualmente. Por lo tanto, se debe hacer el seguimiento de la respuesta al

tratamiento mediante baciloscopia de esputo mensual y cultivo (a ser posible con la misma frecuencia). Esto es similar al calendario de seguimiento bacteriológico recomendado para los esquemas alargados (véase la **sección 3**). De ser factible, también es importante hacer el seguimiento de los pacientes 12 meses después de completar el tratamiento, por la posibilidad de una recaída; el seguimiento incluye el cultivo y la baciloscopia de esputo.

Basándose en las orientaciones de las publicaciones actuales y en la experiencia colectiva, el grupo de expertos aconsejó lo siguiente con respecto al seguimiento y a la evaluación de la seguridad y la eficacia de los esquemas de 9 meses:

- la implementación de ambos esquemas requiere el uso sistemático de pruebas de sensibilidad a fármacos, no solo para seleccionar a los pacientes, sino también para el seguimiento de la aparición de resistencia (se debe considerar la obtención de cepas para la secuenciación);
- aunque los datos evaluados no han revelado señales de riesgo importantes, los sistemas de farmacovigilancia activa deben ser funcionales para llevar a cabo un seguimiento activo riguroso de los efectos adversos y detectar, tratar y notificar oportunamente los efectos adversos, presuntos o confirmados, de los fármacos;
- es necesario que los programas tengan acceso a pruebas fiables de sensibilidad a la bedaquilina y al linezolid cuando no se observe la conversión bacteriológica al final del cuarto mes de tratamiento y tras los dos meses de prolongación: en una situación ideal, se dispondría de las pruebas de sensibilidad a todos los fármacos de segunda línea de estos esquemas; y
- la mayor aplicabilidad de los esquemas de 9 meses pone de relieve la importancia de las formulaciones pediátricas. Los programas y sus asociados deben abordar la disponibilidad constante de formulaciones pediátricas modernas para lograr la implementación sin problemas en este subgrupo de pacientes.

Sección 3. Esquemas alargados contra la TB-RR/MDR

Recomendaciones

N.º	Recomendación
3.1	En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o tuberculosis multirresistente (TB-RR/MDR) que siguen esquemas de tratamiento alargados, se deben incluir los tres fármacos del grupo A y al menos un fármaco del grupo B para asegurarse de que el tratamiento comience con al menos cuatro fármacos contra la TB que probablemente sean eficaces, y que se incluyan al menos tres fármacos durante el resto del tratamiento si se suspende la administración de la bedaquilina. Si solo se utilizan uno o dos fármacos del grupo A, se deben incluir ambos fármacos del grupo B. Si el esquema no puede estar compuesto exclusivamente por fármacos de los grupos A y B, se agregan fármacos del grupo C para completarlo. <i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i>
3.2	La kanamicina y la capreomicina no deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i>
3.3	La levofloxacina o la moxifloxacina deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación firme, grado moderado de certeza en la evidencia)</i>

N.º	Recomendación
3.4	<p>La bedaquilina debe incluirse en esquemas alargados de tratamiento de la TB multirresistente (TB-MDR) en pacientes de 18 años en adelante. (Recomendación firme, grado moderado de certeza en la evidencia)</p> <p>La bedaquilina también puede incluirse en esquemas alargados contra la TB-MDR en pacientes de 6-17 años. (Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</p> <p>En menores de 6 años con TB-RR/MDR, se puede utilizar un esquema de tratamiento totalmente oral que contenga bedaquilina. (Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</p>
3.5	<p>El linezolid debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. (Recomendación firme, grado moderado de certeza en la evidencia)</p>
3.6	<p>La clofazimina y la cicloserina o la terizidona pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. (Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</p>
3.7	<p>El etambutol puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. (Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</p>
3.8	<p>El delamanid puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR de 3 años de edad en adelante que siguen esquemas alargados. (Recomendación condicional, grado moderado de certeza en la evidencia)</p> <p>En menores de 3 años con TB-RR/MDR, se puede utilizar el delamanid como parte de esquemas alargados. (Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</p>
3.9	<p>La pirazinamida puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. (Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</p>
3.10	<p>La combinación de imipenem y cilastatina (imipenem-cilastatina) o el meropenem pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. (Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</p>
3.11	<p>La amikacina puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR de 18 años de edad en adelante que siguen esquemas alargados cuando se haya demostrado la sensibilidad a este fármaco y se puedan garantizar las medidas adecuadas para hacer el seguimiento de las reacciones adversas. Si no se dispone de amikacina, la estreptomina puede sustituirla en las mismas condiciones. (Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</p>
3.12	<p>La etionamida o la protionamida pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados, siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid, o no se disponga de mejores opciones para configurar un esquema. (Recomendación condicional contra el uso, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</p>

N.º	Recomendación
3.13	<p>El ácido paraaminosalicílico puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados, siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid, o no se disponga de mejores opciones para configurar un esquema.</p> <p><i>(Recomendación condicional contra el uso, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p>
3.14	<p>El ácido clavulánico no debe incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación firme contra el uso, grado muy bajo de certeza en la evidencia)²⁶</i></p>
3.15	<p>En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados, se sugiere para la mayoría de los pacientes una duración total del tratamiento de 18-20 meses; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p>
3.16	<p>En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados, se sugiere para la mayoría de los pacientes una duración total del tratamiento de 15-17 meses después de la conversión del cultivo; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p>
3.17	<p>En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados con amikacina o estreptomina, se sugiere para la mayoría de los pacientes una fase intensiva de 6-7 meses; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p>

En el **cuadro 3.1** se presenta la información detallada sobre los grupos de medicamentos recomendados para su uso en esquemas alargados de tratamiento contra la TB-MDR; los grupos se resumen aquí para mayor claridad:

- Grupo A: levofloxacina o moxifloxacina; bedaquilina; y linezolid;
- Grupo B: clofazimina; cicloserina o terizidona; y
- Grupo C: etambutol; delamanid; pirazinamida; imipenem-cilastatina; meropenem; amikacina (o estreptomina); etionamida o protionamida; ácido paraaminosalicílico.

3.2 Justificación y evidencia

En esta sección se presentan las recomendaciones sobre los esquemas de tratamiento contra la TB-RR/MDR de una duración superior a la de los esquemas que se describen en las **secciones 1 y 2**.

Preguntas PICO

Las recomendaciones de esta sección abordan las preguntas PICO que se formularon en el 2018 y el 2019. Estas son las preguntas formuladas en el 2018:

Pregunta PICO 3-2018 (TB-RR/MDR, 2018): *En los pacientes con TB-RR/MDR, ¿qué fármacos tienen más probabilidad de mejorar los resultados cuando forman parte de un esquema alargado que se atiene a las directrices de la OMS?²⁷*

²⁶ La combinación de imipenem y cilastatina y el meropenem se administran con ácido clavulánico, que solo está disponible en formulaciones en combinación con amoxicilina. La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico no se cuenta como un medicamento eficaz adicional contra la TB ni debe usarse sin administrar imipenem cilastatina o meropenem.

²⁷ Dado que son muy pocos los ensayos u otros estudios en los que se han realizado comparaciones directas de los medicamentos contra la TB-MDR con diferentes esquemas posológicos, no se prevé que los resultados de la revisión sistemática influyan en la orientación sobre el ajuste de las dosis.

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

Pregunta PICO 5-2018 (TB-RR/MDR, 2018): En los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados integrados según las directrices de la OMS, ¿los resultados mejoran de forma segura con una fase intensiva de una duración inferior o superior a 8 meses?

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

Pregunta PICO 7-2018 (TB-RR/MDR, 2018): En los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados integrados según las directrices de la OMS, ¿cuál es la duración mínima del tratamiento después de la conversión del cultivo con mayor probabilidad de mejorar los resultados?

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

Pregunta PICO 8-2019 (TB-RR/MDR, 2019): En los pacientes con TB-RR/MDR, ¿un esquema de tratamiento que contenga bedaquilina durante más de 6 meses mejora de forma segura los resultados en comparación con la bedaquilina durante un máximo de 6 meses como parte de esquemas alargados que, por lo demás, se atengan a las directrices de la OMS?

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

En el 2021 se revisaron dos preguntas PICO adicionales como parte del grupo de elaboración de las directrices formado para actualizar las directrices sobre la TB en la población infantil (31):

Pregunta PICO 1-2021 (TB en la población infantil, 2021): En pacientes menores de 6 años con TB-RR/MDR, ¿se debe utilizar un esquema de tratamiento totalmente oral que contenga bedaquilina en lugar de otros esquemas sin bedaquilina que se atengan a las directrices de la OMS?

Pregunta PICO 2-2021 (TB en la población infantil, 2021): En los pacientes menores de 3 años con TB-RR/MDR, ¿se debe utilizar un esquema de tratamiento totalmente oral que contenga delamanid en lugar de otros esquemas sin delamanid que se atengan a las directrices de la OMS?

Desde hace varios años, la OMS ha formulado recomendaciones para el diseño de esquemas alargados contra la TB-MDR, que se han aplicado en muchos países de todo el mundo (1, 8, 11, 12). Las recomendaciones de esta sección abarcan todas las formas de TB-RR/MDR e incluyen el tratamiento de pacientes con cepas resistentes a la rifampicina y sensibles a la isoniacida (es decir, TB-RR), o con resistencia adicional a la isoniacida (es decir, TB-MDR) o con resistencia a otros medicamentos (es decir, TB-pre-XDR o TB-XDR). Todos los pacientes con TB en quienes se diagnostique una infección por cepas con resistencia demostrada a la rifampicina, sean de la población pediátrica o de la adulta, pueden recibir un esquema de tratamiento contra la TB-RR/MDR (12).

La probabilidad de éxito del tratamiento en los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados depende de factores relacionados con el paciente y con la cepa causante de la TB (por ejemplo, la gravedad de la enfermedad, los patrones de farmacoresistencia y las afecciones concomitantes), así como del acceso a la atención de salud (por ejemplo, esquemas con suficientes fármacos eficaces, medicamentos de buena calidad, manejo de los eventos adversos y apoyo

prestado a los pacientes). Se sabe que los esquemas alargados que cuentan con suficientes fármacos eficaces aumentan la probabilidad de curación y reducen el riesgo de muerte en pacientes adultos y pediátricos (55-58). La composición de los esquemas alargados se rige por la selección de los fármacos a los que se considera eficaces y por la necesidad de combinar suficientes medicamentos para maximizar la probabilidad de curación sin que se produzcan recaídas ni aumente la toxicidad. Los esquemas de tratamiento pueden tener una composición estandarizada (fija) o pueden individualizarse según las necesidades del paciente. Los esquemas alargados suelen tener una duración de 18-20 meses o más; en el presente documento se ofrecen recomendaciones sobre la duración de esos esquemas, actualizadas desde la publicación de las directrices de la OMS del 2011 (8). En resumen, en el 2018 se sugirió una duración total del tratamiento de 18-20 meses y una duración del tratamiento de 15-17 meses después de la conversión del cultivo para la mayoría de los pacientes; la duración se modifica según la respuesta del paciente al tratamiento.

Base de evidencia y análisis

Antes del debate del grupo de elaboración de las directrices en el 2018, la OMS hizo una convocatoria pública para la presentación de datos de pacientes individuales con TB-RR/MDR que incluyeran los resultados del tratamiento (59). El metanálisis de los datos de pacientes individuales, tanto adultos como pediátricos, tratados con esquemas alargados contra la TB-RR/MDR permite estudiar correlaciones útiles de los resultados, incluida la composición de los esquemas (55-57). La base de evidencia de la eficacia de muchos de los fármacos utilizados en los esquemas de tratamiento contra la TB-RR/MDR se fundamenta en el metanálisis de los datos de pacientes individuales del 2018. A su vez, ese metanálisis se basa en gran medida en estudios de observación, y en muy pocos de estos estudios se han utilizado diseños comparativos y aleatorizados (18); así pues, el grado general de certeza en la evidencia se califica a menudo de bajo o muy bajo. A continuación, se resumen las fuentes de datos utilizadas por el grupo de elaboración de las directrices para abordar las preguntas PICO de esta sección.

Pregunta PICO 3-2018 (TB-RR/MDR, 2018) (elección de cada fármaco)

En primer lugar, para analizar el éxito del tratamiento, el fracaso del tratamiento, la recaída y la muerte con los distintos fármacos de los esquemas alargados, se empleó el metanálisis del conjunto de datos de pacientes individuales del 2018, que incluía 13 104 registros de 53 estudios realizados en 40 países. El conjunto de datos de pacientes individuales del 2018 contenía conjuntos de datos de los últimos años obtenidos en varios países, incluido un gran conjunto de datos de Sudáfrica, con muchos pacientes tratados con esquemas que contenían bedaquilina. En segundo lugar, para analizar los eventos adversos que motivaron la suspensión permanente de determinados fármacos de esquemas alargados, se utilizó un subconjunto de 5450 registros de 17 estudios del conjunto de datos de pacientes individuales del 2018, complementado con información adicional de otros 10 estudios en los que solo se notificaron eventos adversos con la bedaquilina ($n = 130$), el linezolid ($n = 508$) o fármacos carbapenémicos ($n = 139$).

Aparte de estos datos, el grupo de elaboración de las directrices del 2018 evaluó resultados sin publicar del ensayo 213, de fase III del delamanid (60, 61), así como datos de seguridad y de exposición farmacológica obtenidos en estudios pediátricos de la bedaquilina sin publicar (estudio de fase II TMC207-C211 y estudio de fase I-II P1108 de la red de ensayos clínicos internacionales del sida materno, pediátrico y de adolescentes [IMPAACT]) y del delamanid (estudio de fase I 242-12-245, estudio de fase I 242-12-232, estudio de fase II 242-07-204 y estudio de fase II 242-12-233). Además, el grupo de elaboración de las directrices del 2018 realizó una búsqueda bibliográfica de estudios que publicaron resultados de pacientes tratados con fármacos distintos a los incluidos en las directrices del 2016, como la perclozona, el interferón γ y el sutezolid.

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

Para analizar el éxito del tratamiento, el fracaso del tratamiento, la recaída y la muerte con relación al número óptimo de medicamentos que deben integrar los esquemas alargados, se obtuvieron los datos de un subconjunto de 8957 pacientes de 47 estudios incluidos en el conjunto de datos de pacientes individuales utilizados para la pregunta PICO 2-2018 (TB-RR/MDR, 2018) mencionada anteriormente. De ellos, 3570 pacientes de 16 estudios contaban con información sobre las fechas de inicio y finalización del tratamiento con cada fármaco, con notificación de los resultados de las pruebas de sensibilidad, y 5387 pacientes de 31 estudios contaban con información sobre los medicamentos utilizados tanto en la fase intensiva como en la fase de continuación del tratamiento, así como resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos. Esta pregunta se centraba en el número de fármacos usados en la fase intensiva, por lo que se excluyó a los pacientes que no recibieron un medicamento inyectable o en los que no se definió una fase intensiva inicial ($n = 476$). También se excluyó a los pacientes clasificados como "curados" o con el "tratamiento finalizado", pero que recibieron menos de 18 meses de tratamiento, que era la duración mínima de los esquemas alargados recomendados por la OMS en el pasado ($n = 346$). En los casos en que se disponía de los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos, se consideró que un medicamento era eficaz si los resultados mostraban que había sensibilidad al mismo, y se consideró que no era eficaz si los resultados mostraban que había resistencia. Cuando faltaban los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos, había dos situaciones posibles. En primer lugar, si la prevalencia de la resistencia a ese fármaco era inferior al 10% en el mismo grupo de población (del mismo país o del mismo centro de estudio dentro de un país, o en general en todos los centros si no se disponía de datos locales), entonces el fármaco se clasificaba como eficaz. Esta situación se daba en los siguientes fármacos: cicloserina o terizidona, linezolid, clofazimina, bedaquilina, fármacos carbapenémicos y delamanid. En segundo lugar, si la prevalencia de la resistencia a ese fármaco era igual o superior al 10% en el mismo grupo de población (del mismo país o del mismo centro de estudio dentro de un país, o en general en todos los centros si no se disponía de datos locales), entonces se recurrió a la imputación de los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos para determinar la eficacia en caso de no contar con pruebas de sensibilidad a fármacos. Si el resultado imputado de las pruebas de sensibilidad a fármacos mostraba que había sensibilidad al fármaco, se consideró que este era eficaz; si mostraba que había resistencia, se consideró que el fármaco no era eficaz. Esta situación se dio en los siguientes fármacos: pirazinamida, etambutol, medicamentos inyectables de segunda línea, fluoroquinolonas, ácido paraaminosalicílico, etionamida y protionamida. Al contar el número de fármacos que probablemente eran eficaces (con independencia de cualquier resultado de las pruebas de sensibilidad a fármacos que hubiera estado disponible), no se incluyeron los siguientes fármacos: isoniacida (incluida la isoniacida en dosis altas), rifampicina, rifabutina, tioacetazona, amoxicilina-clavulanato y antibióticos macrólidos.

Se analizaron subconjuntos del metanálisis principal del conjunto de datos de pacientes individuales del 2018, con 13 104 pacientes en total, procedentes de 53 estudios realizados en 40 países, para determinar el riesgo de fracaso del tratamiento y de recaída en comparación con el éxito que se asociaba a diferentes duraciones del tratamiento en estas tres recomendaciones relativas a la duración (véanse los cuadros del método GRADE en el **anexo 3 en la web** y el **anexo 4 en la web**, y el plan de análisis en el **anexo 6 en la web**). Se llevó a cabo el seguimiento de los pacientes para detectar recaídas, pero el número de pacientes en los que se notificó una recaída fue relativamente bajo. A continuación se abordan los tres subconjuntos de datos de pacientes individuales para las preguntas PICO 5, 6 y 7-2018.

Pregunta PICO 5-2018 (TB-RR/MDR, 2018) (diferentes duraciones de la fase intensiva)

Para el análisis principal se utilizó un subconjunto de registros de 3750 pacientes de 42 estudios de observación; de estos pacientes, 2720 recibieron tratamiento con un esquema individualizado contra la TB-MDR y 1030 recibieron tratamiento con esquemas estandarizados contra la TB-MDR. De los 13 104 registros del conjunto principal de datos de pacientes individuales, se excluyeron 9354 registros por los siguientes motivos: se perdió el contacto durante el seguimiento ($n = 2261$); el paciente falleció ($n = 2043$); no se administró un medicamento inyectable ($n = 1094$); no se contó con información sobre la duración de la administración del medicamento inyectable ($n = 2341$); el número de medicamentos probablemente eficaces fue inferior a cinco o inferior a cuatro más la pirazinamida ($n = 1450$); y la duración de la administración del medicamento inyectable fue superior a 20 meses ($n = 165$).

Pregunta PICO 6-2018 (TB-RR/MDR, 2018) (sobre la duración de los esquemas)

La evidencia para fundamentar la pregunta PICO 6-2018 (TB-RR/MDR, 2018) se obtuvo de un subconjunto de 6356 pacientes de 51 estudios de observación para el análisis principal. De estos 6356 pacientes, 5352 recibieron tratamiento con un esquema individualizado contra la TB-MDR y 1004 recibieron tratamiento con un esquema estandarizado contra la TB-MDR. De los 13 104 registros del conjunto de datos principal de pacientes individuales, se excluyeron 6748 registros por los siguientes motivos: se perdió el contacto durante el seguimiento ($n = 2261$); el paciente falleció ($n = 2043$); no se contó con información sobre la duración del tratamiento ($n = 230$); el número de fármacos eficaces fue inferior a cinco o inferior a cuatro más la pirazinamida ($n = 2072$); la duración del tratamiento fue inferior a 6 meses ($n = 52$); y la duración del tratamiento fue igual o superior a 36 meses ($n = 90$).

Pregunta PICO 7-2018 (TB-RR/MDR, 2018) (sobre la duración del tratamiento tras la conversión del cultivo)

El análisis para abordar la pregunta PICO 7-2018 (TB-RR/MDR, 2018) se realizó a partir de un subconjunto de 4175 pacientes de 39 estudios de observación. De los 4175 pacientes, todos salvo 3 siguieron esquemas individualizados. Los motivos de la exclusión de 8929 registros del conjunto de datos principal fueron los siguientes: se perdió el contacto en el seguimiento ($n = 2261$); el paciente falleció ($n = 2043$); no se notificó la duración del tratamiento ($n = 230$); no se consignó información sobre el cultivo ($n = 1945$); el cultivo inicial fue negativo ($n = 754$); el paciente no presentó nunca una conversión del cultivo ($n = 426$); el número de fármacos eficaces fue inferior a cinco o inferior a cuatro más pirazinamida ($n = 1215$); la duración del tratamiento fue inferior a 6 meses ($n = 4$); duración del tratamiento fue igual o superior a 36 meses ($n = 49$) y hubo una conversión del cultivo después del tratamiento ($n = 2$).

Pregunta PICO 1-2019 (TB-RR/MDR, 2019) (uso de la bedaquilina durante más de 6 meses)

Para analizar el éxito y el fracaso del tratamiento, la recaída y la muerte al usar la bedaquilina durante más de 6 meses, los datos se obtuvieron del estudio de observación endTB; el conjunto completo de datos comprende un total de 1094 pacientes de 13 países (62).²⁸ Los datos analizados para responder a esta pregunta fueron de pacientes de la cohorte del estudio de observación endTB que recibieron bedaquilina durante al menos 6 meses, que habían empezado a tomar bedaquilina en el primer mes del episodio de tratamiento y que no recibieron delamanid simultáneamente con bedaquilina durante el tratamiento; en los pacientes en los que el tratamiento tuvo éxito, los datos

²⁸ Estos países son Armenia, Bangladesh, Belarús, Etiopía, Georgia, Indonesia, Kazajstán, Kenya, Lesotho, Myanmar, Pakistán, Perú y República Popular Democrática de Corea.

procedieron de los que recibieron tratamiento por lo menos durante 17,5 meses en total. Cumplieron estos criterios 515 pacientes. El grupo de intervención estuvo integrado por 242 pacientes que recibieron bedaquilina durante más de 203 días²⁹ en total y a los que se comparó con 273 pacientes que recibieron bedaquilina durante un total de 168-203 días. Entre las fuentes de datos adicionales que tuvo en cuenta el grupo de elaboración de las directrices del 2019 se encontraban una cohorte de 112 pacientes de Belarús tratados con bedaquilina (se excluyó a dos de ellos, cuya información sobre el tratamiento era inadecuada) y una cohorte de 123 pacientes de un consultorio administrado por Médicos Sin Fronteras en Uzbekistán que recibieron tratamiento con bedaquilina (se excluyó a uno de ellos porque la información sobre el tratamiento era insuficiente). De esos 232 pacientes que cumplían los requisitos, 65 recibieron bedaquilina durante más de 203 días y 72 recibieron bedaquilina durante 168-203 días. En los análisis principales se presentaron únicamente los datos del estudio de observación endTB.

Pregunta PICO 2-2019 (TB-RR/MDR, 2019) (uso simultáneo de bedaquilina y delamanid)

Para analizar el éxito y el fracaso del tratamiento, la recaída y la muerte al usar simultáneamente la bedaquilina y el delamanid, se obtuvieron los datos de la misma cohorte de pacientes del estudio de observación endTB que para la pregunta PICO 1-2019. Sin embargo, en este conjunto de datos, solo 92 pacientes recibieron ambos medicamentos de manera simultánea durante algún período, y un número todavía menor comenzó a tomar la bedaquilina y el delamanid al mismo tiempo y en el primer mes de tratamiento ($n = 35$). Otros tres pacientes estaban recibiendo bedaquilina y delamanid simultáneamente al final del primer mes de tratamiento, con lo que el número total ascendió a 38. Los 57 pacientes restantes comenzaron a tomar los dos medicamentos con más de 30 días de diferencia y, por lo tanto, no se los incluyó. Otras fuentes de datos fueron una cohorte de 100 pacientes tratados con bedaquilina en Mumbai (India) (en el marco de un proyecto apoyado por Médicos Sin Fronteras), 86 de los cuales recibieron alguna forma de tratamiento concomitante con bedaquilina y delamanid durante el tratamiento; 62 de estos 86 comenzaron a tomar los dos medicamentos con un plazo máximo de 30 días de diferencia entre sí y 46 de estos 62 comenzaron a tomar ambos medicamentos durante el primer mes de su episodio de tratamiento. Por consiguiente, la población total de la intervención estuvo formada por 84 pacientes: 38 de la cohorte del estudio de observación endTB y 46 del conjunto de datos de Mumbai. Los datos disponibles eran escasos, por lo que las fuentes de datos para las poblaciones de comparación se obtuvieron del estudio de observación endTB y de los conjuntos de datos de Belarús, Mumbai y Uzbekistán. El número de pacientes del conjunto de datos de pacientes individuales no fue suficiente para realizar análisis significativos ($n = 4$ pacientes que recibieron bedaquilina y delamanid simultáneamente). El grupo comparativo principal estaba formado por 401 pacientes ($n = 302$ del estudio de observación endTB, $n = 82$ del conjunto de datos de Belarús, $n = 17$ del conjunto de datos de Uzbekistán y $n = 0$ del conjunto de datos de Mumbai). Estos pacientes comenzaron a tomar la bedaquilina en el primer mes de tratamiento y no recibieron la bedaquilina durante más de 6 meses. El grupo comparativo secundario se obtuvo del estudio de observación endTB y estaba integrado por 102 pacientes que recibieron delamanid en el primer mes de tratamiento y que no lo recibieron durante un período prolongado. Ningún paciente de los conjuntos de datos de Belarús, Mumbai o Uzbekistán recibió delamanid durante ese período. La mediana de la duración del uso simultáneo de bedaquilina y delamanid en los 84 pacientes del grupo de intervención fue de 18,5 meses (intervalo intercuartílico: 9 meses, 21 meses).

Entre los datos adicionales presentados figuraban datos de seguridad del ensayo con delamanid y bedaquilina para la tuberculosis resistente (DELIBERATE) (Grupo de Ensayos Clínicos sobre el Sida A5343). El ensayo DELIBERATE es un ensayo sobre farmacocinética y seguridad, aleatorizado, sin enmascaramiento y de tres grupos, que se llevó a cabo en centros de estudio de Perú y Sudáfrica. Para ser incluidos, los pacientes debían tener 18 años o más; tener TB-MDR pulmonar (o monorresistencia a la rifampicina); estar recibiendo tratamiento contra la TB-MDR, pero sin clofazimina, y con sustitución

²⁹ Se eligieron 203 días como valor de corte, ya que el valor mínimo intermodal del uso de la bedaquilina para todos los pacientes del estudio de observación endTB fue de 203 días; el valor de corte no fue de 6 meses exactamente, sino de 203 días.

de la moxifloxacina por levofloxacina; y presentar un intervalo QTcF al inicio inferior a 450 ms. Además del esquema de tratamiento para la TB-MDR con las condiciones ya descritas, los esquemas utilizados en los tres grupos del estudio comprendían: la adición de bedaquilina en dosis de 400 mg una vez al día durante 2 semanas y luego 200 mg tres veces por semana durante 22 semanas; la adición de delamanid en dosis de 100 mg dos veces al día durante 24 semanas; y la adición tanto de bedaquilina como de delamanid. El objetivo principal del ensayo era comparar la media de la variación del QTcF con respecto al inicio (promediado durante las semanas 8 a 24) cuando se administraron simultáneamente la bedaquilina y el delamanid con la media de la variación observada cuando se administró cada fármaco por separado.

Además de los datos examinados en relación con las preguntas PICO 1-2019 y 2 2019, el grupo de elaboración de las directrices del 2019 recibió y examinó los datos de un estudio realizado en Sudáfrica sobre el uso de la bedaquilina durante el embarazo. En dicho estudio de observación de cohortes se contó con información de 108 embarazadas con TB-RR que fueron inscritas en un hospital de referencia para la TB-RR/MDR de Sudáfrica entre enero del 2013 y diciembre del 2017. Como parte de su esquema contra la TB-RR/MDR, 58 mujeres recibieron bedaquilina; se las comparó con 50 mujeres cuyo esquema no contenía bedaquilina. Las mujeres del estudio dieron a luz a 109 recién nacidos vivos: 49 con exposición intrauterina a la bedaquilina y 60 sin exposición intrauterina a la bedaquilina. Para documentar los resultados de los lactantes, se realizaron evaluaciones clínicas 2, 6 y 12 meses después del nacimiento. El objetivo principal del estudio era documentar los resultados del tratamiento, del embarazo y de los lactantes en las mujeres que recibieron durante el embarazo tratamiento contra la TB-RR con fármacos de segunda línea.

Al examinar la evidencia y formular las recomendaciones, el grupo de elaboración de las directrices del 2019 consideró la necesidad de que las directrices sirvieran también para subgrupos clave que no estaban adecuadamente representados en el metanálisis de datos de pacientes individuales del 2018, especialmente los pacientes pediátricos. Cuando no se disponía de datos sobre este grupo poblacional, la evidencia obtenida en la población adulta se extrapoló a la población infantil. Se utilizó la mejor evidencia disponible para formular recomendaciones relativas a un esquema con el que se obtuvieran altas tasas de curación sin recaída, que redujera la probabilidad de muerte y la aparición de farmacoresistencia adicional, minimizando al mismo tiempo los daños. El grupo de elaboración de las directrices del 2019 tenía conocimiento del metanálisis de datos de pacientes pediátricos con TB-MDR (975 casos de TB pulmonar o extrapulmonar diagnosticados clínicamente o confirmados bacteriológicamente) que se utilizó para las recomendaciones del 2016 sobre el tratamiento (56). Se excluyó de ese análisis a la población infantil con TB-XDR (definición anterior al 2021) ($n = 36$), debido a que sus esquemas de tratamiento no se consideraron comparables con los de otros pacientes con TB-MDR y a que su número era demasiado escaso para analizarlos de forma independiente. En el momento en que se recopiló este conjunto de datos, no se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (o no se sabía que existieran); se consideró que la certeza general en las estimaciones del efecto basadas en esta evidencia era muy baja. Sin embargo, en julio del 2019 se pusieron a disposición del grupo de elaboración de las directrices del 2019 los datos preliminares del ensayo DELIBERATE para abordar parcialmente la pregunta PICO 9; se consideró que la certeza general en las estimaciones del efecto para dicho estudio era baja.

Pregunta PICO 1-2021 (TB en la población infantil, 2021) (uso de la bedaquilina en pacientes con TB-RR/MDR menores de 6 años)

Para responder a la pregunta PICO sobre el uso de la bedaquilina en menores de 6 años, el grupo de elaboración de las directrices del 2021 examinó los datos de dos ensayos de fase II (estudio TMC207-C211 y estudio IMPAACT P1108). El ensayo TMC207-C211 es un estudio de fase II, sin enmascaramiento y de un solo grupo, para evaluar la farmacocinética, la seguridad, la tolerabilidad y la actividad antimicobacteriana de la bedaquilina en combinación con un esquema de base de fármacos contra la TB-MDR para el tratamiento de menores de 17 años con TB-MDR pulmonar y determinadas

formas de TB-MDR extrapulmonar confirmadas bacteriológicamente o diagnosticadas clínicamente.³⁰ El ensayo IMPAACT P1108 es un estudio de fase I-II de búsqueda de dosis con disminución escalonada de la dosis modificada según la edad, para evaluar la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad de la bedaquilina en combinación con esquemas individualizados optimizados contra la TB-MDR en la población infantil con y sin infección por el VIH que presenta TB-MDR pulmonar (intratorácica) y determinadas formas de TB-MDR extrapulmonar diagnosticadas o confirmadas clínicamente.³¹

Los datos examinados del estudio TMC207-C211 correspondían a pacientes de 5-18 años y los datos del estudio IMPAACT P1108 incluyeron a menores de 6 años; por lo tanto, el examen de los datos farmacocinéticos y de seguridad se centró principalmente en los datos del estudio IMPAACT P1108. Aunque el tamaño muestral de los datos provisionales disponibles para la revisión era bajo ($n = 12$), el grupo de elaboración de las directrices del 2021 concluyó que en la población infantil de 0-6 años, las señales de toxicidad cardíaca no eran distintas de las notificadas en la población adulta. Los modelos farmacocinéticos poblacionales de ambos estudios sugieren que las exposiciones al fármaco observadas en la población adulta pueden alcanzarse en la mayoría de los menores que reciben bedaquilina, aunque puede ser necesaria alguna modificación de la dosis en función de la edad y el peso en la población infantil.

Además, se analizaron descriptivamente los datos de un conjunto de datos de pacientes individuales pediátricos con TB-RR/MDR (24 231 registros de las seis regiones de la OMS, la mayoría de India y Sudáfrica). La búsqueda se realizó en abril del 2020. Algo menos de 20 000 de estos registros se utilizaron para un análisis emparejado de los resultados del tratamiento en menores que recibían tratamiento contra la TB-DR. Se incluyó en el análisis a 40 menores de 6 años y 68 pacientes de 6-12 años que recibieron bedaquilina. En el análisis emparejado, la bedaquilina se asoció significativamente a una menor duración del tratamiento y una menor ORa de uso de medicamentos inyectables contra la TB. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los resultados satisfactorios del tratamiento entre los menores de 6 años que recibieron un esquema totalmente oral que incluía la bedaquilina y los que no recibieron bedaquilina (89% frente al 97%, $p = 0,9$). La confusión residual (incluida la confusión por indicación) se consideró probable.

En el estudio C211 de Janssen se está utilizando una formulación de bedaquilina apta para la población infantil (comprimido no recubierto ranurado, con 20 mg) para tratar a menores de 5 años; esta formulación se utilizará pronto en un protocolo actualizado del estudio IMPAACT P1108 (hasta la fecha, en este estudio se ha utilizado la formulación de 100 mg en todos los grupos etarios). No se han realizado estudios comparativos con tratamiento activo para examinar la bioequivalencia de las formulaciones de 20 mg y 100 mg de bedaquilina. En pruebas de bioequivalencia indirectas se demostró que ambos comprimidos tienen la misma biodisponibilidad y que pueden utilizarse indistintamente en la misma dosis total. Los resultados de un estudio sobre la trituración de los comprimidos de bedaquilina (63) también mostraron que la biodisponibilidad de los comprimidos de bedaquilina suspendidos en agua era la misma que la de los comprimidos ingeridos enteros.

Pregunta PICO 2-2021 (TB en la población infantil, 2021) (uso del delamanid en pacientes con TB-RR/MDR menores de 3 años)

Para responder a la pregunta PICO sobre el uso de delamanid en menores de 3 años, el grupo de elaboración de las directrices del 2021 revisó los datos de un ensayo de fase I, sin enmascaramiento, de disminución escalonada de la dosis en función de la edad, diseñado para evaluar la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad del delamanid administrado dos veces al día durante 10 días a menores con

³⁰ Pharmacokinetic study to evaluate anti mycobacterial activity of TMC207 in combination with background regimen (BR) of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) medications for treatment of children/adolescents pulmonary MDR-TB (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354014>, consultado el 21 de enero del 2022).

³¹ P1108. A Phase I/II, open label, single arm study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of bedaquiline (BDQ) in combination with optimized individualized multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) therapy in HIV infected and HIV uninfected infants, children and adolescents with MDR-TB disease (<https://www.impaactnetwork.org/studies/p1108>, consultado el 21 de enero del 2022).

TB-RR/MDR que seguían tratamiento con un esquema de base optimizado (protocolo 242-12-232),³² y del correspondiente estudio de prolongación sin enmascaramiento (protocolo 242-12-233).³³ Se revisaron los datos de las cohortes 1 (edad: 12-17 años), 2 (6-11 años), 3 (3-5 años) y 4 (0-2 años) de ambos protocolos. Las exposiciones en el grupo etario de 0-2 años fueron inferiores a las del grupo de 3 años o más, lo que hacía necesario una estrategia de modelización o simulación de la posología. En la población de 0-2 años, no se observaron señales de toxicidad cardíaca distintas de las notificadas en la población adulta. Sin embargo, al considerar estos datos se debe tener en cuenta que la exposición a los fármacos es menor en la población infantil que en la adulta. Según indicaron las simulaciones farmacodinámicas, los cambios clínicamente significativos del intervalo QT (es decir, la prolongación) serían poco probables en los menores de 3 años, incluso si se utilizaban dosis más altas para alcanzar exposiciones al fármaco comparables a las alcanzadas en la población adulta.

Los efectos sobre el SNC (parestesias, temblores, ansiedad, depresión e insomnio) se incluyeron en la información sobre el producto del delamanid, tanto para la población adulta como para la infantil, como posibles problemas de seguridad importantes del fármaco. En marzo del 2021, el patrocinador del estudio publicó una declaración de intenciones para modificar la información sobre el producto e incluir las alucinaciones como reacción adversa. Esta nueva señal de toxicidad ha sido más prevalente en la población infantil que en la adulta: 15 informes en 14 menores de 2-16 años en India, Filipinas, Sudáfrica, Tayikistán y Ucrania. Entre los menores que presentaron esta señal de toxicidad se encontraban algunos con formas de TB extensamente resistente (TB-MDR/XDR) tratados con delamanid en condiciones programáticas (12 notificaciones) y menores inscritos en un ensayo clínico en el que se estudió el delamanid para la prevención de la TB (3 notificaciones). Siete de los 15 informes se referían a menores que también recibían cicloserina (en condiciones programáticas). El grupo de elaboración de las directrices señaló la importancia de los efectos secundarios que afectan al SNC en los menores de corta edad, teniendo en cuenta su desarrollo encefálico dinámico.

Además de los datos de los ensayos, se analizaron descriptivamente los datos de un conjunto de datos de pacientes pediátricos individuales con TB-DR (24 231 registros de las seis regiones de la OMS, la mayoría de India y Sudáfrica). La búsqueda se realizó en abril del 2020. Algo menos de 20 000 de estos registros se utilizaron para un análisis emparejado de los resultados del tratamiento en menores que recibían tratamiento contra la TB-DR. En el conjunto de datos de pacientes pediátricos individuales con TB-DR se incluyó solo a 7 menores de 3 años, 14 de 3-6 años y 69 de 6-12 años tratados con delamanid. Se trató con éxito a los 21 menores de 6 años. El número de pacientes era insuficiente para realizar un análisis emparejado.

3.3 Observaciones

El grupo de elaboración de las directrices del 2018 evaluó la contribución individual a los resultados de los pacientes de los medicamentos utilizados en esquemas alargados contra la TB-MDR, utilizando principalmente las estimaciones del efecto del metanálisis del conjunto de datos de pacientes individuales del 2018 y el ensayo 213 (delamanid) para la pregunta PICO 3-2018 (TB-RR/MDR, 2018) (véanse en el **anexo 3 en la web** los respectivos resúmenes GRADE de la evidencia para cada fármaco, y en el **anexo 4 en la web** el marco para pasar de los datos a las decisiones). Tras una evaluación exhaustiva de los beneficios y daños relativos, se formularon recomendaciones para cada fármaco y se clasificaron en tres grupos (véanse los **cuadros 3.1, 3.2 y 3.3**).

- **Grupo A:** las fluoroquinolonas (levofloxacina y moxifloxacina), la bedaquilina y el linezolid se consideraron muy eficaces, y se hizo una recomendación firme para que se incluyan en todos los esquemas, salvo que estén contraindicados.
- **Grupo B:** la clofazimina y la cicloserina o la terizidona se recomendaron de manera condicional como fármacos de segunda línea.

³² Pharmacokinetic and safety trial to determine the appropriate dose for pediatric patients with multidrug-resistant tuberculosis (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856634>, consultado el 21 de enero del 2022).

³³ A 6 month safety, efficacy, and pharmacokinetic (PK) trial of delamanid in pediatric participants with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859923>, consultado el 21 de enero del 2022).

- **Grupo C:** incluye el resto de fármacos que se pueden utilizar cuando no es posible configurar un esquema con fármacos de los grupos A o B. Los medicamentos del grupo C se clasifican según el balance relativo de beneficios y daños que suelen preverse de cada uno de ellos.

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

- **Kanamicina y capreomicina:** cuando se utilizaron estos fármacos, se asociaron a peores resultados; por lo tanto, ya no se recomienda su uso en esquemas contra la TB-MDR.
- **Gatifloxacina, isoniacida en dosis altas y tioacetazona:** la gatifloxacina y la isoniacida en dosis altas se utilizaron tan solo en unos cuantos pacientes y la tioacetazona no se utilizó en absoluto. Actualmente no se dispone de preparados de gatifloxacina de calidad garantizada, tras su retirada del mercado debido a problemas de disglucemia. Es poco probable que la tioacetazona desempeñe un papel en los esquemas alargados contemporáneos; hoy en día no está disponible en una formulación de calidad garantizada. La isoniacida en dosis altas puede ser útil en los pacientes con TB con sensibilidad confirmada a la isoniacida (véase la **sección 3.4**).
- **Ácido clavulánico:** debe incluirse en los esquemas contra la TB-RR/MDR únicamente como fármaco complementario de los carbapenémicos (imipenem-cilastatina y meropenem). Cuando se use de esta manera, debe administrarse con cada dosis del fármaco carbapenémico, y no hay que contarlos como un medicamento eficaz adicional contra la TB.

No fue posible formular ninguna recomendación sobre la perclozona, el interferón o el sutezolid, debido a la falta de datos definitivos sobre los resultados del tratamiento obtenidos en estudios adecuados en pacientes.

En lo que respecta al uso de la bedaquilina en pacientes menores de 18 años, y considerando que los perfiles de la relación entre exposición y respuesta (eficacia) pueden extrapolarse de los pacientes adultos a los pediátricos, el grupo de elaboración de las directrices llegó a la conclusión de que las dosis evaluadas en la población infantil y adolescente en dos ensayos (ensayo de fase II TMC207-C211 y ensayo de fase I-II IMPAACT P1108; véase el **anexo 5 en la web**) no parecen dar lugar a exposiciones que impliquen un riesgo mayor de fracaso del tratamiento en los pacientes de 6-17 años. El riesgo de toxicidad en la población infantil de 6 años en adelante incluida en los ensayos —en todos los casos sin infección por el VIH y con escasa exposición a otros fármacos que prolongan el intervalo QT— no fue mayor que el de la población adulta. La variabilidad presente en esa muestra de tamaño reducido impidió hacer comentario alguno sobre la relación entre exposición y respuesta (seguridad). El grupo de elaboración de las directrices del 2018 también llegó a la conclusión de que las consideraciones respecto al balance de riesgos y beneficios del uso de la bedaquilina en pacientes de 6-17 años son similares a las de la población adulta, pero hizo hincapié en la necesidad de contar con más datos antes de plantearse reclasificar esta recomendación como recomendación “firme”.

En la revisión del grupo de elaboración de las directrices del 2021 se determinó que el balance entre los efectos deseables y los indeseables probablemente favorecería al uso de la bedaquilina en los menores de 6 años. El grupo de elaboración de las directrices del 2021 destacó que los beneficios pueden variar en función de contextos específicos y de características del grupo poblacional, como el estado nutricional. El grupo de elaboración de las directrices también observó que el costo potencialmente mayor de la bedaquilina en un esquema de tratamiento contra la TB-RR/MDR debería considerarse en el contexto de los beneficios de los esquemas acortados sin medicamentos inyectables (a saber, menos desplazamientos, menos tiempo de permanencia en los consultorios y menos eventos adversos). Además, el grupo consideró que la equidad podría mejorar cuando la bedaquilina esté disponible para la población infantil de corta edad, dado que su uso sería aceptable para la mayoría de las partes interesadas y que uno de los principales aspectos de la viabilidad estaría relacionado con la necesidad de farmacovigilancia (es decir, el acceso al seguimiento del ECG, así como la capacitación del personal para el seguimiento). En cualquier caso, el grupo de expertos consideró que la introducción del uso de la bedaquilina en la población infantil de corta edad era probablemente factible.

Con respecto al uso del delamanid en menores de 6 años, en la revisión del grupo de elaboración de las directrices del 2018 se decidió que, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la población

adulto y los datos farmacológicos y de seguridad revisados, las extrapolaciones relativas a la eficacia y la seguridad deberían restringirse a la población infantil de 3-5 años, pero no a la menor de 3 años (véase el **anexo 5 en la web**). Los perfiles de exposición en la población infantil de 3-5 años fueron semejantes a los de la población adulta y no fueron superiores a los de la población infantil de 6 años en adelante, para quienes los anteriores grupos de elaboración de directrices convocados por la OMS ya habían recomendado el uso del delamanid (10, 64). Sobre la base de los datos de laboratorio y cardíacos proporcionados, no se observaron en la población infantil de 3-5 años señales de toxicidad distintas a las notificadas en la población adulta. No obstante, al grupo de elaboración de las directrices le preocupaba la viabilidad de administrar la dosis correcta a la población de 3-5 años, dado que la formulación especial utilizada en el ensayo (25 mg) no estaría disponible en un futuro previsible, y que solo se dispone del comprimido para la población adulta (50 mg), que no es bioequivalente y presenta dificultades para manipular su contenido sin comprometer su eficacia.

En la revisión del grupo de elaboración de las directrices del 2021 se llegó a la conclusión de que el balance entre los efectos deseables y los indeseables probablemente favorecía al uso del delamanid en la población menor de 3 años. El grupo de elaboración de las directrices del 2021 afirmó, además, que cuando el comprimido dispersable de 25 mg estuviera disponible en el futuro, podrían variar las implicaciones en materia de recursos. Se pensó que los esquemas alargados de tratamiento que contienen delamanid podrían mejorar la equidad y ser aceptables para las partes interesadas. Además, el grupo de elaboración de las directrices del 2021 afirmó que el uso de delamanid en la población infantil de todas las edades probablemente sería factible, en especial porque se preveía que la formulación de delamanid adaptada a los pacientes pediátricos estuviera disponible a finales del 2021 (esta presentación ya está disponible). En esta declaración también se consideró que los comprimidos para la población adulta no pueden dividirse, triturarse ni disolverse para facilitar su administración a la población infantil sin que exista la posibilidad de que se altere su biodisponibilidad.

Como resultado de estas múltiples revisiones, y a medida que se ha ido disponiendo de nuevos datos, el uso de la bedaquilina y del delamanid ya no está restringido por la edad del paciente.

Cuadro 3.1 Agrupación de los fármacos recomendados para su uso en esquemas alargados contra la TB MDR^a

Grupos y pasos	Fármaco	Abreviaciones
Grupo A Incluir los tres fármacos	Levofloxacina o moxifloxacina	Lfx Mfx
	Bedaquilina ^{b,c}	Bdq
	Linezolid ^d	Lzd
Grupo B Agregar uno o ambos fármacos	Clofazimina	Cfz
	Cicloserina o terizidona	Cs Trd

Grupos y pasos	Fármaco	Abreviaciones
Grupo C Agregar para completar el esquema y cuando no se puedan usar fármacos de los grupos A y B	Etambutol	E
	Delamanid ^e	Dlm
	Pirazinamida ^f	Z
	Imipenem-cilastatina o meropenem ^g	lpm-Cln Mpm
	Amikacina (o estreptomicina) ^h	Am (S)
	Etionamida o protionamida ⁱ	Eto Pto
	Ácido paraaminosalicílico ⁱ	PAS

TB-MDR: tuberculosis multirresistente; TB: tuberculosis.

^a El propósito de este cuadro es orientar el diseño de esquemas alargados de tratamiento individualizados contra la TB-MDR (la composición del esquema acortado de tratamiento recomendado contra la TB-MDR está ampliamente estandarizada; véase la **sección 2**). Los fármacos del grupo C se clasifican por orden decreciente de preferencia habitual de uso, sujeto a otras consideraciones. El metanálisis de datos de pacientes individuales del 2018 relativo a esquemas alargados no incluyó a pacientes tratados con tioacetazona e incluyó a un número demasiado bajo de pacientes tratados con gatifloxacina y con isoniacida en dosis altas para que el análisis fuera significativo. No fue posible formular ninguna recomendación sobre la perclozona, el interferón o el sutezolid debido a la falta de datos finales sobre el resultado del tratamiento obtenidos en estudios adecuados (véase el **anexo 5 en la web**).

^b Se suele administrar la bedaquilina en dosis de 400 mg por vía oral una vez al día durante las primeras 2 semanas, seguido por 200 mg por vía oral tres veces por semana durante 22 semanas (duración total de 24 semanas). Como resultado de múltiples revisiones, y a medida que se ha ido disponiendo de nuevos datos, el uso de la bedaquilina y del delamanid ha dejado de estar restringido por la edad del paciente. La evidencia sobre la seguridad y la eficacia del uso de la bedaquilina durante más de 6 meses fue insuficiente para la revisión del 2018. Por consiguiente, el uso de la bedaquilina durante más de 6 meses se adoptó de conformidad con las prácticas óptimas para el uso de medicamentos "en indicaciones no autorizadas" (65). En el 2019, el grupo de elaboración de las directrices contó con nueva evidencia sobre el perfil de seguridad de la bedaquilina utilizada durante más de 6 meses, pero no pudo evaluar el impacto de su uso prolongado en la eficacia, debido a lo limitado de la evidencia y a la posible confusión residual de los datos. Sin embargo, la evidencia confirma que es seguro utilizar la bedaquilina durante más de 6 meses en pacientes sometidos a programas apropiados de vigilancia al inicio y durante el seguimiento. El uso de la bedaquilina durante más de 6 meses sigue siendo una indicación no autorizada y, a este respecto, siguen siendo pertinentes las prácticas óptimas para el uso en tales indicaciones.

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

^d Se demostró que el uso del linezolid durante al menos 6 meses aumenta la eficacia, aunque la toxicidad puede limitar su uso. Según indicó el análisis, el uso de linezolid durante todo el tratamiento optimizaría su efecto (alrededor del 70% de los pacientes tratados con linezolid en los que se disponía de datos lo recibieron durante más de 6 meses, y el 30% durante 18 meses o durante todo el tratamiento). No se pudieron deducir factores predictivos de la suspensión prematura del tratamiento con linezolid a partir del subanálisis de datos de pacientes individuales.

^e La evidencia sobre la seguridad y la eficacia del uso del delamanid durante más de 6 meses fue insuficiente para la revisión. El uso del delamanid más allá de estos límites debería seguir las prácticas óptimas para el uso en "indicaciones no autorizadas" (65). Como resultado de múltiples revisiones, y a medida que se ha ido disponiendo de nuevos datos, el uso del delamanid ha dejado de estar restringido por la edad del paciente.

^f La pirazinamida se cuenta como un fármaco eficaz únicamente cuando los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos confirman la sensibilidad.

^g Todas las dosis de imipenem-cilastatina y de meropenem se administran con ácido clavulánico, que solo está disponible en formulaciones en combinación con amoxicilina. La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico no se cuenta como un medicamento eficaz adicional contra la TB ni debe usarse sin administrar imipenem-cilastatina o meropenem.

^h Solo se considerará el uso de la amikacina o la estreptomina si los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos confirman la sensibilidad y si se puede garantizar el seguimiento de la pérdida de audición mediante audiometrías de gran calidad. Únicamente se planteará el uso de la estreptomina si no se puede utilizar la amikacina (es decir, si no se dispone de ella o en caso de resistencia documentada) o si los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos confirman la sensibilidad (la resistencia a la estreptomina no se puede detectar mediante pruebas moleculares con sondas lineales de segunda línea, y es necesario realizar pruebas fenotípicas de sensibilidad a fármacos). Ya no se recomienda usar la kanamicina ni la capreomicina en los esquemas contra la TB-MDR.

ⁱ Estos fármacos fueron eficaces solo en esquemas sin bedaquilina, linezolid, clofazimina o delamanid y, por lo tanto, se proponen únicamente cuando no haya otras opciones para configurar un esquema.

Cuadro 3.2. Riesgo relativo de fracaso del tratamiento o recaída y de muerte (en comparación con el éxito del tratamiento), metanálisis del conjunto de datos de pacientes individuales del 2018 de esquemas alargados de tratamiento contra la TB-MDR y ensayo 213 sobre el delamanid (población del análisis por intención de tratar)^a

Medicamento	Fracaso del tratamiento o recaída en comparación con el éxito del tratamiento		Muerte en comparación con el éxito del tratamiento		
	Número de pacientes tratados	Razón de probabilidades ajustada (LC del 95%)	Número de pacientes tratados	Razón de probabilidades ajustada (LC del 95%)	
A	Levofloxacina o moxifloxacina	3 143	0,3 (0,1–0,5)	3 551	0,2 (0,1–0,3)
	Bedaquilina	1 391	0,3 (0,2–0,4)	1 480	0,2 (0,2–0,3)
	Linezolid	1 216	0,3 (0,2–0,5)	1 286	0,3 (0,2–0,3)
B	Clofazimina	991	0,3 (0,2–0,5)	1 096	0,4 (0,3–0,6)
	Cicloserina o terizidona	5 483	0,6 (0,4–0,9)	6 160	0,6 (0,5–0,8)
C	Etambutol	1 163	0,4 (0,1–1,0)	1 245	0,5 (0,1–1,7)
	Delamanid	289	1,1 (0,4–2,8) ^b	290	1,2 (0,5–3,0) ^b
	Pirazinamida	1 248	2,7 (0,7–10,9)	1 272	1,2 (0,1–15,7)
	Imipenem-cilastatina o meropenem	206	0,4 (0,2–0,7)	204	0,2 (0,1–0,5)
	Amikacina	635	0,3 (0,1–0,8)	727	0,7 (0,4–1,2)
	Estreptomina	226	0,5 (0,1–2,1)	238	0,1 (0,0–0,4)
	Etionamida o protionamida	2 582	1,6 (0,5–5,5)	2 750	2,0 (0,8–5,3)
	Ácido paraaminosalicílico	1 564	3,1 (1,1–8,9)	1 609	1,0 (0,6–1,6)
Otros fármacos	Kanamicina	2 946	1,9 (1,0–3,4)	3 269	1,1 (0,5–2,1)
	Capreomicina	777	2,0 (1,1–3,5)	826	1,4 (0,7–2,8)
	Amoxicilina-ácido clavulánico	492	1,7 (1,0–3,0)	534	2,2 (1,3–3,6)

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

^a Véanse también el texto, el **cuadro 3.3** y los **anexos 3, 4 y 5 en la web** para obtener más información sobre el modo en que se realizaron las estimaciones y los factores adicionales que tuvo en cuenta el grupo de elaboración de las directrices al reclasificar los fármacos para su uso en esquemas alargados contra la TB-MDR, según se muestra en el **cuadro 3.1**.

^b Los valores son las razones de probabilidades no ajustadas, tal como las definieron los investigadores del ensayo 213 en el mes 24.

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

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

Dado que las interacciones farmacológicas, la cantidad de comprimidos o cápsulas que debe tomar el paciente y la probabilidad de eventos adversos aumentan con el número de medicamentos que integran un esquema, sería deseable prescribir a los pacientes el número mínimo de medicamentos necesarios para obtener niveles comparables de curación sin recaídas. Al decidir sobre el número mínimo de fármacos que se debía recomendar, el grupo de elaboración de las directrices del 2018 consideró también algunos análisis que incluían medicamentos inyectables en los esquemas de tratamiento, si bien era plenamente consciente de que, según se prevé, en el futuro habrá cada vez menos medicamentos inyectables en los esquemas alargados. Además, era importante prever situaciones en las que se suspendiera más de un medicamento en algún momento del tratamiento, ya sea por su indicación de uso —el uso de la bedaquilina y del delamanid para indicaciones autorizadas es de 6 meses— o por cuestiones de tolerabilidad (en particular en el caso del linezolid; **cuadro 3.3**) (66); así pues, durante la mayor parte del ciclo de tratamiento, el esquema contendría dos fármacos clave menos que al inicio. Si bien el uso de la bedaquilina durante más de 6 meses se considera un uso extra en indicación no autorizada, el grupo de elaboración de las directrices del 2019 contó con nueva evidencia sobre el perfil de seguridad del uso de bedaquilina durante más de 6 meses. Esta evidencia confirma que es seguro usar la bedaquilina durante más de 6 meses en pacientes sometidos a programas apropiados de vigilancia al inicio y durante el seguimiento. El uso de la bedaquilina durante más de 6 meses sigue siendo una indicación no autorizada, por lo que siguen siendo pertinentes las prácticas óptimas al utilizarla en tales indicaciones.

El conjunto de datos de pacientes individuales del 2018 incluyó los resultados observados en más de 300 pacientes tratados con linezolid durante al menos 1 mes, la mayoría con una dosis de 600 mg al día, con información sobre la duración de la administración. Alrededor del 30% solo recibieron el linezolid durante 1-6 meses, pero más del 30% lo recibieron durante más de 18 meses, y estos pacientes tuvieron la frecuencia más baja de fracaso del tratamiento, pérdida de contacto durante el seguimiento y muerte. Un gráfico de la duración del tratamiento con linezolid y del fracaso del tratamiento indica que la duración óptima de uso sería de unos 20 meses, lo que corresponde a la duración total habitual de un esquema alargado contra la TB-MDR. Sin embargo, un análisis así no tiene en cuenta el sesgo de supervivencia, según el cual es más probable que los pacientes que completan todo el tratamiento tengan un resultado satisfactorio, dado que las muertes y las pérdidas de contacto durante el seguimiento se producen antes. No se pudo observar un patrón claro del tipo de eventos adversos y de la duración del uso, aunque se notificaron unos cuantos casos de neuropatía óptica asociada al uso del linezolid a largo plazo (67) y se notificó la aparición de toxicidad hemática independientemente de la duración del uso.

Cuadro 3.3. Eventos adversos graves en pacientes que siguen esquemas alargados de tratamiento contra la TB MDR^a

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

TB-MDR: tuberculosis multirresistente; TB: tuberculosis.

^a A partir de un metanálisis “en red basado en grupos” de un subconjunto de pacientes del conjunto de datos de pacientes individuales del 2016 respecto a los cuales se notificaron eventos adversos que motivaron la suspensión permanente de un fármaco contra la TB (27 estudios) o que se clasificaron como de grado 3-5 (3 estudios). Hay ligeras diferencias entre las estimaciones finales citadas en la publicación resultante (66) y los valores calculados en el momento en que se reunió el grupo de elaboración de las directrices y se muestran en este cuadro, ya que en la publicación se utilizó un conjunto de datos ampliado; sin embargo, esas pequeñas diferencias no influyen en las conclusiones extraídas sobre el uso de estos fármacos. No hubo registros suficientes sobre el delamanid, la combinación imipenem-cilastatina y el meropenem para estimar los riesgos. Los fármacos que no están en los grupos A, B o C se destacan en cursiva.

En el 2018, el grupo de elaboración de las directrices recomendó que, cuando sea posible, los esquemas se compongan de los tres medicamentos del grupo A y al menos un medicamento del grupo B, de modo que el tratamiento comience con al menos cuatro medicamentos que probablemente sean eficaces y que al menos tres medicamentos se mantengan durante el resto del tratamiento si se suspende la bedaquilina al cabo de 6 meses. En el 2019, el grupo de elaboración de las directrices contó con nueva evidencia sobre el perfil de seguridad del uso de la bedaquilina durante más de 6 meses. Esta evidencia confirma que es seguro usar la bedaquilina durante más de 6 meses en pacientes sometidos a programas apropiados de vigilancia al inicio y durante el seguimiento. Si solo se pueden utilizar uno o dos fármacos del grupo A, se deben incluir ambos fármacos del grupo B. Si no se puede configurar un esquema exclusivamente con fármacos de los grupos A y B, se agregan fármacos del grupo C para completarlo. **En los pacientes en los que es más probable que se suspendan dos fármacos del grupo A antes de que finalice el tratamiento (por ejemplo, en caso de enfermedades concomitantes preexistentes que exigen suspender antes de lo previsto tanto la bedaquilina como el linezolid debido a riesgos para la salud), puede ser aconsejable**

comenzar con cinco medicamentos eficaces en lugar de cuatro. Se prevé que estas disposiciones se apliquen a la mayoría de los pacientes con TB-RR/MDR, incluidos los que presentan resistencia adicional a las fluoroquinolonas o a otros fármacos.

Pregunta PICO 8-2019 (TB-RR/MDR, 2019) (uso de la bedaquilina durante más de 6 meses)

En lo que respecta a la pregunta PICO 8-2019 (TB-RR/MDR, 2019), el análisis mostró una ORa de 1,5 (IC del 95%: 0,7, 2,7) para el éxito del tratamiento en comparación con el fracaso del tratamiento; 0,8 (IC del 95%: 0,2, 0,4) para el éxito del tratamiento en comparación con la muerte; 1,0 (IC del 95%: 0,5, 1,7) para el éxito del tratamiento en comparación con el fracaso del tratamiento o la muerte; y 0,8 (IC del 95%: 0,5, 1,2) para el éxito del tratamiento en comparación con el conjunto de todos los resultados desfavorables. Los revisores de la evidencia habían previsto utilizar dos métodos analíticos concebidos para minimizar el sesgo, a saber, modelos estructurales marginales, para tener en cuenta factores de confusión que varían con el tiempo, y el emparejamiento exacto y por índice de propensión de las características de los pacientes. Sin embargo, el tamaño muestral comportó limitaciones en cuanto a la forma de aplicar el primer método; además, debido a las limitaciones del conjunto de datos, los especialistas en bioestadística advirtieron que no era posible ajustar los factores de confusión según el plan original de análisis de datos. El grupo de elaboración de las directrices del 2019 observó que la población incluida en los estudios que se evaluaron estaba muy seleccionada, y que era posible la confusión por indicación (es decir, era probable que la bedaquilina se hubiera administrado durante más de 6 meses a las personas en quienes había factores clínicos por los cuales estaba indicado un tratamiento prolongado con bedaquilina). El grupo de elaboración de las directrices del 2019 concluyó que era sumamente probable la confusión residual en los datos, y que la población de pacientes comprendida en el estudio no permitiera extrapolar los resultados al uso corriente en todos los pacientes con TB-RR/MDR. Ello impidió que se formulara una recomendación formal sobre la eficacia o la efectividad del uso de la bedaquilina durante más de 6 meses; no obstante, el grupo de elaboración de las directrices del 2019 llegó a la conclusión de que se podía hacer una declaración sobre su seguridad. Esta información se presenta en la **sección 3.5** y en una nota del **cuadro 3.1**.

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

Los valores del intervalo QTcF en las personas que recibieron bedaquilina aumentaron en promedio 22 ms (de 397 ms a 419 ms) entre la medición obtenida antes o en el momento de la primera dosis de bedaquilina y la del final del primer mes. En los meses posteriores de exposición, todos los valores de la media del QTcF fueron inferiores a los del final del primer mes (intervalo: 404-419 ms). En cerca del 12% de los pacientes, el QTcF aumentó en más de 60 ms con respecto a los valores iniciales. La prolongación del QTcF en más de 500 ms fue poco frecuente, y se registró en el 0,4-1,5% de los pacientes durante cada uno de los primeros 9 meses, pero no a partir de entonces. El mayor

número de casos de QTcF superior a 500 ms se observó en las personas que recibieron bedaquilina y clofazimina; sin embargo, esta fue también la combinación más común de fármacos administrados.

Veintidós personas presentaron eventos adversos cardíacos relacionados con los fármacos; 15 de ellas recibían bedaquilina con clofazimina, pero no moxifloxacina ni delamanid (tasa: 0,3 por cada 100 meses-persona), 5 de ellas recibían bedaquilina con clofazimina y moxifloxacina, pero no delamanid (tasa: 0,3 por cada 100 meses-persona) y 2 recibían bedaquilina y delamanid, independientemente del uso de clofazimina y moxifloxacina (tasa: 0,2 por cada 100 meses-persona). Las personas que recibieron bedaquilina sin clofazimina, moxifloxacina ni delamanid no presentaron eventos adversos.

Con respecto a la **exposición a la bedaquilina durante el embarazo**, los resultados del estudio de cohortes no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados del parto o del embarazo cuando se comparó a los lactantes que habían tenido exposición intrauterina a la bedaquilina con los que no habían estado expuestos ($p = 0,741$ para los resultados del parto y $p = 0,312$ para los resultados del embarazo) (51). Hubo 45 nacidos vivos (92% del total) en el grupo expuesto a la bedaquilina y 54 nacidos vivos (90% del total) en el grupo no expuesto. Además, hubo 4 muertes fetales o neonatales en el grupo expuesto a la bedaquilina (8% del total del grupo expuesto a la bedaquilina, con 3 mortinatos y 1 interrupción del embarazo) y 6 muertes fetales y neonatales en el grupo no expuesto a la bedaquilina (10% del total del grupo no expuesto, a saber, 3 mortinatos y 3 abortos espontáneos) (51). Las observaciones del estudio también indicaron que los resultados del tratamiento fueron más favorables en las embarazadas expuestas a la bedaquilina en comparación con las no expuestas (el 71% en comparación con el 62%, respectivamente, $p = 0,349$) (51). Los resultados del embarazo comprendieron tanto los de nacidos vivos como los de desenlaces desfavorables del embarazo (muertes fetales y neonatales, nacimientos prematuros de menos de 37 semanas y peso bajo al nacer inferior a 2500 g); y los resultados del lactante comprendieron el aumento de peso y los hitos del desarrollo, así como el diagnóstico de TB (51). De todos los resultados del embarazo y del lactante evaluados, solo el peso bajo al nacer se asoció con la exposición intrauterina a la bedaquilina (45% en comparación con el 26%, $p = 0,034$). El peso medio de los neonatos expuestos a la bedaquilina fue de 2690 g, en comparación con 2900 g en los neonatos que no estuvieron expuestos a la bedaquilina. Sin embargo, no fue posible atribuir de manera concluyente este efecto a la bedaquilina, y serán necesarias nuevas investigaciones para explorar esta relación (51). No hubo diferencias significativas en el crecimiento de los lactantes después del nacimiento: en un subanálisis de 86 lactantes sometidos a seguimiento prospectivo (41 con exposición intrauterina a la bedaquilina y 45 no expuestos), el 88% de los lactantes con exposición intrauterina a la bedaquilina presentaron un aumento de peso normal al año de edad, en comparación con el 82% de los lactantes no expuestos ($p = 0,914$) (51).

Pregunta PICO 9-2019 (TB-RR/MDR, 2019) (uso simultáneo de bedaquilina y delamanid)

En lo que respecta a la pregunta PICO 9 (TB-RR/MDR, 2019), los análisis mostraron una ORa de 1,6 (IC del 95%: 0,5, 5,4) para el éxito del tratamiento frente al fracaso del tratamiento; 0,8 (IC del 95%: 0,3, 2,1) para el éxito del tratamiento frente a la muerte; 1,2 (IC del 95%: 0,6, 2,5) para el éxito del tratamiento frente al fracaso del tratamiento o la muerte; y 0,6 (IC del 95%: 0,3, 1,1) para el éxito del tratamiento frente al conjunto de todos los resultados desfavorables. En cuanto a los eventos adversos, en los 92 pacientes que recibieron bedaquilina con delamanid simultáneamente durante el tratamiento en el estudio de observación endTB (exposición total de 1095 meses-persona), se produjeron dos eventos adversos relacionados con la bedaquilina y el delamanid (tasa combinada: 0,46 por 100 meses-persona de exposición). Esta tasa fue comparable a las observadas en las personas que recibieron la bedaquilina sola (0,41 por 100 meses-persona de exposición) o el delamanid solo (0,68 por 100 mese-persona de exposición). En los 92 pacientes que recibieron bedaquilina y delamanid simultáneamente se registraron dos eventos adversos graves relacionados con los fármacos, uno atribuido a cada uno de ellos (tasa combinada: 0,09 por 100 meses-persona de exposición). La tasa de esos eventos fue inferior a las tasas de eventos adversos graves relacionados con los fármacos observadas en

los pacientes que recibieron alguno de los dos fármacos solo (bedaquilina: 0,28; delamanid: 0,39). No se registraron eventos mortales relacionados con los fármacos en los pacientes que recibieron bedaquilina y delamanid simultáneamente.

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

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

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

En los otros datos presentados del ensayo DELIBERATE se destacó que, en los pacientes asignados aleatoriamente a la bedaquilina ($n = 28$), al delamanid ($n = 27$) o ambos fármacos ($n = 27$), la variación en el intervalo QTcF durante el tratamiento con respecto al valor inicial fue de 11,9 ms, 8,6 ms y 20,7 ms, respectivamente.³⁴ De los 27 pacientes que recibieron ambos medicamentos, 10 (37,0%) presentaron un evento adverso de prolongación del intervalo QT de grado 1³⁵ y dos (7,4%) presentaron un evento adverso de prolongación del intervalo QT de grado 2. En el grupo de la bedaquilina, el 32,0% y el 3,6% de los pacientes presentaron eventos adversos de prolongación del intervalo QT de grado 1 y 2; en el grupo del delamanid, estas cifras fueron del 41,0% para los eventos adversos de prolongación del intervalo QT de grado 1 y del 7,4% para los eventos adversos de prolongación del intervalo QT

³⁴ Comunicación personal, K Dooley, Johns Hopkins Medicine, noviembre del 2019: para esta afirmación y el resto de este párrafo.

³⁵ En el ensayo DELIBERATE, un evento adverso de prolongación del intervalo QT de grado 1 se clasificó como un QTcF absoluto en las siguientes situaciones: >480 ms y ≤ 500 ms y una variación del QTcF respecto al inicio de >0 ms a ≤ 30 ms O BIEN un QTcF absoluto ≤ 480 ms y una variación del QTcF respecto al inicio de >30 ms a ≤ 60 ms. Un evento adverso de prolongación del intervalo QT de grado 2 se clasificó como un QTcF absoluto en las siguientes situaciones: >480 ms y ≤ 500 ms y una variación del QTcF respecto al inicio de >30 ms a ≤ 60 ms O BIEN un QTcF absoluto ≤ 480 ms y una variación del QTcF respecto al inicio de >60 ms. Un evento adverso de prolongación del intervalo QT de grado 3 se clasificó como un QTcF absoluto en la siguiente situación: >500 ms O BIEN un QTcF absoluto >480 ms y una variación del QTcF respecto al inicio >60 ms. Un evento adverso de QT de grado 4 fue una consecuencia potencialmente mortal, por ejemplo, torsade de pointes (taquicardia helicoidal) u otra disritmia ventricular grave asociada (comunicación personal, K. Dooley, Johns Hopkins Medicine, noviembre del 2019).

de grado 2. Ningún paciente presentó eventos adversos de prolongación del intervalo QT de grado 3 o 4. Los investigadores del estudio concluyeron que los efectos de prolongación del intervalo QTcF por el uso simultáneo de delamanid y bedaquilina no eran mayores que sus efectos aditivos. El grupo de elaboración de las directrices señaló que los eventos adversos de prolongación del intervalo QT registrados en el ensayo DELIBERATE eran marcadores indirectos de la muerte súbita de origen cardíaco. También observó que la levofloxacina fue la fluoroquinolona preferida en los esquemas administrados a los pacientes en el ensayo DELIBERATE y que se vigiló estrechamente el potasio sérico.

Pregunta PICO 1-2021 (TB en la población infantil, 2021) (uso de la bedaquilina en pacientes con TB-RR/MDR menores de 6 años) y pregunta PICO 2-2021 (TB en la población infantil, 2021) (uso del delamanid en pacientes con TB-RR/MDR menores de 3 años)

En lo que respecta a la pregunta PICO 1-2021 (TB en la población infantil, 2021) y la pregunta PICO 2-2021 (TB en la población infantil, 2021), los detalles de la revisión de la evidencia y las deliberaciones del grupo de elaboración de las directrices pueden consultarse en el módulo 5. Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente.

3.4 Consideraciones relativas a subgrupos poblacionales

TB-RR/MDR sola o con resistencia adicional

Se usa un esquema alargado cuando no se puede utilizar un esquema acortado; la probabilidad de que sea eficaz es mayor si su composición se basa en información fiable sobre la sensibilidad a los fármacos. El diseño de los esquemas alargados para pacientes con TB-RR/MDR que tienen una resistencia adicional sigue una lógica similar a la utilizada para otros pacientes con TB-RR/MDR. Antes de iniciar el tratamiento de la TB-MDR, todos los pacientes con TB-RR/MDR deben someterse a pruebas para detectar la resistencia a las fluoroquinolonas. Si se plantea emplear la amikacina en el esquema, entonces se deben realizar pruebas rápidas de sensibilidad a los medicamentos inyectables de segunda línea. Otras pruebas que pueden ser útiles para fundamentar la elección y la composición del esquema son las que permiten determinar la resistencia a fármacos como la bedaquilina, el delamanid, el linezolid y la pirazinamida, así como los patrones de mutaciones asociadas frecuentemente con la resistencia a la isoniácida y a la etionamida o la protionamida. En muchos entornos, las pruebas de sensibilidad a fármacos para otros medicamentos que se usan frecuentemente en el tratamiento de la TB-MDR no suelen ser lo bastante fiables para guiar la composición de los esquemas. Por ello, pueden ser necesarios otros elementos para determinar la probabilidad de eficacia (véase la **sección 3.5**). Los PNT deben contar con la capacidad necesaria para llevar a cabo las pruebas de sensibilidad a fármacos, o para reforzarla rápidamente, y se debe hacer todo lo posible para garantizar el acceso a las pruebas moleculares rápidas aprobadas. Hasta que se disponga de la capacidad para realizar pruebas de sensibilidad a fármacos de segunda línea —para la bedaquilina, el linezolid y la clofazimina—, es posible que las decisiones respecto al tratamiento deban basarse en la probabilidad de resistencia a los medicamentos, tomando como base los antecedentes clínicos de cada paciente y los datos de vigilancia del país o de la región.

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

TB resistente a la rifampicina

Un paciente (pediátrico o adulto) que no presente resistencia a la isoniacida debe recibir tratamiento con un esquema recomendado contra la TB-MDR, ya sea un esquema alargado contra la TB-MDR al que se agregue isoniacida, o bien un esquema acortado contra la TB-MDR en los pacientes que cumplan los requisitos (véanse también las **secciones 1 y 2**). Aunque la isoniacida en dosis altas no está incluida en los grupos A-C, dado que es raro utilizarla en los esquemas alargados contemporáneos para la población adulta con TB-RR/MDR, todavía puede emplearse en pacientes con sensibilidad confirmada o en presencia de mutaciones que no suelen conferir una resistencia completa a la isoniacida (68). En una revisión de la evidencia para las directrices de la OMS del 2016, se señaló que la isoniacida en dosis altas era un componente importante de los esquemas pediátricos; en base a ello, se extrapoló su uso en la población adulta (56). En el presente análisis, la isoniacida en dosis altas se asoció al éxito del tratamiento en la población infantil con TB-MDR confirmada (ORa: 5,9; límites de confianza [LC] del 95%: 1,7, 20,5; $p = 0,007$).

Pacientes pediátricos

El conjunto de datos de pacientes individuales del 2018 sobre esquemas alargados estaba constituido principalmente por datos de la población adulta: solo 181 de los 13 104 casos (1,4%) eran menores de 15 años. No obstante, las recomendaciones de la OMS sobre los esquemas alargados para la TB-MDR se aplican tanto a la población infantil como a la adulta. La mayoría de los medicamentos que se usan en los esquemas alargados han formado parte de esquemas contra la TB-MDR durante muchos años, en combinaciones similares, tanto para la población adulta como para la infantil. El grupo de elaboración de las directrices del 2021 recomendó el uso de bedaquilina y delamanid en pacientes pediátricos de todas las edades (31). Se prevé que sea difícil reproducir la exposición al delamanid lograda con el comprimido especial de 25 mg que se probó en el ensayo en pacientes pediátricos de 3-5 años, dado que esta formulación no es bioequivalente al comprimido de 50 mg de delamanid para la población adulta, el único preparado disponible en ese momento (12). También preocupa que el comprimido para la población adulta pueda dañarse al intentar partirlo, y que su contenido sea excesivamente amargo y desagradable. Además, la biodisponibilidad puede alterarse si se parte, tritura o disuelve el comprimido de 50 mg. El delamanid es sensible a la oxidación y al calor, por lo que conservar fragmentos de los comprimidos para usarlos en un momento posterior a la primera toma probablemente hará que se administre una cantidad del principio activo inferior a la prevista, junto con subproductos inespecíficos de la oxidación.

Evitar un esquema que contenga medicamentos inyectables resulta especialmente deseable en los pacientes pediátricos, sobre todo en menores de muy corta edad y con enfermedad por TB leve (determinada por la ausencia de desnutrición o de formas graves de TB extrapulmonar, cavernas en la radiografía de tórax o infección por el VIH). La pérdida de audición puede tener un efecto permanente en la adquisición del lenguaje y en la capacidad de aprender en la escuela; por lo tanto, si se recurre a la amikacina o a la estreptomina en los pacientes pediátricos, es indispensable realizar audiometrías periódicas.

Las recomendaciones sobre la duración del tratamiento también se aplican a los pacientes pediátricos. Dado que en muchos pacientes de este grupo etario el diagnóstico puede ser solo clínico, o que pueden tener una enfermedad por TB extrapulmonar, se prevé que la duración del tratamiento se oriente en gran medida por la recomendación 3.15, según la respuesta al tratamiento. Se puede considerar la posibilidad de acortar la duración total del tratamiento a menos de 18 meses en los pacientes pediátricos sin enfermedad por TB extensa (véase la sección **Definiciones**).

TB extrapulmonar y meningitis por TB

Las recomendaciones de la OMS sobre los esquemas alargados de tratamiento contra la TB-MDR se aplican también a pacientes con enfermedad por TB extrapulmonar. Puede ser necesario realizar

ajustes, según la localización concreta de la enfermedad. La mejor forma de orientar el tratamiento de la meningitis por TB-RR/MDR son las pruebas de sensibilidad a fármacos de la cepa infectante y el conocimiento de las propiedades de los fármacos contra la TB que atraviesan la barrera hematoencefálica. La levofloxacina y la moxifloxacina penetran bien en el SNC (69), al igual que la etionamida o la protionamida, la cicloserina o la terizidona, el linezolid y la combinación imipenem-cilastatina (70, 71). Las convulsiones pueden ser más frecuentes en los menores con meningitis tratados con imipenem-cilastatina; por ello se prefiere el meropenem para los casos de meningitis y en los pacientes pediátricos. La isoniacida en dosis altas y la pirazinamida también pueden alcanzar concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo y pueden ser útiles si las cepas son sensibles. El ácido paraaminosalicílico y el etambutol no penetran bien en el SNC y no deben contarse como fármacos eficaces para la meningitis por TB-RR/MDR. La amikacina y la estreptomina solo penetran en el SNC cuando hay inflamación meníngea. Hay pocos datos sobre la penetración en el SNC de la clofazimina, la bedaquilina o el delamanid (72-74). Además, es posible que las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo no reflejen las concentraciones presentes en las meninges o el encéfalo.

Embarazo

La amikacina, la estreptomina, la protionamida y la etionamida suelen estar contraindicadas durante el embarazo. Debido a los posibles efectos teratógenos de estos fármacos, incluidos los inyectables, la recomendación 3.17 tiene escasa pertinencia en este subgrupo. Tras los cambios realizados en la actualización de las directrices del 2018, se prevé que estos fármacos se utilicen con menos frecuencia en los esquemas alargados. Se sabe poco sobre la seguridad de la bedaquilina y del delamanid durante el embarazo y la lactancia. Sin embargo, el grupo de elaboración de las directrices del 2019 recibió evidencia nueva derivada de un estudio de observación realizado en Sudáfrica, que contaba con información sobre 58 mujeres que recibieron bedaquilina durante el embarazo (51). Los resultados de dicho estudio indicaron que la exposición fetal a la bedaquilina se asociaba al peso bajo al nacer³⁶ (el 45% de los neonatos con exposición intrauterina a la bedaquilina tuvieron peso bajo al nacer, en comparación con el 26% de los no expuestos, $p = 0,034$) (51). Sin embargo, no hubo otras diferencias significativas en los resultados de los lactantes, los resultados del embarazo ni los resultados del tratamiento materno, incluido el aumento de peso de los lactantes hasta el año de edad (51). En tales casos, se recomienda individualizar un esquema alargado para que incluya fármacos con un perfil de seguridad mejor definido. Se deben documentar los resultados del tratamiento y del embarazo, incluidos los datos de la vigilancia posterior al nacimiento para detectar posibles anomalías congénitas, a fin de ayudar a fundamentar las recomendaciones futuras sobre el tratamiento de la TB-MDR durante el embarazo.

Infección por el VIH

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

³⁶ El bajo peso al nacer se definió como un peso inferior a 2500 g.

Pacientes con enfermedad por TB pulmonar extensa

La duración del tratamiento después de la conversión del cultivo puede modificarse según la respuesta del paciente³⁷ (por ejemplo, conversión de los cultivos antes de 2 meses de tratamiento) y otros factores de riesgo de fracaso del tratamiento o de recaída. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes con enfermedad por TB extensa.

Pacientes que siguen esquemas sin amikacina ni estreptomicina

La recomendación 3.17 no se aplica en los pacientes que siguen esquemas que no contienen medicamentos inyectables en la fase intensiva, y la duración del tratamiento viene determinada por las recomendaciones sobre la duración total y la duración después de la conversión del cultivo (es decir, las recomendaciones 3.15 y 3.16). Se prevé que, en el futuro, esta situación se aplique a una proporción cada vez mayor de pacientes tratados con esquemas totalmente orales. Si la bedaquilina u otros fármacos (por ejemplo, el linezolid o el delamanid) se administran solo durante la parte inicial de un esquema, este período no equivale a una "fase intensiva" a menos que se utilice simultáneamente un medicamento inyectable, como se desprende del metanálisis que sirvió de base para la recomendación 3.17.

3.5 Consideraciones relativas a la implementación

Las nuevas recomendaciones suponen un cambio importante con respecto a las estrategias anteriores para el tratamiento de la TB-RR/MDR. La aplicación del tratamiento contra la TB-RR/MDR a gran escala es factible en condiciones programáticas, como ha demostrado la expansión del uso de esquemas estandarizados e individualizados de tratamiento contra la TB-MDR en países de ingresos bajos, medianos y altos de todo el mundo, en particular en el último decenio (1). La revisión del 2018 de las directrices trajo consigo cambios importantes en la agrupación de los fármacos, la composición de los esquemas alargados contra la TB-MDR y la duración del uso de los fármacos, pero se prevé que la aplicación de tales cambios sea viable. La rapidez con que se apliquen las nuevas recomendaciones a los programas (o como parte de ellos) puede depender de diversos factores, pero estos no deben obstaculizar el acceso cada vez mayor de los pacientes que lo requieran a un tratamiento que salva la vida.

Todos los fármacos cuyo uso se recomienda están disponibles a través del Servicio Farmacéutico Mundial (GDF), y la mayoría también pueden conseguirse de otras fuentes en formulaciones genéricas asequibles y de calidad garantizada. La bedaquilina estuvo disponible mediante un programa de donación hasta marzo del 2019; ahora está disponible a través del Servicio Farmacéutico Mundial y se ha negociado con el fabricante una reducción del precio para los entornos de recursos bajos. La evidencia examinada durante la reunión del grupo de elaboración de las directrices celebrada en noviembre del 2019 no permitió que el grupo emitiera ningún juicio sobre la eficacia o la efectividad de la bedaquilina cuando se utiliza durante más de 6 meses; sin embargo, sí permitió que el grupo determinara que el perfil de seguridad del uso de la bedaquilina durante más de 6 meses es cada vez más claro. El grupo llegó a la conclusión de que la bedaquilina puede utilizarse con seguridad en los pacientes durante más de 6 meses, si así lo deciden el programa o el médico responsable y si se cuenta con una programación apropiada de pruebas al inicio y durante el seguimiento. Además, el médico responsable debe tener presente el uso de otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT en cualquier esquema contra la TB-RR/MDR y la semivida comparativamente larga de la bedaquilina, lo que significa que este fármaco permanecerá en los tejidos humanos mucho después

³⁷ Por "respuesta bacteriológica" se entiende la conversión bacteriológica sin reversión; por "conversión bacteriológica" se entiende la situación de un paciente con TB confirmada bacteriológicamente en la que al menos dos cultivos (para la TB-DR y la TB farmacosensible) o baciloscopias (solo para la TB farmacosensible) consecutivos, realizados en distintas ocasiones con 7 días de diferencia como mínimo, son negativos; el término "reversión bacteriológica" describe una situación en la que al menos dos cultivos (para la TB-DR y la TB farmacosensible) o baciloscopias (solo en el caso de la TB farmacosensible) consecutivos, realizados en distintas ocasiones con 7 días de diferencia como mínimo, son positivos tras la conversión bacteriológica o en pacientes sin confirmación bacteriológica de la TB (75).

de finalizar su administración. La semivida de la bedaquilina es de unos 6 meses, y la del metabolito N-monodesmetilo (M2) es de unos 5,5 meses (76).³⁸

Uso simultáneo de la bedaquilina y del delamanid

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

En la lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS para el 2021 (77) se encuentran todos los fármacos necesarios para los esquemas alargados.

Pruebas de sensibilidad a fármacos

En estas directrices se hace hincapié en las recomendaciones anteriores, en el sentido de que se deben realizar pruebas de sensibilidad a los fármacos que se prevé incluir en el esquema para la cepa causante de la TB-RR/MDR, de modo que se logre la máxima efectividad. El acceso a pruebas de diagnóstico rápido ayudaría a los médicos a decidir si el paciente cumple los requisitos para seguir un esquema específico contra la TB-RR/MDR y sobre los fármacos que deben incluirse en un esquema alargado de tratamiento contra la TB-MDR. Las recomendaciones sobre el diseño de los esquemas deben ir acompañadas de medidas continuas para aumentar el acceso a las pruebas de sensibilidad a los fármacos para los cuales hay métodos fiables, y del desarrollo y la puesta en marcha de pruebas de sensibilidad a los fármacos más recientes. Sin embargo, el tratamiento que puede salvar la vida del paciente no debe retrasarse hasta que se disponga de todos los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos, y puede ser necesario iniciar el tratamiento empírico con un esquema que probablemente sea eficaz y luego ajustarlo en función de los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos, una vez que se disponga de ellos.

Una observación importante en el metanálisis del conjunto de datos de pacientes individuales del 2018 referente a los esquemas alargados es que, cuando el resultado de una prueba de sensibilidad a fármacos indica resistencia a un fármaco, es mejor sustituirlo. Esto se aplica también a los fármacos respecto a los cuales se sabe que las pruebas de sensibilidad a fármacos o el método de determinación de la sensibilidad utilizado no son fiables para la toma de decisiones clínicas. Aunque las pruebas de sensibilidad a fármacos son importantes para orientar un tratamiento eficaz, los resultados de dichas pruebas son inciertos en lo que respecta a varios componentes del esquema (por ejemplo, cicloserina, estreptomina y etambutol). En el entorno programático, la “probabilidad de eficacia” se suele evaluar sobre la base de uno o varios de los siguientes elementos: sensibilidad confirmada en el paciente en cuestión; sensibilidad confirmada en el presunto caso original; ninguna resistencia conocida a otro fármaco que tenga resistencia cruzada con el medicamento; uso poco frecuente del medicamento en una zona (posiblemente respaldado por los bajos niveles de resistencia obtenidos a partir de las actividades de vigilancia); y que el medicamento no se haya usado antes en un esquema que haya fracasado en ese mismo paciente. Cuando hay incertidumbre sobre la eficacia de un fármaco determinado, todavía es posible incluirlo en el esquema, pero sin considerarlo parte

³⁸ Esta es la semivida terminal de la bedaquilina y del metabolito M2; esta fase de eliminación terminal más larga probablemente refleja la liberación lenta de la bedaquilina y del M2 de los tejidos periféricos (76).

del número previsto de fármacos necesarios; se aconseja utilizar el juicio clínico para decidir si el beneficio de su inclusión es superior a toda posible toxicidad agregada, al aumento del número de comprimidos o cápsulas que debe tomar el paciente u otros inconvenientes. Al diseñar el esquema se deben tener en cuenta los beneficios y daños relativos para el paciente en cuestión, incluidas las interacciones farmacológicas.

Esquemas posológicos y duración

En la actualización de las directrices realizada en el 2018 se examinaron los esquemas posológicos en función del peso del paciente para los fármacos utilizados en esquemas contra la TB-MDR tanto para pacientes pediátricos como para la población adulta (véase el Manual operativo sobre la tuberculosis [3]). Para la actualización de los esquemas posológicos contribuyeron positivamente tanto la experiencia de los miembros del grupo de elaboración de las directrices como un proceso de consulta muy amplio con otros especialistas en diferentes campos. Se basó en los conocimientos más recientes disponibles sobre el uso óptimo de los medicamentos en cuestión (78). Se recomienda la adhesión a los esquemas en la medida de lo posible. Debe evitarse la manipulación de los comprimidos (por ejemplo, partirlos, triturarlos o disolverlos en agua) fuera de sus indicaciones, ya que esto puede interferir en la biodisponibilidad de los fármacos.³⁹

Para incrementar la probabilidad de éxito del tratamiento, es importante evitar las interrupciones de este. Una medida que puede contribuir a aumentar la retención de los pacientes es el apoyo a la adhesión al tratamiento, ya sea facilitando las visitas de los pacientes a los centros de atención de salud o las visitas domiciliarias del personal de atención de salud, o usando tecnologías digitales para la comunicación diaria (37).

3.6 Seguimiento y evaluación

En los pacientes que siguen esquemas alargados contra la TB-MDR, se debe hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento y de la seguridad, usando una programación razonable de realización de las pruebas clínicas y de laboratorio pertinentes (10, 39). Es necesario aplicar el marco de la OMS de farmacovigilancia activa de los fármacos contra la TB a los pacientes que siguen cualquier tipo de esquema contra la TB-RR/MDR, a fin de garantizar la adopción de medidas apropiadas, así como un nivel aceptable de seguimiento de los eventos adversos y la respuesta rápida a tales eventos, junto con el seguimiento de los resultados del tratamiento. Puede estar indicado el seguimiento electrocardiográfico, ya que en el futuro puede haber más esquemas con dos o tres fármacos que prolonguen el intervalo QT. Cuando se incluyan ciertos fármacos en los esquemas, también deben estar siempre disponibles la audiometría y determinadas pruebas bioquímicas. El tratamiento durante el embarazo, con vigilancia posterior al nacimiento para detectar anomalías congénitas, ayudará a fundamentar futuras recomendaciones para el tratamiento de la TB-RR/MDR durante el embarazo.

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

Se debe hacer el seguimiento de los pacientes que utilizan esquemas alargados contra la TB-MDR, a fin de vigilar la respuesta al tratamiento y su posible toxicidad, usando una programación razonable de realización de las pruebas clínicas y de laboratorio pertinentes (10, 39). El seguimiento de la respuesta al tratamiento y la toxicidad se lleva a cabo mediante la realización periódica de la anamnesis

³⁹ Esto es especialmente problemático con los comprimidos de delamanid, cuyo contenido tiene un sabor muy desagradable (véanse los resúmenes de datos sin publicar para la actualización de las directrices del 2018 en el **anexo 5 en la web**).

clínica, la exploración física y la radiografía de tórax; con pruebas especiales, como la audiometría, la determinación de la agudeza visual y el electrocardiograma; y con seguimiento de laboratorio. El uso de la baciloscopia o del cultivo para determinar la conversión bacteriológica es un medio importante para evaluar la respuesta; se espera que en la mayoría de los pacientes el esputo pase a ser bacteriológicamente negativo en los primeros meses del tratamiento. La persistencia de la positividad del cultivo más allá de ese plazo, o cerca del final previsto de la fase intensiva cuando se utilizan medicamentos inyectables, debe llevar a una revisión del esquema y a la realización de pruebas de sensibilidad a fármacos. Los PNT también deben aspirar al registro completo de los pacientes con TB-RR/MDR, mediante el seguimiento y la supervisión de los resultados del tratamiento como parte de la vigilancia nacional. Es esencial el examen periódico de los datos de las cohortes de pacientes con TB-RR/MDR.

En los últimos años se han estandarizado los marcos para la vigilancia del estado bacteriológico, la farmacoresistencia y la asignación de resultados (79). Sin embargo, en la mayoría de los PNT es necesario reforzar el seguimiento sistemático de los eventos adversos durante el tratamiento y tras su finalización, dada la relativa novedad de la farmacovigilancia activa en los PNT (39, 54). La justificación de la farmacovigilancia activa de los medicamentos contra la TB se apoya en gran medida en el uso cada vez mayor, a escala mundial, de combinaciones de medicamentos nuevos y reposicionados en los esquemas de tratamiento contra la TB-RR/MDR. La toxicidad de ciertos fármacos puede aumentar con la duración de su administración (como el daño de nervios que se observa con el linezolid) y puede limitar su uso continuado en los pacientes y, a veces, motivar la suspensión completa del tratamiento. Se recomienda encarecidamente la recopilación prospectiva de datos exactos sobre las variables clave a nivel de casos, empleando para ello un registro electrónico, en interés de cada paciente y para fundamentar las modificaciones de las políticas a nivel local y mundial (80).

Sección 4. Esquema contra la TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (TB-Hr)

4.1 Recomendaciones

N.º	Recomendación
4.1	En pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada, se recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina durante 6 meses. <i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i>
4.2	En pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada, no se recomienda agregar estreptomina ni otros fármacos inyectables al esquema de tratamiento. <i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i>

4.2 Justificación y evidencia

Las recomendaciones de esta sección abordan la pregunta PICO siguiente:

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

El tratamiento con rifampicina, etambutol y pirazinamida —con o sin isoniacida— se ha utilizado para tratar a los pacientes con TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (TB-Hr) (81-83). La evidencia que se ha examinado para elaborar esta directriz comparaba esquemas de tratamiento con isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida ([H]REZ)⁴⁰ de diferentes duraciones (por ejemplo, esquemas de 6 meses en comparación con esquemas de mayor duración). Además, la revisión de la evidencia se centró en determinar si los resultados del tratamiento de los pacientes con TB-Hr que recibían esquemas de tratamiento de (H)REZ de duración variable podían mejorarse al agregar una fluoroquinolona o la estreptomina.

La evidencia utilizada para determinar la composición y la duración de los esquemas se basaba principalmente en un análisis de datos de pacientes individuales que abarcaba 33 bases de datos con una población analizable de 5418 pacientes con TB-Hr. Todos los datos utilizados para elaborar estas recomendaciones procedían de estudios de observación realizados en diversos entornos (33% en Europa, 31% en la Región de las Américas, 26% en Asia y 6% en África) (84).⁴¹ En el conjunto de datos de pacientes individuales analizado, los esquemas de tratamiento de los pacientes contenían rifampicina, etambutol, pirazinamida, estreptomina, isoniacida y fluoroquinolonas; por lo tanto, solo se pudieron hacer recomendaciones relativas a los esquemas que contienen estos fármacos contra la TB. Basándose en una evaluación de la certeza en la evidencia, realizada según criterios predefinidos, el grado de certeza en la evidencia se calificó como muy bajo.

Duración del tratamiento con (H)REZ

El análisis en el que se compararon los esquemas de tratamiento con (H)REZ durante 6 meses (6[H] REZ) y más de 6 meses (>6[H]REZ) demostró que un esquema de (H)REZ de solo 6 meses de duración tenía mayor probabilidad de éxito del tratamiento que un esquema de más de 6 meses. En análisis posteriores, se determinó que no había diferencias estadísticamente significativas en los resultados del tratamiento entre los pacientes que siguieron esquemas de REZ durante 6 meses (6REZ) y los que siguieron esquemas de REZ durante más de 6 meses (>6REZ). No se incluyeron datos sobre la administración intermitente de los esquemas de 6(H)REZ y >6(H)REZ, por lo que no se pudieron extraer conclusiones respecto al uso de esquemas intermitentes en comparación con los esquemas de administración diaria. Se evaluó el efecto de la duración del uso de la pirazinamida en el esquema de (H)REZ para investigar si el uso de este fármaco podía reducirse hasta alcanzar la duración más corta posible. La reducción del tratamiento con pirazinamida a menos de 3 meses se asoció a peores resultados del tratamiento, incluso cuando se agregó la estreptomina (ORa: 0,4; LC del 95%: 0,2, 0,7). En 118 pacientes que seguían esquemas que contenían una fluoroquinolona y que recibieron pirazinamida durante menos de 4 meses, las posibilidades de éxito del tratamiento fueron mayores que en los pacientes que siguieron el esquema de 6(H)REZ, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Duración del uso de la levofloxacina

En una submuestra de 241 pacientes que seguían un esquema de (H)REZ más una fluoroquinolona, la mediana de la duración del uso de la fluoroquinolona fue de 6,1 meses (intervalo intercuartílico: 3,5, 8,4), y para el esquema de REZ fue de 9 meses (intervalo intercuartílico: 7, 11). Así pues, en los estudios de observación que sirvieron de base para el conjunto de datos de pacientes individuales, parece que la duración del tratamiento se basó en la finalización de 6 meses de tratamiento con una fluoroquinolona.

⁴⁰ "(H)" indica que la isoniacida es opcional.

⁴¹ El número de pacientes destacado en esta sección se refiere al tamaño de la muestra de cada estudio. Sin embargo, el tamaño de la muestra analizable se modificó posteriormente, en función de la disponibilidad de datos de pacientes individuales para cada criterio de valoración analizable (éxito del tratamiento y mortalidad).

Aparición de farmacoresistencia

El análisis indicó que la amplificación de la resistencia a la rifampicina fue menor en los pacientes que siguieron el esquema de 6(H)REZ (0,6%) que en los que siguieron el esquema de >6(H)REZ (4,3%). Esta observación podría deberse al efecto de la selección y asignación de pacientes a esquemas específicos: por ejemplo, el número de pacientes con enfermedad por TB extensa fue ligeramente mayor en los que siguieron el esquema de >6(H)REZ. Sin embargo, en líneas generales el número de observaciones correspondientes a cada comparación fue bajo y el efecto no fue estadísticamente significativo (ORa: 0,2; LC del 95%: 0,02, 1,70).

Eventos adversos

No se evaluaron los datos sobre los eventos adversos, debido a la falta de estandarización (notificación diferente). El grupo de elaboración de las directrices también tuvo en cuenta dos informes que contenían datos de pacientes de Estados Unidos, en los que una evaluación detallada de los eventos adversos apuntaba a un mayor riesgo de hepatotoxicidad con la combinación de 6(H)REZ (85). La hepatotoxicidad inducida por fármacos no es infrecuente con los medicamentos contra la TB. También se han notificado casos en personas que recibieron rifampicina y pirazinamida durante 2 meses para el tratamiento de la infección por TB. En estas personas, se ha observado una incidencia mucho mayor de hepatotoxicidad en comparación con las que solo recibían tratamiento preventivo con isoniacida (86). Se desconoce si el riesgo de hepatotoxicidad es diferente con el esquema de 6REZ y el de 6(H)REZ.

Adición de una fluoroquinolona

En los pacientes con TB-Hr, las tasas de éxito del tratamiento fueron mayores cuando se agregaron fluoroquinolonas a los esquemas de (H)REZ, en comparación con los pacientes tratados con 6(H)REZ o >6(H)REZ sin agregar fluoroquinolonas (ORa: 2,8; LC del 95%: 1,1, 7,3). Al agregar fluoroquinolonas en los pacientes que recibían el esquema de (H)REZ, disminuyó el número de muertes (ORa: 0,4; LC del 95%: 0,2, 1,1). La aparición de una resistencia adquirida adicional con una evolución de la enfermedad hacia una TB-MDR también disminuyó cuando se agregaron fluoroquinolonas a un esquema de $\geq 6(H)REZ$ (ORa: 0,10; LC del 95%: 0,01, 1,2), aunque con valores absolutos bajos; el 0,5% (1/221) de los pacientes que seguían el esquema de $\geq 6(H)REZ$ más fluoroquinolonas presentaron resistencia adquirida a la rifampicina, en comparación con el 3,8% (44/1160) de los pacientes que no recibieron fluoroquinolonas. Los factores de confusión residuales podrían haber aumentado este efecto observado. Por lo tanto, se redujo la calificación del carácter directo de la evidencia, ya que no estaba claro si las fluoroquinolonas se utilizaban al inicio del tratamiento o solo cuando ya se disponía de los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos (en el segundo mes o más tarde).

Adición de la estreptomina

El análisis mostró que la adición de la estreptomina (durante un período de hasta 3 meses) a un esquema de (H)REZ con menos de 4 meses de administración de pirazinamida reducía la probabilidad de éxito del tratamiento (ORa: 0,4; LC del 95%: 0,2, 0,7); este efecto puede deberse en parte a factores de confusión. La adición de la estreptomina no redujo significativamente la mortalidad (véase el **anexo 3 en la web** y el **anexo 4 en la web**). No hubo datos sobre el uso de otros medicamentos inyectables (es decir, kanamicina, amikacina y capreomicina) para el tratamiento de la TB-Hr.

Resultados del tratamiento

Al analizar los resultados generales del tratamiento con cada uno de los esquemas evaluados para esta revisión, se pusieron de manifiesto otras limitaciones relacionadas con las características de los pacientes incluidos en estos estudios para las que no pudo aplicarse un ajuste. Dichas limitaciones se dieron en la selección de pacientes, la asignación al tratamiento con esquemas específicos y

su relación con la gravedad de la enfermedad. Los resultados fueron peores en los pacientes con enfermedad cavitaria, persistencia de la positividad en la baciloscopia de esputo y antecedentes de tratamiento contra la TB que recibieron un esquema de 6(H)REZ o >6(H)REZ con 3 meses adicionales de pirazinamida y de 1 a 3 meses de estreptomina (véase TB-Hr, 2018 en el **anexo 3 en la web**). Sin embargo, el escaso número de observaciones hizo difícil llegar a conclusiones definitivas basadas en la gravedad de la enfermedad por TB o en el efecto de otras enfermedades concomitantes sobre este esquema.

Al formular las recomendaciones, el grupo de elaboración de las directrices evaluó el equilibrio general entre los beneficios y los daños de un esquema de (H)REZ-levofloxacina; también tuvo en cuenta los valores y las preferencias, prestando especial atención a aspectos relativos a la equidad, la aceptabilidad y la viabilidad, además de los resultados clínicos y los posibles riesgos de aumento de la toxicidad (para obtener más información, véanse el **anexo 3 en la web** y el **anexo 4 en la web**). Las conclusiones del grupo de elaboración de las directrices fueron que un esquema compuesto por 6 meses de REZ más fluoroquinolonas se asociaba a mayores tasas de éxito del tratamiento (con o sin la adición de isoniacida). La diferencia entre el esquema de 6(H)REZ y el de >6(H)REZ fue moderada y favoreció ligeramente al esquema de 6 meses (la diferencia no fue estadísticamente significativa). El grupo de elaboración de las directrices reconoció la imposibilidad de aplicar un ajuste para todos los posibles factores de confusión para cada indicación al comparar el esquema de 6(H)REZ con el de >6(H)REZ. Por ejemplo, aunque no se recogieron sistemáticamente datos sobre la extensión de la enfermedad en todos los pacientes, es posible que un mayor número de casos con enfermedad por TB extensa recibieran esquemas de >6(H)REZ, lo que daría lugar a malos resultados en este grupo de pacientes (dada la extensión de la enfermedad) y posiblemente favorecería al esquema de 6(H)REZ.

El grupo de elaboración de las directrices reconoció las implicaciones en materia de seguridad del esquema de (H)REZ-levofloxacina, sobre todo en lo que se refiere a la hepatotoxicidad asociada al uso prolongado de esquemas de politerapia que incluyen la pirazinamida. Sin embargo, reducir la duración del tratamiento con pirazinamida a 3 meses o menos se asoció a peores resultados del tratamiento, al menos en los esquemas de tratamiento de la TB-Hr sin fluoroquinolonas. Además, el uso de la estreptomina en estos esquemas no se asoció a ningún beneficio adicional de importancia. El uso de estreptomina y de otros medicamentos inyectables también se ha asociado a un aumento de los eventos adversos graves (87-89). Basándose en esto, el grupo de elaboración de las directrices estuvo de acuerdo en que los datos actuales respaldaban el uso del esquema de (H)REZ-levofloxacina sin estreptomina ni ningún otro medicamento inyectable en los casos de TB-Hr, a menos que hubiera una razón imperiosa para emplearlos (por ejemplo, ciertas formas de multirresistencia).

El grupo de elaboración de las directrices también señaló que los pacientes probablemente valorarán mucho una duración del esquema de 6 meses, la probabilidad de un resultado satisfactorio sin recaídas y, en especial, la aplicación de un esquema en el que no se utilicen medicamentos inyectables. Los miembros del grupo de elaboración de las directrices convinieron en que el uso del esquema de 6(H)REZ probablemente contribuiría a la equidad en materia de salud, dado que el costo de los componentes del esquema es relativamente bajo (en comparación con los esquemas recomendados para la TB-RR/MDR) y que hay una mayor probabilidad de curación en un número sustancial de pacientes. Además, los posibles obstáculos para la administración del esquema se reducen cuando se evitan la estreptomina y otros medicamentos inyectables.

Si bien no se incorporaron en el análisis los costos correspondientes a los pacientes, el grupo de elaboración de las directrices convino en que sería beneficioso mejorar la capacidad diagnóstica para detectar la resistencia a la isoniacida. En un análisis de modelización realizado para la actualización del 2011 de las *Directrices para el manejo programático de la tuberculosis drogoresistente de la OMS* (8), se estimó que la mejor estrategia para evitar las muertes y prevenir la TB-MDR adquirida consistía en hacer pruebas de sensibilidad a fármacos a todos los pacientes antes del tratamiento, mediante una prueba rápida que detecta la resistencia a la isoniacida y la rifampicina (90). El trabajo de modelización también mostró que las pruebas rápidas de detección de la resistencia a la isoniacida

y a la rifampicina realizadas en el momento del diagnóstico eran la estrategia de realización de pruebas más costo-eficaz para cualquier grupo de pacientes o entorno, incluso cuando el nivel de farmacoresistencia en los pacientes con TB era muy bajo (TB-MDR en >1% y resistencia a la isoniacida [aparte de la TB-MDR] en >2%).

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

En consonancia con el marco general para el manejo y la atención de los pacientes con diagnóstico de TB-DR, la selección cuidadosa de los pacientes es un principio fundamental. Antes de iniciar el esquema de (H)REZ-levofloxacina, es esencial haber descartado la resistencia a la rifampicina mediante métodos genotípicos o fenotípicos recomendados por la OMS (91, 92). Lo ideal sería descartar también antes del tratamiento la resistencia a las fluoroquinolonas y, de ser posible, a la pirazinamida, para contribuir a evitar la farmacoresistencia adquirida adicional (véase la **sección 4.4**).

Por lo general, no se aconseja el tratamiento empírico de la TB-Hr. En los casos en que la sospecha diagnóstica de TB-Hr sea muy clara (por ejemplo, contactos estrechos de casos de TB-Hr con TB activa pero sin confirmación de laboratorio de la TB-Hr), se puede instaurar el esquema de (H)REZ-levofloxacina mientras se espera la confirmación de laboratorio de la resistencia a la isoniacida, siempre que se haya descartado de forma fiable la resistencia a la rifampicina. Si los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos finalmente indican que hay sensibilidad a la isoniacida, se suspende la levofloxacina y el paciente debe completar un esquema de 2HREZ/4HR (es decir, 2 meses de HREZ seguidos por 4 meses de HR). En el caso de los pacientes en los que se detecta la TB-Hr tras iniciar el tratamiento con el esquema de 2HREZ/4HR, se continúa con los fármacos del esquema (H)REZ (o se reintroducen la pirazinamida y el etambutol) y se agrega la levofloxacina una vez descartada la resistencia a la rifampicina.

La duración de un esquema de (H)REZ-levofloxacina suele estar determinada por la necesidad de completar 6 meses de un esquema que contenga levofloxacina. Por lo tanto, en los casos en que el diagnóstico de la TB-Hr se hace después de haber iniciado el tratamiento de primera línea contra la TB, el paciente puede recibir tratamiento con (H)REZ durante más de 6 meses. Cuando la resistencia a la isoniacida se confirma en etapas tardías del tratamiento con un esquema de 2HREZ/4HR (por ejemplo, 5 meses después del inicio, durante la fase de continuación), el médico tendrá que decidir, basándose en una evaluación del estado del paciente, si es necesario o no iniciar un ciclo de 6 meses con (H)REZ-levofloxacina en ese momento.

Se recomienda agregar levofloxacina al esquema de (H)REZ en todos los pacientes con TB-Hr, salvo en los siguientes casos: imposibilidad de descartar la resistencia a la rifampicina; resistencia confirmada o sospecha de resistencia a la levofloxacina; intolerancia conocida a las fluoroquinolonas; riesgo conocido o sospecha de riesgo de prolongación del intervalo QT; y embarazo o lactancia materna (no es una contraindicación absoluta). Los pacientes con TB-Hr en los que no se puede utilizar una fluoroquinolona pueden recibir de todos modos tratamiento con 6(H)REZ.

Cuando se sospeche o se confirme la resistencia a otros fármacos (en especial a la pirazinamida), habrá que diseñar individualmente los esquemas de tratamiento adecuados. A partir de los datos

examinados para esta directriz no se pueden formular recomendaciones específicas basadas en la evidencia para tales casos.

Cuando sea posible, las pruebas para determinar la resistencia a la isoniacida deben incluir también información sobre las mutaciones específicas asociadas a la resistencia a la isoniacida (mutaciones en *katG* o *inhA*). Además, será útil conocer el tipo de acetiladores⁴² que hay a nivel de los países o de la región, ya que esto puede tener implicaciones para el diseño de los esquemas (93).

Existen plataformas de diagnóstico automatizadas, basadas en cartuchos y de alto rendimiento (como alternativa a las pruebas con sondas lineales) y los países tienen capacidad para utilizarlas. Estas plataformas pueden detectar la TB y la resistencia a la rifampicina, las fluoroquinolonas y la isoniacida, ya sea simultáneamente o en pruebas separadas.

4.3 Consideraciones relativas a subgrupos poblacionales

Pacientes pediátricos

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

Pacientes con enfermedad por TB extensa

Aunque el análisis de los datos de pacientes individuales no aportó ninguna evidencia sobre la duración de la ampliación del tratamiento, la prolongación del esquema de 6(H)REZ-levofloxacina a más de 6 meses puede considerarse individualmente en los pacientes con enfermedad por TB extensa (94). La prolongación del tratamiento puede aumentar el riesgo de eventos adversos en algunos casos (véase la **sección 1.5**).

Personas con infección por el VIH

Se ha estudiado el efecto del tratamiento contra la TB de mayor duración en los pacientes con infección por el VIH que seguían o no un TAR y que presentaban una TB farmacosensible (95). En estos casos, se ha señalado que la tasa de recaída en los pacientes con infección por el VIH que no seguían un TAR y que recibieron 6 meses de tratamiento contra la TB fue 2,4 veces mayor que en los pacientes en los que el tratamiento contra la TB se prolongó (hasta 9 meses). En los pacientes con TB farmacosensible que han comenzado el TAR, no se ha observado ningún beneficio importante de prolongar los esquemas que contienen rifampicina durante más de 6 meses (37). En el presente análisis, solo un número limitado de pacientes recibieron TAR; sin embargo, en los pacientes con TB e infección concomitante por el VIH, la primera prioridad es asegurarse de que se inicie el TAR en un plazo máximo de 8 semanas después de comenzar el tratamiento contra la TB (con independencia de la cifra de linfocitos CD4), según las directrices de la OMS (96). Por lo tanto, en los pacientes con infección por el VIH se recomienda el esquema de 6(H)REZ-levofloxacina.

Enfermedad por TB extrapulmonar

No se disponía de datos sobre los pacientes con TB-Hr exclusivamente extrapulmonar. Es probable que la composición del esquema propuesto sea eficaz incluso en estos pacientes. Sin embargo, el

⁴² Tanto la disminución de la eficacia como la toxicidad de la isoniacida se han relacionado con su metabolismo (acetilación) elevado en ciertas personas, determinado por mutaciones en el gen de la N acetiltransferasa de tipo 2 (NAT2).

tratamiento de los pacientes con TB extrapulmonar debe diseñarse en estrecha colaboración con los especialistas apropiados (como médicos especialistas en enfermedades infecciosas y neurólogos), para tomar decisiones acerca de las diferencias individuales en la duración del tratamiento y en los cuidados de apoyo, según sea necesario.

4.4 Consideraciones relativas a la implementación

Posibles situaciones

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

- *La TB-Hr y la sensibilidad a la rifampicina se confirman antes de iniciar el tratamiento contra la TB.* El tratamiento con (H)REZ-levofloxacina se inicia de inmediato. Si la sospecha diagnóstica es muy clara (por ejemplo, contactos estrechos de un caso inicial de TB-Hr confirmado) pero los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos todavía están pendientes, se puede iniciar el esquema de tratamiento. Si los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos realizadas al inicio indican finalmente que hay sensibilidad a la isoniacida, entonces se suspende la levofloxacina y el paciente prosigue el tratamiento para completar un esquema de 2HREZ/4HR.
- *La TB-Hr se confirma después de comenzar el tratamiento con el esquema de 2HREZ/4HR.* Esto incluye a los pacientes con resistencia a la isoniacida no diagnosticada inicialmente o en quienes apareció la resistencia a la isoniacida más adelante, mientras recibían tratamiento con un esquema de primera línea. En tales casos, se deben realizar pruebas moleculares rápidas para detectar la resistencia a la rifampicina (o repetir las). Una vez que se haya descartado la resistencia a la rifampicina, se administra un ciclo completo de 6 meses de (H)REZ-levofloxacina. La duración depende de la necesidad de administrar levofloxacina durante 6 meses, lo que suele implicar que los fármacos de primera línea que la acompañan se tomen durante más tiempo.

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

Capacidad de diagnóstico

El objetivo general del tratamiento contra la TB es lograr la curación sin recaída en todos los pacientes, interrumpir la transmisión de *M. tuberculosis* y prevenir la aparición (o la amplificación) de una mayor farmacoresistencia adquirida. A nivel mundial, la TB-Hr es más prevalente que la TB-MDR. Por ello, todos los países deben avanzar hacia la realización universal de pruebas de detección de la resistencia tanto a la isoniacida como a la rifampicina al inicio del tratamiento de la TB y hacia una selección cuidadosa de los pacientes que reúnen los requisitos para recibir el esquema de (H)REZ-levofloxacina.⁴³ La capacidad diagnóstica mínima para aplicar adecuadamente estas recomendaciones implica realizar pruebas moleculares rápidas para detectar la resistencia a la rifampicina antes de comenzar el tratamiento con el esquema contra la TB-Hr y, de preferencia, descartar la resistencia a las fluoroquinolonas mediante pruebas recomendadas por la OMS.

Para orientar la selección de los pacientes en los que es adecuado el esquema de (H)REZ-levofloxacina, se prefieren las pruebas moleculares rápidas, como las pruebas Xpert® MTB/RIF, Xpert® MTB/XDR y las pruebas con sondas lineales (92, 97).

⁴³ La asociación entre los antecedentes de tratamiento contra la TB y la TB-Hr es menos estrecha que con la TB-MDR. Por consiguiente, el hecho de haber recibido tratamiento contra la TB anteriormente es menos fiable como indicador indirecto de la TB-Hr, por lo que es importante el diagnóstico de laboratorio.

La vigilancia de la TB-DR indica que la resistencia a las fluoroquinolonas en los pacientes con TB sensible a la rifampicina suele ser baja en todo el mundo (98). Sin embargo, los datos nacionales sobre la prevalencia de la resistencia a las fluoroquinolonas —incluida la secuenciación dirigida o la secuenciación de genoma completo para detectar mutaciones específicas asociadas a la resistencia a las fluoroquinolonas (52)— podrían ayudar a orientar las políticas de realización de pruebas cuando los países apliquen las recomendaciones sobre el tratamiento contra la TB-Hr.

Cuando se sospeche o se confirme una resistencia adicional (por ejemplo, tanto a las fluoroquinolonas como a la pirazinamida), será necesario diseñar individualmente esquemas de tratamiento con otros fármacos de segunda línea contra la TB. En la presente revisión no se pudo aportar más evidencia sobre los esquemas eficaces en los pacientes con enfermedad por TB multirresistente.

Se necesita dar apoyo y realizar un seguimiento estrecho de los pacientes para maximizar la adhesión al tratamiento y posibilitar la detección temprana de los pacientes que no responden al mismo (por ejemplo, los que persistentemente tienen resultados positivos en el cultivo o la baciloscopia de esputo). Ante la falta de respuesta, está indicado repetir las pruebas de sensibilidad a la rifampicina y a las fluoroquinolonas, de preferencia con la prueba Xpert® MTB/XDR o mediante pruebas con sondas lineales. La aparición documentada de resistencia adquirida a la rifampicina o a una fluoroquinolona mientras el paciente sigue un esquema de tratamiento contra la TB-Hr debe alertar al médico para examinar el estado clínico y microbiológico completo del paciente y cambiar el esquema en caso necesario.

En el esquema de tratamiento contra la TB-Hr se propone la levofloxacina como la fluoroquinolona de elección por varias razones. En primer lugar, este fármaco tiene un perfil de seguridad mejor que el de otras fluoroquinolonas y fue la fluoroquinolona que se utilizó con más frecuencia en los estudios que se examinaron para elaborar esta orientación. En segundo lugar, en comparación con la moxifloxacina, la levofloxacina tiene menos interacciones conocidas con otros medicamentos. Por ejemplo, mientras que la concentración máxima en plasma y la exposición a la moxifloxacina disminuyen significativamente cuando se combina con la rifampicina (99), no se ha descrito el mismo efecto en el caso de la levofloxacina, posiblemente porque esta última tiene un metabolismo limitado en el ser humano y se excreta inalterada en la orina (100). En tercer lugar, aunque la levofloxacina puede interferir en la depuración de la lamivudina, no está contraindicado emplearla con otros fármacos antirretrovirales a diferencia de lo que ocurre con la moxifloxacina (36).

Se recomienda agregar levofloxacina al esquema de (H)REZ en todos los pacientes con TB-Hr, con las siguientes excepciones:

- cuando no se puede descartar la resistencia a la rifampicina (es decir, sensibilidad desconocida a la rifampicina, o resultados indeterminados o errores en la prueba Xpert® MTB/XDR);
- resistencia conocida o sospecha de resistencia a la levofloxacina;
- intolerancia conocida a las fluoroquinolonas;
- riesgo conocido o sospecha de riesgo de prolongación del intervalo QT; y⁴⁴
- durante el embarazo o la lactancia, si es posible (no es una contraindicación absoluta).

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

Si no se puede usar la levofloxacina debido a su toxicidad o a la resistencia al fármaco, el paciente puede recibir 6(H)REZ como alternativa. Sobre la base de los resultados de la revisión de la evidencia que se llevó a cabo para preparar estas directrices, NO se recomienda sustituir la levofloxacina por un

⁴⁴ Intervalo QTc con corrección respecto a los valores iniciales. Se ha informado de la prolongación del intervalo QT y de casos aislados de torsade de pointes. Se debe evitar su uso en los pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, en los que presenten hipopotasemia y en los tratados con otros fármacos que prolongan el intervalo QT.

medicamento inyectable. La revisión de la evidencia no pudo aportar información acerca del efecto de otros medicamentos de segunda línea contra la TB sobre la eficacia del tratamiento.

Adición de isoniacida

No hubo una evidencia clara de que agregar isoniacida afectara a los pacientes (es decir, que supusiera beneficios o daños adicionales). Para comodidad del paciente y para facilitar la administración, se pueden utilizar los cuatro fármacos del esquema HREZ en una combinación en dosis fijas⁴⁵ para administrar el esquema de tratamiento contra la TB-Hr junto con la levofloxacina.

El uso de dosis altas de isoniacida (10-15 mg/kg al día en los adultos) no se evaluó en esta revisión porque no había datos suficientes. Sin embargo, el grupo de elaboración de las directrices debatió acerca del efecto de aumentar la dosis de isoniacida más allá de la proporcionada en las combinaciones en dosis fijas por franja de peso, según el tipo de mutaciones moleculares detectadas. La evidencia obtenida en estudios *in vitro* indica que cuando se detectan mutaciones específicas en *inhA* (y en ausencia de mutaciones de *katG*), es probable que aumentar la dosis de isoniacida sea eficaz; por lo tanto, se podría considerar el aumento de la isoniacida adicional hasta una dosis máxima de 15 mg/kg al día. En el caso de las mutaciones de *katG*, que suelen conferir un nivel mayor de farmacoresistencia, es menos probable que el uso de la isoniacida, incluso en una dosis mayor, sea eficaz (101).⁴⁶

Posología

Aunque el análisis de los datos de pacientes individuales no proporcionó ninguna evidencia para abordar la cuestión de la frecuencia de administración, es recomendable evitar la administración intermitente o dividida del esquema de 6(H)REZ-levofloxacina (37, 102, 103). A falta de información completa sobre las dosis óptimas de levofloxacina, se recomienda un esquema de administración por franjas de peso.⁴⁷

Interacciones farmacológicas

La levofloxacina puede interferir en la depuración de la lamivudina, lo que aumenta las concentraciones de esta última, pero no está contraindicado usarla con otros fármacos antirretrovirales ni es necesario ajustar las dosis (36). La administración concomitante de levofloxacina con compuestos orales que contienen cationes divalentes (como los antiácidos) puede reducir su absorción y debe evitarse (10). No es necesario restringir el consumo concomitante de productos lácteos.

Prolongación del tratamiento más allá de 6 meses

Esto se puede plantear en los pacientes con enfermedad por TB extensa o en los pacientes que tardan en presentar resultados negativos en la baciloscopia o el cultivo. En este último caso, se debe descartar la aparición de resistencia adquirida adicional a la rifampicina, así como la resistencia a las fluoroquinolonas y a la pirazinamida, de ser posible. Estos pacientes requieren un control y seguimiento minuciosos.

⁴⁵ Aunque la mayoría de los países actualmente adquieren la combinación en dosis fijas de los cuatro fármacos a través del Servicio Farmacéutico Mundial (GDF) de la Alianza Alto a la TB, en entornos donde solo se dispone de la combinación de tres fármacos en dosis fijas (HRZ), el etambutol tiene que administrarse por separado.

⁴⁶ Una mutación aislada en *katG* o en *inhA* puede corresponder a niveles diferentes de concentración inhibitoria mínima (CIM). Esto implica que las mutaciones en *inhA* no siempre indican un nivel bajo de resistencia a la isoniacida, o que las mutaciones en *katG* no se correlacionan necesariamente con un nivel alto de resistencia a la isoniacida. Sin embargo, la presencia de ambas mutaciones suele ser un indicio de resistencia de nivel alto (101).

⁴⁷ En los estudios incluidos en este análisis de datos de pacientes individuales, se utilizaron esquemas que contenían levofloxacina (generalmente en dosis de 750 1000 mg/día), moxifloxacina (400 mg/día) o gatifloxacina (400 mg/día), así como fluoroquinolonas de segunda generación (ciprofloxacina y ofloxacina), que ya no se recomiendan para el tratamiento de la TB-DR. Actualmente no se dispone de gatifloxacina en formulaciones de calidad garantizada; por otra parte, ya no se recomienda utilizar la ofloxacina ni la ciprofloxacina en la atención de la TB-DR.

Costo

No se realizó un análisis de costo-eficacia para esta revisión. En el **cuadro 4.1** se presentan los precios aproximados de un tratamiento farmacológico completo con los diferentes esquemas en la población adulta, basados en el costo de los productos disponibles en el Servicio Farmacéutico Mundial (GDF) (45). El uso de combinaciones en dosis fijas, incluso para una parte del esquema, reduce los costos. Los medicamentos necesarios para un esquema de tratamiento de 6HREZ-levofloxacina cuestan aproximadamente tres veces más que un esquema de 2HREZ/4HR cuando se utiliza la combinación en dosis fijas de HREZ. No se prevé que el tratamiento de la TB-Hr según estas directrices aumente significativamente los costos operativos.

Cuadro 4.1. Costos ilustrativos de los esquemas utilizados para tratar la TB-Hr en comparación con el esquema de tratamiento de primera línea de 6 meses contra la TB

Esquema	Precios medios ponderados, US\$ ^a
2HREZ/4HR	36
6HREZ	55
6REZ-Lfx	99
6HREZ-Lfx	76
9HREZ-Lfx	113

HR: isoniacida y rifampicina; HREZ: isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida; Hr-TB: TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida; Lfx: levofloxacina; REZ: rifampicina, etambutol y pirazinamida; TB: tuberculosis.

^a Los precios son al 15 de marzo del 2020 para un adulto de 60 kg y reflejan el uso de combinaciones en dosis fijas siempre que sea posible. Los precios medios ponderados se basan en la asignación de la cuota de mercado prevista y son solo indicativos. Para fines presupuestarios, se recomienda utilizar los precios de presupuestación de la Alianza Alto a la TB (45).

Fuente: Alianza Alto a la TB (2020) (45).

Adhesión al tratamiento

El análisis de los datos de pacientes individuales contenía pocos datos sobre las estrategias de adhesión al tratamiento empleadas, como el tratamiento bajo observación directa y el tratamiento autoadministrado. Las mejores tasas de éxito del tratamiento se asociaron a la prestación de un mayor apoyo al paciente, incluido el apoyo para mejorar la adhesión al tratamiento (por ejemplo, mediante tecnologías digitales) u otros medios, según lo recomendado por la OMS (37). A diferencia de los esquemas contra la TB farmacosensible y la TB-MDR, el esquema de tratamiento recomendado para la TB-Hr no tiene una fase intensiva y una fase de continuación, lo que simplifica la administración y el seguimiento del tratamiento.

4.5 Seguimiento y evaluación

Es necesario hacer el seguimiento durante el tratamiento de los pacientes que reciben el esquema de (H)REZ-levofloxacina, usando una programación para la realización de pruebas clínicas y de laboratorio. Las definiciones que se deben utilizar al asignar los resultados son las mismas que se emplean para la TB farmacosensible (79). Se debe dar seguimiento a los signos de falta de respuesta o de fracaso del tratamiento mediante pruebas de sensibilidad a fármacos para detectar la resistencia a la rifampicina y, si es posible, para las fluoroquinolonas y la pirazinamida. Para limitar el riesgo de aparición de una resistencia adquirida adicional, se debe evitar la adición de un único medicamento

contra la TB en los pacientes que sigan teniendo resultados positivos en la baciloscopia o el cultivo después del segundo mes de tratamiento, en los que no muestren una respuesta clínica favorable y aquellos que no cuenten con resultados recientes de pruebas de sensibilidad a fármacos.

Al igual que con cualquier otro fármaco y esquema contra la TB, es necesario adoptar precauciones de seguridad para detectar con rapidez cualquier evento adverso grave y tratarlo adecuadamente. Es esencial el seguimiento clínico estrecho de todos los pacientes que reciben este esquema, sobre todo en cuanto a las pruebas de la función hepática, dada la posibilidad de que se produzca hepatotoxicidad con el uso prolongado de pirazinamida. Si es posible, se determinará mensualmente la concentración de AST (también denominada glutamato-oxalacetato-transaminasa [GOT]) en todos los pacientes. Si no se dispone de recursos para hacer el seguimiento de todos los pacientes que reciben el esquema de tratamiento contra la TB-Hr, se recomienda encarecidamente realizar un seguimiento mensual de los pacientes de alto riesgo, como los que presentan una hepatitis viral concomitante o los que tienen antecedentes de consumo excesivo de bebidas alcohólicas. Además, para prevenir y tratar los posibles efectos tóxicos del etambutol en los pacientes pediátricos (por ejemplo, la neuritis retrobulbar), es necesario respetar las dosis correctas recomendadas para este grupo poblacional. Los signos tempranos de toxicidad por etambutol se pueden evaluar en los niños mayores mediante la diferenciación del color rojo y el color verde. El seguimiento de la neuritis retrobulbar se puede instaurar tempranamente, cuando sea apropiado (104).

Sección 5. Seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento contra la TB-RR/MDR mediante el cultivo

5.1 Recomendación

N.º	Recomendación
5.1	En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) que siguen esquemas alargados, se recomienda realizar un cultivo de esputo además de la baciloscopia de esputo para hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento. <i>(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones de la precisión de la prueba)</i> Es aconsejable que el cultivo de esputo se repita mensualmente.

5.2 Justificación y evidencia

La recomendación de esta sección aborda la pregunta PICO siguiente:

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

En estudios anteriores se ha indicado que el cultivo mensual es la estrategia óptima para detectar cuanto antes la falta de respuesta, y la OMS lo recomendó de manera condicional en el 2011 como enfoque preferido (8, 105, 106). Se prevé que los resultados de la revisión y el análisis de la evidencia realizados para esta pregunta influyan en el mantenimiento de la validez, en su forma actual, de la recomendación de la OMS del 2011 (8). Desde entonces, se han producido en todo el mundo cambios significativos en las prácticas de tratamiento de la TB-MDR a gran escala, como el uso más amplio de las fluoroquinolonas de última generación, la bedaquilina y el linezolid; una tendencia hacia una

fase intensiva de mayor duración; y el uso generalizado del esquema acortado, todo lo cual podría influir en la velocidad y la durabilidad de la conversión del cultivo durante la fase de continuación, en la que esta pregunta PICO es de la máxima trascendencia.

El logro de una conversión bacteriológica sostenida, pasando de un resultado positivo a un resultado negativo, se utiliza mucho para evaluar la respuesta al tratamiento, tanto en la TB farmacosensible como en la TB-DR. El cultivo es una prueba más sensible para la confirmación bacteriológica de la TB en comparación con la baciloscopia directa de esputo y de otras muestras biológicas. El cultivo también facilita la realización de pruebas fenotípicas para determinar la sensibilidad a los fármacos, un aspecto fundamental en el diagnóstico de la TB. Sin embargo, la realización del cultivo requiere una organización logística considerable y un laboratorio bien equipado, para limitar la contaminación cruzada, lograr la proliferación bacteriana adecuada y cumplir con otras normas de calidad. Aparte de las necesidades de recursos, los resultados de los cultivos se obtienen tras un plazo considerable, de semanas o meses, lo que contrasta notablemente con la relativa inmediatez del resultado de la baciloscopia directa (si bien la baciloscopia no puede confirmar la viabilidad de las micobacterias). Aunque las técnicas moleculares pueden proporcionar actualmente un diagnóstico rápido y fiable, no pueden sustituir al cultivo ni a la baciloscopia para la vigilancia del estado bacteriológico durante el tratamiento.

La evidencia utilizada para estudiar el valor adicional del cultivo respecto a la baciloscopia de esputo sola, así como la frecuencia óptima de seguimiento, se obtuvo de un subconjunto de datos de pacientes individuales que Sudáfrica notificó a la OMS para la actualización de las directrices del 2018. Estos datos de estudios de observación de Sudáfrica comprendían un total de 26 522 pacientes. De ellos, se excluyeron 22 760 registros del conjunto de datos por los siguientes motivos: en 11 236 los resultados del tratamiento fueron la muerte o la pérdida de contacto durante el seguimiento; en 698, el resultado del tratamiento fue satisfactorio, pero habían recibido tratamiento durante menos de 17,5 meses; 1357 tenían menos de 6 muestras de cultivo registradas; 1632 no contaban con un cultivo inicial registrado; 2502 tenían resultados negativos en el cultivo inicial; en 2920 los resultados de la baciloscopia al inicio fueron negativos o faltaban los datos de la baciloscopia inicial; y en 2415 los datos de las baciloscopias eran insuficientes para emparejarlos con los datos de los cultivos. Tras esta exclusión quedaron 3762 pacientes con TB-RR/MDR (el 1,8% de los cuales eran menores de 15 años) tratados con esquemas alargados contra la TB-MDR entre el 2010 y el 2015, que contaban con datos de las baciloscopias y los cultivos realizados mensualmente durante todo el tratamiento para abordar la pregunta PICO 11 (TB-RR/MDR, 2018). Aproximadamente el 60% de estos pacientes eran personas con infección por el VIH. El análisis se centró en si es necesario un cultivo mensual, en comparación con una baciloscopia mensual o un cultivo cada 2 meses, para que no pase inadvertido el fracaso del tratamiento en los pacientes con TB-RR/MDR. También se examinaron las probabilidades de fracaso del tratamiento en los pacientes que no muestran conversión del cultivo a los 6 meses o más tarde (véanse la **sección 5.4** y el **cuadro 5.1**). Con estos datos no se pudo abordar el resultado de la aparición (amplificación) de una farmacoresistencia adquirida adicional, ni evaluar directamente si la frecuencia de realización del cultivo o de la baciloscopia tenía un efecto idéntico sobre el fracaso del tratamiento en los pacientes que seguían el esquema acortado contra la TB-MDR, de 9 a 12 meses, como se preveía en la pregunta PICO 11 original (TB-RR/MDR, 2018). Basándose en una evaluación del grado de certeza en la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, el grado de certeza en la evidencia se calificó como moderado.

En el metanálisis de datos de pacientes individuales se comparó el desempeño de los dos métodos en lo que se refiere a la sensibilidad y la especificidad, así como la realización de cultivos una vez al mes frente a una vez cada 2 meses (para evaluar la frecuencia mínima de realización de pruebas que se requiere para no retrasar innecesariamente cualquier revisión del tratamiento). El análisis se centró en comparar el desempeño de las dos pruebas en cuanto a la predicción del fracaso del tratamiento o de la recaída.

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

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

Cuadro 5.1. Razones de probabilidades brutas (LC del 95%) de fracaso del tratamiento en pacientes con TB-RR/MDR sin conversión del esputo al final de varios meses sucesivos de tratamiento, en comparación con pacientes con conversión, según el método de prueba utilizado; metanálisis de datos de pacientes individuales para la pregunta PICO 7 sobre la TB-RR/MDR, 2018 (Sudáfrica, n=3 762)

Razones de probabilidades brutas según	Mes							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Cultivo	3,6	4,1	5,2	7,4	10,3	16,4	24,7	44,5
	(2,11, 5,97)	(2,76, 6,09)	(3,55, 7,55)	(5,00, 10,80)	(6,88, 15,38)	(10,72, 25,00)	(15,53, 39,20)	(26,53, 74,46)
Baciloscopia	1,9	2,7	3,2	4,2	6,8	10,4	16,5	28,9
	(1,27, 2,73)	(1,82, 3,88)	(2,11, 4,73)	(2,69, 6,48)	(4,19, 10,97)	(6,00, 17,92)	(9,15, 29,77)	(14,87, 56,14)

LC: límites de confianza; TB-RR/MDR: TB resistente a la rifampicina o multirresistente; PICO: pregunta sobre población, intervención, comparador y resultado.

La certeza en las estimaciones de la precisión de la prueba era moderada y el grupo de elaboración de las directrices consideró que, en condiciones normales, el cultivo siempre sería una prueba más

sensible del estado bacteriano positivo que la baciloscopia de esputo. Sin embargo, se consideró que la calidad general de la evidencia era baja. Los efectos observados pueden variar en los pacientes o grupos de población con un perfil marcadamente diferente al de los incluidos en el análisis, como en los entornos con baja prevalencia de infección por el VIH, los pacientes pediátricos, los pacientes con TB extrapulmonar o los que reciben el esquema acortado contra la TB-MDR. Los 3762 pacientes incluidos en el análisis tenían características clínicas similares a las de las 22 760 personas excluidas, aunque fue algo menos probable que presentaran una infección concomitante por el VIH, que tuvieran antecedentes de tratamiento previo o que presentaran resistencia a fármacos de segunda línea. Por otro lado, la tasa de fracaso del tratamiento en los pacientes incluidos en el análisis fue solo del 3%, en comparación con el 12,7% de los excluidos del análisis.

5.3 Consideraciones relativas a subgrupos poblacionales

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

Pacientes menores de 15 años con TB-RR/MDR

Los pacientes menores de 15 años con TB-RR/MDR representaban menos del 2% en el metanálisis de datos de pacientes individuales correspondiente a la pregunta PICO 11 (TB-RR/MDR, 2018). Los menores de corta edad por lo general no pueden producir espontáneamente una cantidad de esputo suficiente para hacer el diagnóstico bacteriológico (muchos de ellos suelen tener resultados negativos en la baciloscopia de esputo). En estos pacientes, el cultivo puede ser una forma más sensible para detectar bacilos de la TB viables, aun cuando en el esputo u otras muestras haya muy pocos microorganismos, por debajo del umbral de detección de la baciloscopia. Sin embargo, en los pacientes pediátricos que no son capaces de expectorar, se puede recurrir a la aspiración gástrica o a la inducción de la expectoración, aunque es posible que la repetición mensual de tales pruebas no sea aceptable.

Enfermedad por TB extrapulmonar

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

Personas sin infección por el VIH

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

Pacientes que siguen el esquema acortado contra la TB-MDR

En los pacientes que siguen el esquema acortado contra la TB-MDR, la duración de la fase intensiva y de todo el tratamiento es mucho menor. Reciben siete fármacos en la fase inicial y, si cumplen

todos los criterios de inclusión y no presentan criterios que sean motivo de exclusión, suelen tener un pronóstico más favorable que otros pacientes con TB-MDR. Por ello, los programas pueden considerar que, en los pacientes que siguen el esquema acordado contra la TB-MDR, no son necesarios los cultivos para el seguimiento del tratamiento o que se requieren con menos frecuencia. Aunque en el análisis actual no se incluyó a pacientes tratados con esquemas acordados, el grupo de elaboración de las directrices propone que los programas que apliquen este esquema deben plantearse la realización de pruebas de cultivo más frecuentes, sobre todo después de la fase intensiva, para confirmar la curación desde el punto de vista bacteriológico en los pacientes que finalicen el tratamiento sin presentar signos de fracaso terapéutico. También se debe investigar todo signo de recaída después de finalizar el tratamiento, mediante baciloscopia de esputo, cultivo y pruebas de sensibilidad a fármacos.

5.4 Consideraciones relativas a la implementación

Se necesitan muestras de esputo de buena calidad para que los laboratorios puedan diagnosticar la TB adecuadamente. Además, los laboratorios deben disponer de espacio suficiente para garantizar la calidad, la seguridad y la eficiencia de los servicios prestados a las personas cuyas muestras se analizan, así como la seguridad del personal de laboratorio, los pacientes y los visitantes (107). Algunos países tienen dificultades para llevar a cabo y garantizar la calidad de los cultivos de esputo, lo que repercute en esta recomendación, pues depende del acceso a laboratorios de calidad garantizada que puedan ofrecer el cultivo del bacilo de la TB. La baciloscopia y el cultivo del esputo también dependen de la calidad del esputo producido, por lo que se debe tener cuidado de obtener muestras adecuadas y transportarlas al laboratorio conforme a procedimientos estandarizados, a fin de que la viabilidad de los bacilos se mantenga y el resultado del cultivo sea válido.

En los entornos programáticos, el médico encargado de tratar a los pacientes con TB-MDR no solo se guía por las pruebas bacteriológicas, sino también por marcadores de la respuesta al tratamiento o de la progresión de la enfermedad, como el estado general del paciente, el aumento de peso con el tiempo, la resolución de las manifestaciones de la enfermedad, los análisis de sangre y los resultados de las pruebas de diagnóstico por imágenes (por ejemplo, la radiografía de tórax). Todavía no se ha determinado el posible uso de las pruebas Xpert® MTB/RIF para el seguimiento de la respuesta al tratamiento (108, 109).

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

5.5 Seguimiento y evaluación

Los resultados de los cultivos y las baciloscopias realizados en los pacientes que siguen tratamiento contra la TB-MDR deben ingresarse en el registro del tratamiento de segunda línea contra la TB, así como en los respectivos registros de laboratorio (79). A veces, estos registros pueden ser parte de un sistema electrónico de información de laboratorio o de los pacientes, lo que facilita en gran medida que múltiples usuarios accedan a los datos en tiempo real y también puede ayudar a reducir los errores. Es importante que el director del programa evalúe las entradas del registro del tratamiento de segunda línea contra la TB, para determinar si se han realizado todas las pruebas —utilizando tanto el cultivo como la baciloscopia de esputo—, si hay alguna discordancia entre las dos modalidades y si las decisiones sobre los cambios de esquema o la asignación de los resultados son coherentes (por ejemplo, ¿cuenta un caso con suficientes resultados negativos en las pruebas de cultivo disponibles para clasificarlo como curado?). Los indicadores del desempeño —como las tasas de contaminación,

los tiempos de respuesta y la proporción de cultivos realizados cuyos resultados no están registrados en el sistema de información de los pacientes— ayudan a mejorar la calidad de la atención. En el caso de cultivos con resultados positivos repetidos, es importante repetir las pruebas de sensibilidad o resistencia a los fármacos.

Sección 6. Comienzo del tratamiento antirretroviral en pacientes que siguen esquemas contra la TB-RR/MDR

6.1 Recomendación

N.º	Recomendación
6.1	Se recomienda administrar tratamiento antirretroviral (TAR) a todos los pacientes con infección por el VIH y tuberculosis (TB) farmacorresistente que necesiten fármacos de segunda línea contra la TB, con independencia de la cifra de linfocitos CD4, tan pronto como sea posible (en las 8 primeras semanas) después del inicio del tratamiento contra la TB. <i>(Recomendación firme, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i>

6.2 Justificación y evidencia

La recomendación de esta sección aborda la pregunta PICO siguiente:

Pregunta PICO (TB-DR, 2011): *En los pacientes con infección por el VIH y TB farmacorresistente que reciben tratamiento antirretroviral, ¿es más o menos probable que el uso de fármacos con efectos tóxicos superpuestos y posiblemente aditivos, en comparación con su evitación, dé lugar a la curación u otros resultados?*⁴⁸

Se examinó la evidencia obtenida de 10 estudios (110-119) para evaluar los resultados del tratamiento de los pacientes cuando el TAR y los medicamentos de segunda línea contra la TB se emplearon juntos. Ninguno de los datos procedía de ensayos clínicos aleatorizados. Se contó con los datos individuales de 217 pacientes con TB-DR, 127 de los cuales recibieron TAR. El nivel de la evidencia en cada estudio de observación fue de calidad baja a muy baja.

6.3 Resumen de los resultados

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

⁴⁸ Los resultados considerados para esta pregunta fueron los siguientes: 1. curación (fracaso del tratamiento); 2. inicio temprano del tratamiento adecuado; 3. prevención de la aparición o la amplificación de la farmacorresistencia; 4. supervivencia (muerte por TB); 5. mantenimiento de la ausencia de enfermedad después del tratamiento; mantenimiento de la curación (recaída); 6. retención de los casos, de modo que se mantenga la adhesión al tratamiento del paciente con TB (abandono o interrupción del tratamiento por falta de adhesión); 7. cobertura o acceso de la población al tratamiento apropiado para la TB farmacorresistente; 8. conversión de la baciloscopia o del cultivo durante el tratamiento; 9. detección acelerada de la farmacorresistencia; 10. evitación del tratamiento innecesario para la TB-MDR; 11. cobertura de la población o acceso al diagnóstico de la TB farmacorresistente; 12. prevención o interrupción de la transmisión de la TB-DR a otras personas, incluidos otros pacientes y los trabajadores de salud; 13. duración del tratamiento lo más corta posible; 14. prevención de la toxicidad y de las reacciones adversas a los medicamentos contra la TB; 15. costo para el paciente, incluidos los costos médicos directos y otros costos, como el transporte y los salarios perdidos debido a la discapacidad; 16. resolución de los signos y síntomas de TB; capacidad para reanudar las actividades habituales; 17. interacción de los medicamentos contra la TB con otros fármacos; y 18. costo para el programa de control de la TB.

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

6.4 Beneficios

La recomendación firme para el uso del TAR se basa en parte en la evidencia indirecta derivada de su utilización en cualquier paciente con TB activa, que muestra notables efectos beneficiosos, así como una mortalidad muy alta cuando no se emplea el TAR (120), sobre todo en los pacientes con inmunodepresión profunda (cifras de linfocitos CD4 inferiores a $50/\text{mm}^3$) (121, 122). A falta de otros datos específicos relativos a los pacientes con TB-DR que reciben medicación de segunda línea contra la TB, la decisión sobre cuándo iniciar el TAR no debe diferir del enfoque que se aplica a los pacientes con infección por el VIH y TB farmacosensible. Así pues, el TAR debe iniciarse con independencia de la cifra de linfocitos CD4 y tan pronto como se tolere el tratamiento contra la TB, de preferencia incluso en un plazo de 2 semanas y no más de 8 semanas después de iniciar el tratamiento contra la TB (120, 123). Sin embargo, en el caso de los pacientes con TB, infección por el VIH e inmunosupresión profunda (por ejemplo, con cifras de linfocitos CD4 inferiores a $50/\text{mm}^3$), el TAR debe comenzar en las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento contra la TB (96).

6.5 Riesgos

La implementación satisfactoria de esta recomendación dependerá de que haya más prestadores capacitados específicamente en la atención de los pacientes con infección por el VIH y TB-DR y en las interacciones farmacológicas. Es probable que se necesite un aumento sustancial de la disponibilidad del tratamiento y el acceso del paciente al mismo, así como apoyo adicional para fomentar la adhesión terapéutica. La necesidad de una mayor integración de la atención para la infección por el VIH y la TB para el manejo eficaz de los pacientes, la evaluación rápida de los eventos adversos y la retención de los casos a lo largo de todo el tratamiento exigirá más recursos. Actualmente, se puede consultar en línea la información actualizada sobre las interacciones entre los fármacos antirretrovirales y los fármacos contra la TB (36).

6.6 Valores y preferencias

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

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

7.1 Recomendación

N.º	Recomendación
7.1	En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR) o con TB multirresistente (TB-MDR), se puede utilizar la resección pulmonar parcial (lobectomía o resección cuneiforme) programada junto con un esquema de tratamiento recomendado para la TB-MDR. <i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i>

7.2 Justificación y evidencia

La recomendación de esta sección aborda la pregunta PICO siguiente:

Pregunta PICO (TB-DR, 2016): *En los pacientes que reciben tratamiento para la TB-MDR, ¿es probable que las dos intervenciones siguientes (retraso en el inicio del tratamiento e intervención quirúrgica programada) den lugar a la curación y otros resultados?*⁴⁹

El tratamiento quirúrgico se ha empleado para los pacientes con TB desde antes del advenimiento de la quimioterapia antibacteriana. En muchos países, sigue siendo una de las opciones de tratamiento de la TB. Con la problemática perspectiva, existente en muchos entornos, de que los esquemas para tratar la TB-DR sean insuficientes, así como del riesgo de secuelas graves, se está reevaluando el papel del tratamiento quirúrgico como un medio para reducir la cantidad de tejido pulmonar con una afección intratable, disminuir la cantidad de bacterias presentes y así mejorar el pronóstico. La revisión realizada para esta pregunta se basó en un metanálisis de datos de pacientes individuales para evaluar la efectividad de diferentes formas de cirugía programada como complemento del tratamiento farmacológico combinado contra la TB-MDR (124), así como en una revisión sistemática y un metanálisis a nivel de estudios (125). Los datos demográficos, clínicos, bacteriológicos, quirúrgicos y de resultados de pacientes con TB-MDR que recibían tratamiento se obtuvieron de los autores de 26 estudios de cohorte que proporcionaron datos para el conjunto de datos de pacientes individuales de edad adulta (55). Los análisis resumidos en los cuadros GRADE constan de tres estratos que comparan el éxito del tratamiento (por ejemplo, curación y finalización) con diferentes combinaciones de fracaso del tratamiento: recaída, muerte y pérdida de contacto durante el seguimiento. Se prepararon dos conjuntos de tales cuadros: uno para la resección pulmonar parcial y otro para la neumonectomía. Basándose en una evaluación del grado de certeza en la evidencia, realizada según criterios predefinidos y documentada en el programa informático GRADEpro, el grado de certeza en la evidencia se calificó como muy bajo o bajo, dependiendo del resultado evaluado y del tipo de estudio.

En el metanálisis a nivel de estudios, en el que se examinaron todas las formas de tratamiento quirúrgico juntas, hubo una mejoría estadísticamente significativa de los resultados de curación y de éxito del tratamiento en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico. Sin embargo, cuando en el metanálisis de datos de pacientes individuales de edad adulta se examinó a los pacientes que se sometieron a una resección pulmonar parcial y a los que se sometieron a una neumonectomía más radical en comparación con los pacientes sin tratamiento quirúrgico, los tratados con una resección

⁴⁹ Los resultados comprenden: 1. curación o tratamiento completado al final del plazo; 2. conversión del cultivo en el transcurso de seis meses; 3. fracaso del tratamiento; 4. recaída; 5. supervivencia (o muerte); 6. reacciones adversas (gravedad, tipo, clase de órganos afectados); y 7. adhesión al tratamiento (o interrupción del tratamiento por falta de adhesión).

pulmonar parcial tuvieron tasas más altas de éxito del tratamiento (la diferencia fue estadísticamente significativa). Los pacientes a los que se practicó una neumonectomía no tuvieron mejores resultados que los que no se sometieron a tratamiento quirúrgico. El pronóstico fue mejor cuando la resección pulmonar parcial se llevó a cabo después de la conversión del cultivo. Este efecto no se observó en los pacientes que se sometieron a una neumonectomía. Hay varias salvedades importantes respecto a estos datos. Es probable que haya un sesgo sustancial, ya que solo se operaría a los pacientes que cumplieran los requisitos para el tratamiento quirúrgico. En los datos de pacientes individuales de edad adulta, no hubo ningún paciente con infección concomitante por el VIH al que se practicara una intervención de resección pulmonar. Por lo tanto, no se pudieron evaluar los efectos del tratamiento quirúrgico en los pacientes con infección por el VIH y TB-MDR. Las tasas de mortalidad no difirieron significativamente entre los pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico y los que solo recibieron tratamiento médico. Sin embargo, es posible que los resultados estén sesgados, dado que el riesgo de muerte en los pacientes en los que se indicó el tratamiento quirúrgico podría haber sido mucho mayor de no haber sido operados.

7.3 Consideraciones relativas a subgrupos poblacionales

Se prevé que los beneficios relativos del tratamiento quirúrgico dependan sustancialmente de los subgrupos poblacionales a los que se dirija. El análisis no pudo proporcionar una mejora de la diferenciación del tipo de paciente que podría beneficiarse más de la intervención quirúrgica ni del tipo de intervención con el que se conseguiría el mayor beneficio. Se prevé que el efecto sea moderado en un paciente representativo al que se considere apto para el tratamiento quirúrgico. Las probabilidades de éxito del tratamiento en los pacientes con TB-XDR (definición anterior al 2021) fueron menores (la diferencia fue estadísticamente significativa) cuando se sometieron a tratamiento quirúrgico, en comparación con otros pacientes (ORa: 0,4; LC del 95%: 0,2, 0,9). Es probable que este efecto esté sesgado, dado que los pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico habrían presentado otros factores que predisponían a tener malos resultados, para los cuales no fue posible hacer ajustes.

7.4 Consideraciones relativas a la implementación

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

7.5 Seguimiento y evaluación

Las tasas de mortalidad en los datos de pacientes individuales correspondientes a los resultados quirúrgicos no difirieron significativamente entre los pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico y los que solo recibieron tratamiento médico. No hubo datos suficientes sobre los eventos adversos, las complicaciones quirúrgicas ni las secuelas a largo plazo —algunas de las cuales pueden ser mortales— para que fuera posible realizar un análisis interpretable. Pese a la magnitud desconocida de las complicaciones perioperatorias, el grupo de elaboración de las directrices supuso que, en términos generales, el tratamiento quirúrgico ofrece un beneficio neto.

Lagunas en materia de investigación

Además de resumir la evidencia disponible, las revisiones realizadas para estas directrices unificadas pusieron de manifiesto varias lagunas en los conocimientos actuales sobre aspectos cruciales del tratamiento y de la atención de la TB-DR. A las estimaciones del efecto en los estudios realizados en pacientes se les asignó con frecuencia una calificación de certeza baja o muy baja, lo cual explica por qué la mayoría de las recomendaciones de estas directrices son condicionales. Persisten algunas lagunas que ya se habían detectado en anteriores directrices sobre el tratamiento de la TB (11, 12). Al completar los cuadros para pasar de los datos a las decisiones según el método GRADE, faltaban estudios sobre cómo valoran los pacientes, los cuidadores y otras partes interesadas las diferentes opciones de tratamiento y los resultados (por ejemplo, el tiempo transcurrido hasta la conversión del esputo, la curación, el fracaso del tratamiento y la recaída, la muerte y los eventos adversos graves). Las áreas que serían de interés para muchas preguntas prioritarias en el manejo programático de la TB-DR son: la investigación en materia de implementación; los estudios sobre el uso de recursos; el costo acumulativo, la aceptabilidad, la viabilidad y la equidad; los valores y las preferencias de los pacientes y de los trabajadores de la salud, así como la inclusión de indicadores de la calidad de vida.

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

Sección 1. Esquema de 6 meses de BPaLM contra la TB-RR/MDR y la TB-pre-XDR

Es necesario investigar más en las siguientes áreas:

- a. eficacia, seguridad y tolerabilidad de los esquemas de BPaLM o BPaL en subgrupos de población para los que los datos actuales son limitados o inexistentes, es decir, menores de 14 años, pacientes con TB extrapulmonar, personas con infección por el VIH con cifras de linfocitos CD4 inferiores a $100/\text{mm}^3$ y mujeres durante el embarazo y la lactancia;
- b. datos de otras regiones y países (aparte de los países con centros incluidos en estudios recientes);
- c. descripción del mecanismo y de los marcadores moleculares de la resistencia al pretomanid, que permita el desarrollo de pruebas de sensibilidad a fármacos, las implicaciones clínicas del efecto del linaje 1 sobre la eficacia del pretomanid,⁵⁰ la resistencia cruzada con el delamanid y la vigilancia de la aparición de resistencia, prestando la atención adecuada al impacto de determinadas mutaciones;
- d. documentación del perfil completo de eventos adversos del pretomanid y la frecuencia de los eventos adversos de interés, con especial atención a la hepatotoxicidad y la toxicidad para la función reproductora en el ser humano (estudios en curso);

⁵⁰ Se ha observado un efecto de linaje con las cepas del linaje 1 que muestran concentraciones inhibitorias mínimas superiores a las de otros linajes *in vitro*. No se sabe qué importancia clínica *in vivo* puede tener tal efecto (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9155602/>).

- e. estudio de la eficacia relativa del pretomanid y del delamanid y su valor adicional en los esquemas de politerapia;
- f. estudios que capten resultados respecto a los cuales la evidencia es escasa actualmente (por ejemplo, aparición de farmacorresistencia y calidad de vida);
- g. investigación sobre las diferencias geográficas en la frecuencia y intensidad de los eventos adversos relacionados con el linezolid y la causa subyacente (se observaron diferencias entre norte y sur en los análisis *a posteriori* de las diferencias notables y sin causa aparente en los eventos adversos relacionados con el linezolid entre distintos centros);
- h. exploración de la posibilidad de sustituir la moxifloxacina por levofloxacina;
- i. exploración del alcance de la resistencia cruzada entre la bedaquilina y la clofazimina;
- j. seguimiento de la resistencia a medicamentos nuevos y reposicionados;
- k. exploración de métodos para garantizar la adhesión al tratamiento;
- l. exploración de la composición de los esquemas cuando se disponga de fármacos de nueva generación; y
- m. exploración de la eficacia de otros esquemas de 6 meses.

Sección 2. Esquema totalmente oral de 9 meses de duración contra la TB-RR/MDR

Es necesario investigar más en las siguientes áreas:

- a. eficacia y seguridad de las variantes del esquema acortado de tratamiento contra la TB-MDR, en las que el medicamento inyectable se sustituye por un medicamento oral (por ejemplo, la bedaquilina) y la duración total se reduce a 6 meses o menos;
- b. comparación de la eficacia de estas variantes del esquema acortado para:
 - i. subgrupos de pacientes que a menudo han sido excluidos sistemáticamente de los estudios o de las cohortes de los programas de los países (por ejemplo, pacientes pediátricos, pacientes con farmacorresistencia adicional, pacientes con TB extrapulmonar y mujeres durante el embarazo o la lactancia);
 - ii. entornos donde hay una elevada resistencia subyacente a fármacos distintos de las fluoroquinolonas y a medicamentos inyectables de segunda línea (por ejemplo, resistencia a la pirazinamida o resistencia de alto nivel a la isoniacida);
- c. ensayos clínicos aleatorizados adicionales y razones de probabilidades sobre los esquemas acortados totalmente orales contra la TB-MDR, que también permitan comparar los esquemas acortados totalmente orales con los esquemas alargados totalmente orales;
- d. datos programáticos de otros países aparte de Sudáfrica;
- e. datos sobre pacientes pediátricos, mujeres durante el embarazo, personas de edad avanzada, pacientes con diabetes y otros grupos poblacionales especiales;
- f. datos sobre pacientes que presentan una enfermedad por TB extensa;
- g. información sobre la frecuencia y los mecanismos de adquisición de resistencia a la bedaquilina y los marcadores genéticos que indican una probable resistencia; y
- h. determinación de los fármacos acompañantes óptimos que protegen a la bedaquilina y limitan la aparición de resistencia a la bedaquilina; esto incluye considerar la necesidad de proteger el largo "período residual" de posible exposición a un solo fármaco (dada su semivida excepcionalmente larga) si se suspende la bedaquilina al mismo tiempo que los fármacos acompañantes.

Sección 3. Esquemas alargados contra la TB-RR/MDR

Es necesario investigar más en las siguientes áreas:

- a. combinación óptima de fármacos y el enfoque idóneo para diseñar esquemas para la población adulta y pediátrica con TB-RR/MDR, con o sin resistencia adicional a fármacos clave;
- b. ensayos clínicos aleatorizados, por el momento inexistentes, especialmente los que se refieren a nuevos fármacos y esquemas: la publicación de los resultados de los primeros ensayos de fase III sobre la TB-MDR ha dado lugar a un debate sobre la trascendencia clínica del diseño y los criterios de valoración elegidos para estos estudios, lo que a veces requiere un análisis adicional de datos fuera del protocolo para examinar el posible valor adicional de las intervenciones experimentales;
- c. inclusión y notificación por separado de los resultados de subgrupos poblacionales clave en los ensayos clínicos aleatorizados, en particular la población pediátrica, las mujeres durante el embarazo y las mujeres durante la lactancia, así como las personas con infección por el VIH que reciben tratamiento;
- d. estudios de farmacocinética y seguridad para determinar las dosis óptimas de los fármacos (especialmente durante el embarazo) y el efecto de la manipulación extemporánea de las formas de dosificación existentes;
- e. registro completo de los eventos adversos y los datos estandarizados respecto a la clase de órgano afectado, la gravedad, la intensidad y la certeza de la asociación, para posibilitar una comparación significativa de la asociación entre los eventos adversos y la exposición a los distintos fármacos entre distintos estudios o subgrupos de pacientes y diferentes esquemas;
- f. determinación del número mínimo de fármacos y la duración mínima del tratamiento (sobre todo en pacientes que han recibido con anterioridad tratamiento para la TB-MDR);
- g. mejora de los métodos de diagnóstico y de las pruebas de sensibilidad a fármacos (por ejemplo, pruebas para determinar la resistencia a la pirazinamida), en especial en el caso de fármacos para los que no se dispone actualmente de métodos moleculares rápidos sobre el terreno;
- h. otras investigaciones y avances que serían particularmente útiles en lo que atañe a los siguientes fármacos:
 - i. *levofloxacin*a: optimización de la dosis; el estudio Opti-Q proporcionará en breve nueva información al respecto (126);
 - ii. *bedaquilina*: optimización de la duración tanto en la población adulta como en la pediátrica, y uso durante el embarazo;
 - iii. *linezolid*: optimización de la dosis y la duración tanto en la población adulta como en la pediátrica, así como factores predictivos de las reacciones adversas de los pacientes;
 - iv. *clofazimina*: optimización de la dosis, especialmente en la población pediátrica, cualquier valor adicional derivado de usar una dosis de carga, y disponibilidad de métodos de pruebas de sensibilidad a fármacos;
 - v. *cicloserina* y *terizidona*: diferencias de eficacia entre ambos medicamentos, métodos para analizar la sensibilidad a ellos, y prácticas óptimas en la atención psiquiátrica de las personas que toman estos fármacos;
 - vi. *delamanid*: mejor conocimiento de su papel en los esquemas contra la TB-MDR, en particular en los pacientes pediátricos (farmacocinética y farmacodinámica), las personas con infección por el VIH y las mujeres durante el embarazo; mecanismos de desarrollo de la farmacorresistencia; y optimización de la duración tanto en la población adulta como en la pediátrica;
 - vii. *pirazinamida*: pruebas moleculares para detectar la farmacorresistencia (ya sea mediante pruebas con sondas lineales u otros métodos);
 - viii. *fármacos carbapenémicos*: dada su efectividad en las revisiones de la evidencia, es importante realizar más investigaciones sobre su papel en los esquemas de tratamiento contra la TB-MDR,

- lo que incluye el posible papel y la costo-eficacia del ertapenem (que puede administrarse por vía intramuscular) como sustituto del meropenem y de la combinación imipenem-cilastatina;
- ix. *amikacina*: seguridad y efectividad de la administración tres veces por semana en una dosis mayor (alrededor de 25 mg/kg al día) (78);
 - i. determinación de los factores que determinan la duración óptima del tratamiento (por ejemplo, antecedentes de tratamiento anterior, patrones de resistencia al inicio, localización de la enfermedad y edad); y
 - j. exploración de estrategias para optimizar el equilibrio entre los beneficios y los daños de la duración del esquema, mediante enfoques de estratificación de riesgos.

Sección 4. Esquema contra la TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (TB-Hr)

La elaboración de las recomendaciones actuales fue posible gracias a la disponibilidad de un conjunto de datos de pacientes individuales con TB-Hr a escala mundial. Al igual que en otros análisis de datos de pacientes individuales que se han realizado en años recientes para fundamentar las directrices de la OMS sobre el tratamiento, el análisis de datos de pacientes individuales sobre la TB-Hr facilitó la comparación entre diferentes grupos de pacientes, algunos ajustes en función de covariables y una mejor interpretación de los resultados (57). Es importante que los investigadores y los programas nacionales sigan contribuyendo con registros de pacientes a la base de datos de pacientes individuales con TB-Hr, a fin de acrecentar su valor como fuente de información para futuras políticas en materia de tratamiento.

Todas las recomendaciones fueron condicionales y se basaron en un grado muy bajo de certeza en las estimaciones del efecto; por lo tanto, es necesario realizar más investigaciones para fundamentar el perfeccionamiento de las políticas con el fin de optimizar el tratamiento de la TB-Hr. El grupo de elaboración de las directrices estableció varias prioridades en materia de investigación, incluidas las siguientes:

- a. necesidad de ensayos clínicos aleatorizados en los que se evalúen la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de esquemas de tratamiento contra la TB-Hr y para los casos con resistencia adicional a otros fármacos, como el etambutol o la pirazinamida (por ejemplo, multirresistencia);
- b. investigación para aclarar los posibles beneficios y riesgos del tratamiento con isoniacida en dosis altas;
- c. estudios de gran calidad sobre cómo optimizar la composición y la duración de los esquemas en la población infantil y adulta, en particular en lo que se refiere a la isoniacida en dosis altas, las fluoroquinolonas y otros fármacos de segunda línea, y de qué manera acortar el tratamiento con pirazinamida;
- d. estudios de modelización para estimar el número de pacientes que es necesario tratar para el uso empírico de un esquema de tratamiento contra la TB-Hr, con un equilibrio entre los riesgos y los beneficios;
- e. estudios de gran calidad sobre la prolongación del tratamiento en los pacientes con infección por el VIH;
- f. estudios de gran calidad en los que se evalúen los esquemas contra la TB extrapulmonar o diseminada;
- g. viabilidad de desarrollar combinaciones en dosis fijas únicamente para el esquema REZ (integrando o no la levofloxacina);
- h. seguimiento de la respuesta de los pacientes mediante los genotipos de resistencia a la isoniacida (por ejemplo, las mutaciones de *katG* en comparación con las de *inhA*), ya sea en un paciente determinado o en un grupo poblacional;

- i. costo-eficacia de diferentes métodos para las pruebas de sensibilidad a fármacos, incluidas las pruebas rápidas de detección de la resistencia a la isoniacida y a la rifampicina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento;
- j. investigación mediante acción participativa dentro de las comunidades y con otras partes interesadas (por ejemplo, profesionales sobre el terreno y trabajadores de la comunidad) para explorar los factores socioculturales que pueden facilitar la adhesión al tratamiento e influir en los resultados; y
- k. efecto de la multirresistencia subyacente a las fluoroquinolonas y la isoniacida en los resultados del tratamiento.

Sección 5. Seguimiento de la respuesta de los pacientes al tratamiento contra la TB-RR/MDR mediante el cultivo

Es necesario investigar más en las siguientes áreas:

- a. análisis de los factores predictivos y biomarcadores del fracaso del tratamiento (relacionados con la cepa, el esquema y el huésped) y de la respuesta bacteriológica en los siguientes subgrupos importantes, que sería útil para determinar más opciones de ahorro de recursos y reducir el tiempo necesario para tomar decisiones:
 - i. pacientes menores de 15 años;
 - ii. pacientes con TB extrapulmonar (diferentes formas);
 - iii. pacientes que siguen esquemas acortados de tratamiento contra la TB-MDR (estandarizados o variantes totalmente orales);
- b. mantenimiento de la evaluación del posible papel de las pruebas moleculares rápidas de próxima generación, más allá de las pruebas diagnósticas, para hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento; y
- c. evaluación de los desafíos en materia de ingeniería genética para aplicar sistemas de cultivo en medio líquido más asequibles.

Sección 6. Comienzo del tratamiento antirretroviral en pacientes que siguen esquemas contra la TB-RR/MDR

No se detectaron lagunas en materia de investigación.

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

Es necesario investigar más en las siguientes áreas:

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

Referencias

1. Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
2. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf).
3. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/55997>).
4. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis (WHO/TB/96.210 Rev.1). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1997 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63465/WHO_TB_96.210_\(Rev.1\).pdf?jsessionid=20AD8869DC687E069E0D25D8267E4025?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63465/WHO_TB_96.210_(Rev.1).pdf?jsessionid=20AD8869DC687E069E0D25D8267E4025?sequence=1)).
5. Normas para establecer proyectos piloto DOTS plus para el tratamiento de la tuberculosis con farmacorresistencia múltiple (TB-MDR) (WHO/CDS/TB/2000.279). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66368/WHO_CDS_TB_2000.279.pdf?sequence=1).
6. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2006.361). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246249>).
7. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – emergency update (WHO/HTM/TB/2008.402). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43965>).
8. Directrices para el manejo programático de la tuberculosis drogorresistente, actualización del 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/Guias-Tecnicas-MPTD-2011-Spanish-2011.pdf>).
9. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/84879>).
10. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/137334>).
11. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.4). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1>).
12. Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 (https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52261/9789275321874_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
13. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137334/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf?sequence=1).

14. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:684-92. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201001-0077OC>.
15. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébuq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19:517-24. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0535>.
16. Trébuq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22:17-25. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0498>.
17. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1188-94. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0075>.
18. Nunn AJ, Phillips PP, Meredith SK, Chiang C-Y, Conradie F, Dalai D et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380:1201-13. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811867>.
19. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results (WHO/CDS/TB/2018.2). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<https://www.who.int/publications/m/item/WHO-CDS-TB-2018.2>).
20. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020;382:893-902. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>.
21. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Goolam Mahomed A et al. An all-oral 6-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter, randomized controlled clinical trial (the NExT Study). *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:1214-27. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1779OC>.
22. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387:810-23. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430>.
23. Salinger DH, Nedelman JR, Mendel C, Spigelman M, Hermann DJ. Daily dosing for Bedaquiline in patients with tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63. doi: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00463-19>.
24. Título del protocolo: A Phase 3 partially-blinded, randomized trial assessing the safety and efficacy of various doses and treatment durations of linezolid plus bedaquiline and pretomanid in participants with pulmonary infection of either extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), pre-XDR-TB or treatment intolerant or non-responsive multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). 2020.
25. Nunn AJ, Phillips PP, Mitchison DA. Timing of relapse in short-course chemotherapy trials for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:241-2. doi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20074418>.
26. Gomez GB, Siapka M, Conradie F, Ndjeka N, Garfin AMC, Lomtadze N et al. Cost-effectiveness of bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa, Georgia and the Philippines. *BMJ Open*. 2021;11. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051521>.
27. Mulder C, Rupert S, Setiawan E, Mambetova E, Edo P, Sugiharto J et al. Budgetary impact of using BPAL for treating extensively drug-resistant tuberculosis. *BMJ Global Health*. 2022;7. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007182>.
28. Sweeney S. TB-PRACTECAL innovating TB-MDR treatment - preliminary cost-effectiveness analysis 2022.
29. van de Berg SEJ, Pelzer PT, van der Land AJ, Abdrakhmanova E, Ozi AM, Arias M et al. Acceptability, feasibility, and likelihood of stakeholders implementing the novel BPAL regimen to treat extensively drug-resistant tuberculosis patients. *BMC Public Health*. 2021;21. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11427-y>.

30. Stringer B, Lowton K, James N, Nyang'wa BT. Capturing patient-reported and quality of life outcomes with use of shorter regimens for drug-resistant tuberculosis: mixed-methods substudy protocol, TB PRACTECAL-PRO. *BMJ Open*. 2021;11. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043954>.
31. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud [de próxima publicación en español].
32. Drug approval package: Pretomanid [sitio web]. Maryland, Estados Unidos de América: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos; 2019 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm).
33. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1).
34. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>).
35. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5>).
36. HIV drug interactions [sitio web]. Liverpool, Reino Unido: Universidad de Liverpool; 2020 (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>).
37. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update (WHO/HTM/TB/2017.05). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf?sequence=1>).
38. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Atención y apoyo para la tuberculosis. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; [de próxima publicación en español].
39. ShORRT (Short, all-Oral Regimens for Rifampicin-resistant Tuberculosis) research package. Ginebra: Organización Mundial de la Salud y Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales; 2015 (https://tdr.who.int/docs/librariesprovider10/brochures/all_oral_str_or_information_sheet_final.pdf?sfvrsn=59ffefbb_1).
40. ZYVOX®. Nueva York: Pfizer; 2010 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021130s022lbl.pdf).
41. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/56062>).
42. Ndjeka N, Campbell JR, Meintjes G, Maartens G, Schaaf HS, Hughes J et al. Treatment outcomes 24 months after initiating short, all-oral bedaquiline-containing or injectable-containing rifampicin-resistant tuberculosis treatment regimens in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:1042-51. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00811-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00811-2).
43. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2019 (<https://www.who.int/news-room/articles-detail/public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis>).
44. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2021 (https://www.who.int/news-room/articles-detail/public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis_06292021#_ftn1).

45. Global Drug Facility (GDF) products catalog. Ginebra: Alianza Alto a la TB; 2022 (<https://www.stoptb.org/global-drug-facility-gdf/gdf-product-catalog>).
46. Brill MJE, Svensson EM, Pandie M, Maartens G, Karlsson MO. Confirming model-predicted pharmacokinetic interactions between bedaquiline and lopinavir/ritonavir or nevirapine in patients with HIV and drug-resistant tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49:212-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.10.020>.
47. Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6406-12. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.03246-14>.
48. Svensson EM, Aweeka F, Park J-G, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:2780-7. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00191-13>.
49. Cerrone M, Bracchi M, Wasserman S, Pozniak A, Meintjes G, Cohen K et al. Safety implications of combined antiretroviral and anti-tuberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19:23-41. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1694901>.
50. Acquah R, Mohr-Holland E, Daniels J, Furin J, Loveday M, Mudaly V et al. Outcomes of children born to pregnant women with drug-resistant tuberculosis treated with novel drugs in Khayelitsha, South Africa: a report of five patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:e191-e2. doi: <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003069>.
51. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, Master I, Hlangu S, Reddy T et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020; Publicado en línea el 6 de marzo del 2020. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa189>.
52. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance [WHO/HTM/TB/2016.07]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>).
53. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide (WHO/CDS/TB/2018.19). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf>).
54. Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kuksa L et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J*. 2019;54:1901522. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01522-2019>.
55. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. 2012;9:e1001300. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>.
56. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredt T, Seddon JA et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15:e1002591. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002591>.
57. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018;392:821-34. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1).
58. Seddon JA, Hesseling AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax*. 2014;69:458-64. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203900>.

59. Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis [sitio web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 ([https://www.who.int/news/item/16-02-2018-public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-rifampicin-and-multidrug-resistant-\(mdr-rr-tb\)-tuberculosis](https://www.who.int/news/item/16-02-2018-public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-rifampicin-and-multidrug-resistant-(mdr-rr-tb)-tuberculosis)).
60. Safety and efficacy trial of delamanid for 6 months in patients with multidrug resistant tuberculosis. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.; 2016 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>).
61. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V, Ticona E, Segura P et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group Phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:249-59. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30426-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30426-0).
62. Khan U, Huerga H, Khan AJ, Mitnick CD, Hewison C, Varaine F et al. The endTB observational study protocol: treatment of TB-MDR with bedaquiline or delamanid containing regimens. *BMC Infect Dis*. 2019;19. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4378-4>.
63. Svensson EM, du Bois J, Kitshoff R, de Jager VR, Wiesner L, Norman J et al. Relative bioavailability of bedaquiline tablets suspended in water: implications for dosing in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:2384-92.
64. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250614/9789241549899-eng.pdf?sequence=1>).
65. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2017.20). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258941/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf?sequence=1>).
66. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2020;8:383-94. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30047-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30047-3).
67. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of TB-XDR: a study in China. *Eur Respir J*. 2015;45:161-70. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00035114>.
68. Dooley KE, Miyahara S, von Groote-Bidlingmaier F, Sun X, Hafner R, Rosenkranz SL et al. Early bactericidal activity of different isoniazid doses for drug resistant TB (INHindsight): a randomized open-label clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1416-24. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1960OC>.
69. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel JP, Torok ME, Van Wart SA et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3244-53. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00064-11>.
70. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis*. 2010;90:375-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.07.003>.
71. Sun F, Ruan Q, Wang J, Chen S, Jin J, Shao L et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6297-301. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.02784-14>.
72. Akkerman OW, Odish OF, Bolhuis MS, de Lange WC, Kremer HP, Lujckx G-JR et al. Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid and serum in multidrug-resistant tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2016;62:523-4. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/civ921>.
73. Tucker EW, Pieterse L, Zimmerman MD, Udawadia ZF, Peloquin CA, Gler MT et al. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e00913-19. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00913-19>.

74. Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1985;10:532-4. doi: <https://doi.org/10.2165/00003088-198510060-00006>.
75. Linh NN, Viney K, Gegia M, Falzon D, Glaziou P, Floyd K et al. World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update. *Eur Respir J*. 2021;58. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00804-2021>.
76. Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. Sirturo (bedaquiline) label [sitio web]. Maryland, Estados Unidos de América: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos; 2012 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf).
77. Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, 22.a lista, 2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>).
78. Mao Y, Dai D, Jin H, Wang Y. The risk factors of linezolid-induced lactic acidosis: a case report and review. *Med*. 2018;97:e12114. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012114>.
79. Hornik CP, Herring AH, Benjamin DK, Capparelli EV, Kearns GL, van den Anker J et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:748-53. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828be70b>.
80. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44840>).
81. Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest*. 2001;119:1730-6. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.119.6.1730>.
82. Nolan C, Goldberg S. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:952-8. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475140/>.
83. Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Lim SY et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2008;8. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-6>.
84. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018;6:265-75. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30078-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30078-X).
85. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1431-46. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkr159>.
86. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Update. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/ CDC recommendations—United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly*. 2001;50:733-5. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11787580/>.
87. Voogt GR, Schoeman HS. Ototoxicity of aminoglycoside drugs in tuberculosis treatment. *S Afr J Commun Disord*. 1996;43:3-6. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9265840/>.
88. Gülbay BE, Gürkan ÖU, Yıldız ÖA, Önen ZP, Erkeköl FÖ, Baççioğlu A et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med*. 2006;100:1834-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.01.014>.
89. Bloss E, Kukša L, Holtz TH, Riekstina V, Skripčonoka V, Kammerer S et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000-2004. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:275-81. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132617/>.
90. Oxlade O, Falzon D, Menzies D. The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2012;39:626-34. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00065311>.

91. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children (WHO/HTM/TB/2013.16). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1).
92. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance (WHO/HTM/TB/2016.07). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>).
93. Bollela VR, Namburete NI, Feliciano CS, Macheque D, Harrison LH, Caminero J. Detection of katG and inhA mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20:1099-104. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0864>.
94. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind S, LN F et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:603-62. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.167.4.603>.
95. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1154-63. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cis630>.
96. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, 2.^a edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1).
97. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2020.
98. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1185-92. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30190-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30190-6).
99. Ramachandran G, Kumar AKH, Srinivasan R, Geetharani A, Sugirda P, Nandhakumar B et al. Effect of rifampicin & isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. *Indian J Med Res*. 2012;136:979. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391793/>.
100. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32:101-19. doi: <https://doi.org/10.2165/00003088-199732020-00002>.
101. Lempens P, Meehan CJ, Vandelannoote K, Fissette K, de Rijk P, Van Deun A et al. Isoniazid resistance levels of *Mycobacterium tuberculosis* can largely be predicted by high-confidence resistance-conferring mutations. *Sci Rep*. 2018;8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21378-x>.
102. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:e147-e95. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>.
103. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.7). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf>).
104. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (WHO/HTM/TB/2014.03). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf?sequence=1).
105. Kurbatova EV, Gammimo VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, Falzon D et al. Frequency and type of microbiological monitoring of multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:1553-5. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0101>.

106. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J*. 2016;48:1160-70. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00462-2016>.
107. Manual de bioseguridad en el laboratorio de tuberculosis (WHO/HTM/TB/2012.11). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92661/9789243504636_spa.pdf?sequence=1).
108. Friedrich SO, Rachow A, Saathoff E, Singh K, Mangu CD, Dawson R et al. Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. *Lancet Respir Med*. 2013;1:462-70. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70119-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70119-X).
109. Jayakumar A, Savic RM, Everett CK, Benator D, Alland D, Heilig CM et al. Xpert MTB/RIF assay shows faster clearance of *Mycobacterium tuberculosis* DNA with higher levels of rifapentine exposure. *J Clin Microbiol*. 2016;54:3028-33. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.01313-16>.
110. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schecter G et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis*. 2005;40:968-75. doi: <https://doi.org/10.1086/428582>.
111. Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375:1798-807. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60492-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60492-8).
112. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1700-6. doi: <https://doi.org/10.3201/eid1411.080729>.
113. El Sahly H, Teeter L, Pawlak R, Musser J, Graviss E. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. *J Infect*. 2006;53:5-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.10.002>.
114. Jamal L, Guibu I, Tancredi M, Ramalho M, Vasconcelos G, Cota I et al. Reliability and usefulness of TB/HIV co-infection data proceeding from developing countries. Bangkok, Tailandia: Conferencia Internacional sobre el Sida; 2004.
115. Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, Sture I, Kammerer S, Chen MP et al. Treatment outcome of multidrug/ extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000-2004. *Eur Respir J*. 2010;36:584-93. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00003710>.
116. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungoussova OS et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J*. 2007;30:623-6. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00077307>.
117. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Poggi S, Güemes Gurtubay J, Alberti F et al. Multidrug-resistant tuberculosis in AIDS patients at the beginning of the millennium. *Medicina*. 2006;66:399-404. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17137168/>.
118. Shean KP, Willcox PA, Siwendu SN, Laserson KF, Gross L, Kammerer S et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winelands, South Africa, 1992-2002. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:1182-9. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812049/>.
119. Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S, Mankatittham W, Sirinak C, Sattayawuthipong W et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2009;9. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-42>.
120. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach: 2010 revision. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44379/9789241599764_eng.pdf?sequence=1).

121. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010;362:697-706. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905848>.
122. Havlir D, Ive P, Kendall M, Luetkemeyer A, Swindells S, Kumwenda J et al. International randomized trial of Immediate vs. early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 5221 STRIDE study. Boston, Estados Unidos de América: VIII Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI); 2011 (Los resúmenes de las CROI anteriores al 2014 ya no están disponibles en línea).
123. Blanc F, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E et al. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis: "34% reduction in mortality in early arm". Viena, Austria: XVIII Conferencia Internacional sobre el Sida; 2010 (www.natap.org/2010/IAS/IAS_91.htm).
124. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y et al. Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62:887-95. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw002>.
125. Harris RC, Khan MS, Martin LJ, Allen V, Moore DAJ, Fielding K et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016;16. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1585-0>.
126. Universidad de Boston. Efficacy and safety of levofloxacin for the treatment of TB-MDR (Opti-Q) [sitio web]. Maryland, Estados Unidos: Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos; 2022 (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01918397>).

Anexo 1. Cuadro complementario

Resumen de los cambios en las recomendaciones de la OMS sobre el tratamiento de la TB resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) entre el 2019, el 2020 y la actualización presente (2022).

Notas:

- Las *Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente* son una compilación de las recomendaciones actualmente válidas y de nuevas recomendaciones sobre el tratamiento y el manejo de la TB-RR/MDR; incluyen nuevas recomendaciones formuladas en el 2022 y todas las recomendaciones válidas que ya se habían publicado.
- En la presente actualización (2022) hay dos recomendaciones nuevas (recomendaciones 1.1 y 2.1). La recomendación 1.1 es un desarrollo basado en la nueva evidencia sobre el esquema de bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacin (BPaLM) y el esquema de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL); la recomendación 2.1 es una actualización de una recomendación anterior sobre esquemas acortados contra la TB-RR/MDR.
- Las recomendaciones sobre el uso de la bedaquilina y el delamanid en menores de 3 y 6 años se agregaron a partir de las *Directrices unificadas de la OMS sobre tuberculosis. Módulo 5. Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente*.
- Las recomendaciones sobre la atención y el apoyo relacionados con la tuberculosis se agrupan en un submódulo propio de las *Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4. Tratamiento*.
- Las recomendaciones restantes no se han modificado.

Recomendaciones de la actualización del 2019	Recomendaciones de la actualización del 2020	Recomendaciones de la actualización del 2022
<i>No incluidas en las directrices del 2019</i>	Sección 4: Esquema de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) para la tuberculosis multirresistente con resistencia adicional a las fluoroquinolonas	Sección 1: Esquema de 6 meses de tratamiento con bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacin (BPaLM) contra la TB-RR/MDR o la TB-pre-XDR
<i>No incluidas en las directrices del 2019</i>	<p>4.1 En condiciones de investigación operativa se puede utilizar un esquema de tratamiento de seis a nueve meses de duración, compuesto de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL), en los pacientes con tuberculosis multirresistente (TB-MDR) con resistencia a las fluoroquinolonas, que reúnan los siguientes requisitos: que no hayan estado expuestos a la bedaquilina y el linezolid en absoluto o que no hayan estado expuestos a estos medicamentos durante más de 2 semanas.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p>(Recomendación nueva)</p>	<p>1.1 La OMS sugiere el uso del esquema de tratamiento de 6 meses de duración compuesto de bedaquilina, pretomanid, linezolid (600 mg) y moxifloxacin (BPaLM) en lugar de esquemas de 9 meses de duración o más (18 meses) en los pacientes con TB-RR/MDR.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p>(Recomendación nueva, que sustituye a la 4.1 de la actualización del 2020)</p>

Recomendaciones de la actualización del 2019	Recomendaciones de la actualización del 2020	Recomendaciones de la actualización del 2022
<p>Sección 4: Uso del esquema estandarizado acortado para el tratamiento de la TB-MDR</p>	<p>Sección 2: Esquema acortado totalmente oral con bedaquilina para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente</p>	<p>Sección 2: Esquema totalmente oral de 9 meses de duración contra la TB-RR/MDR</p>
<p>En pacientes con TB-MDR/RR que no han recibido previamente tratamiento durante más de 1 mes con fármacos de segunda línea utilizados en el esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR o en los que se ha descartado la resistencia a las fluoroquinolonas y a los fármacos inyectables de segunda línea, se puede utilizar un esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR de 9 a 12 meses, en lugar de los esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>2.1 Se recomienda un esquema acortado totalmente oral con bedaquilina de nueve a doce meses de duración en los pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) confirmada, que reúnan los siguientes requisitos: que no hayan estado expuestos al tratamiento con los medicamentos de segunda línea contra la TB utilizados en este esquema durante más de un mes y que se haya descartado en ellos la resistencia a las fluoroquinolonas.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia)</i></p> <p><i>(Recomendación actualizada)</i></p>	<p>2.1 La OMS sugiere utilizar el esquema totalmente oral de 9 meses de duración en lugar de esquemas alargados (18 meses) en pacientes con TB-RR/MDR y en los que se haya descartado la resistencia a las fluoroquinolonas.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Recomendación nueva, que sustituye a la 2.1 de la actualización del 2020)</i></p>

Recomendaciones de la actualización del 2019	Recomendaciones de la actualización del 2020	Recomendaciones de la actualización del 2022
<p>Sección 2: Composición de los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR</p>	<p>Sección 3: Esquemas alargados para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente</p>	<p>Sección 3: Esquemas alargados contra la TB-RR/MDR</p>
<p>En pacientes con TB-MDR/RR que siguen esquemas de tratamiento alargados, se deben incluir los tres fármacos del grupo A y al menos un fármaco del grupo B para asegurarse de que el tratamiento comience con al menos cuatro fármacos contra la tuberculosis que probablemente sean efectivos y que se incluyan al menos tres fármacos durante el resto del tratamiento después de que se suspenda la administración de la bedaquilina.⁵¹ Si solo se utilizan uno o dos fármacos del grupo A, se deben incluir los dos fármacos del grupo B. Si el esquema no puede estar compuesto únicamente por fármacos de los grupos A y B, se añaden fármacos del grupo C para completarlo.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.1 En los pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) que siguen esquemas de tratamiento alargados, se deben incluir los tres fármacos del grupo A y al menos un fármaco del grupo B, para asegurarse de que el tratamiento comience con al menos cuatro fármacos contra la TB que probablemente sean efectivos y de que se incluyan al menos tres fármacos durante el resto del tratamiento si se suspende la administración de la bedaquilina. Si solo se utilizan uno o dos fármacos del grupo A, se deben incluir los dos fármacos del grupo B. Si el esquema no puede estar compuesto únicamente por fármacos de los grupos A y B, se añaden fármacos del grupo C para completarlo.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p><i>(Modificación de la palabra “después” por “si” en referencia a la interrupción de la bedaquilina)</i></p>	<p>3.1 En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) que siguen esquemas de tratamiento alargados, se deben incluir los tres fármacos del grupo A y al menos un fármaco del grupo B para asegurarse de que el tratamiento comience con al menos cuatro fármacos contra la TB que probablemente sean eficaces, y que se incluyan al menos tres fármacos durante el resto del tratamiento si se suspende la administración de la bedaquilina. Si solo se utilizan uno o dos fármacos del grupo A, se deben incluir ambos fármacos del grupo B. Si el esquema no puede estar compuesto exclusivamente por fármacos de los grupos A y B, se agregan fármacos del grupo C para completarlo.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>
<p>La kanamicina y la capreomicina no deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.2 La kanamicina y la capreomicina no deben incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>	<p>3.2 La kanamicina y la capreomicina no deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>

⁵¹ Grupo A: levofloxacina o moxifloxacina; bedaquilina; linezolid. Grupo B: clofazimina; cicloserina o terizidona. Grupo C: etambutol; delamanid; pirazinamida; imipenem-cilastatina; meropenem; amikacina (estreptomycin); etionamida o protionamida; ácido paraaminosalicílico (véase también el cuadro 3.1).

Recomendaciones de la actualización del 2019	Recomendaciones de la actualización del 2020	Recomendaciones de la actualización del 2022
<p>La levofloxacin o la moxifloxacin deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>1.2 La levofloxacin o la moxifloxacin deben incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>	<p>3.3 La levofloxacin o la moxifloxacin deben incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación firme, grado moderado de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>
<p>La bedaquilina debe incluirse en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en pacientes de 18 años en adelante.</p> <p><i>(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)</i></p> <p>La bedaquilina también puede incluirse en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en pacientes de 6-17 años.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.3 La bedaquilina debe incluirse en los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en pacientes de 18 años en adelante.</p> <p><i>(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)</i></p> <p>La bedaquilina también puede incluirse en los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en pacientes de 6 a 17 años.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>	<p>3.4 La bedaquilina debe incluirse en esquemas alargados de tratamiento de la TB multirresistente (TB-MDR) en pacientes de 18 años en adelante.</p> <p><i>(Recomendación firme, grado moderado de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p> <p>La bedaquilina también puede incluirse en esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR en los pacientes de 6-17 años.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p> <p>En menores de 6 años con TB-RR/MDR, se puede utilizar un esquema de tratamiento totalmente oral que contenga bedaquilina.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Recomendación nueva y adicional)</i></p>
<p>El linezolid debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.3 El linezolid debe incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones del efecto)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>	<p>3.5 El linezolid debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación firme, grado moderado de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>

Recomendaciones de la actualización del 2019	Recomendaciones de la actualización del 2020	Recomendaciones de la actualización del 2022
<p>La clofazimina y la cicloserina o la terizidona pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.6 La clofazimina y la cicloserina o la terizidona pueden incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i> <i>(Sin cambios)</i></p>	<p>3.6 La clofazimina y la cicloserina o la terizidona pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i> <i>(Sin cambios)</i></p>
<p>El etambutol puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.7 El etambutol puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i> <i>(Sin cambios)</i></p>	<p>3.7 El etambutol puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i> <i>(Sin cambios)</i></p>
<p>El delamanid puede incluirse en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR de 3 años de edad en adelante que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, certeza moderada en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.8 El delamanid puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR de 3 años de edad en adelante que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, certeza moderada en las estimaciones del efecto)</i> <i>(Sin cambios)</i></p>	<p>3.8 El delamanid puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR de 3 años en adelante que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, grado moderado de certeza en la evidencia)</i> <i>(Sin cambios)</i> En los menores de 3 años con TB-RR/MDR, se puede utilizar el delamanid como parte de esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i> <i>(Recomendación nueva y adicional)</i></p>
<p>La pirazinamida puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.9 La pirazinamida puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i> <i>(Sin cambios)</i></p>	<p>3.9 La pirazinamida puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados. <i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i> <i>(Sin cambios)</i></p>

Recomendaciones de la actualización del 2019	Recomendaciones de la actualización del 2020	Recomendaciones de la actualización del 2022
<p>La combinación de imipenem y cilastatina (imipenem-cilastatina) o el meropenem pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.10 La combinación de imipenem y cilastatina (imipenem-cilastatina) o el meropenem pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)⁵²</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>	<p>3.10 La combinación de imipenem y cilastatina (imipenem-cilastatina) o el meropenem pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)¹</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>
<p>La amikacina puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR de 18 años en adelante que siguen esquemas alargados cuando se haya demostrado la sensibilidad a este fármaco y se puedan garantizar las medidas adecuadas para hacer el seguimiento de las reacciones adversas. Si no se dispone de amikacina, la estreptomina puede sustituirla en las mismas condiciones.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.11 La amikacina puede incluirse en el tratamiento de pacientes de 18 años en adelante con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados cuando se haya demostrado la sensibilidad a este fármaco y se puedan garantizar las medidas adecuadas para hacer el seguimiento de las reacciones adversas. Si no se dispone de amikacina, la estreptomina puede sustituirla en las mismas condiciones.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>	<p>3.11 La amikacina puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR de 18 años en adelante que siguen esquemas alargados cuando se haya demostrado la sensibilidad a este fármaco y se puedan garantizar las medidas adecuadas para hacer el seguimiento de las reacciones adversas. Si no se dispone de amikacina, la estreptomina puede sustituirla en las mismas condiciones.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>
<p>La etionamida o la protionamida pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid, o no se disponga de mejores opciones para configurar un esquema.</p> <p><i>(Recomendación condicional contra el uso, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.12 La etionamida o la protionamida pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid, o no se disponga de mejores opciones para configurar un esquema.</p> <p><i>(Recomendación condicional contra el uso, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>	<p>3.12 La etionamida o la protionamida pueden incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid, o no se disponga de mejores opciones para configurar un esquema.</p> <p><i>(Recomendación condicional contra el uso, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>

⁵² La combinación de imipenem-cilastatina y el meropenem se administran con ácido clavulánico, que solo está disponible en formulaciones en combinación con amoxicilina (amoxicilina-ácido clavulánico). La combinación de amoxicilina y ácido clavulánico no se cuenta como un fármaco adicional efectivo contra la TB y no debe usarse sin administrar concomitantemente imipenem-cilastatina o meropenem.

Recomendaciones de la actualización del 2019	Recomendaciones de la actualización del 2020	Recomendaciones de la actualización del 2022
<p>El ácido paraaminosalicílico puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid, o no se disponga de mejores opciones para configurar un esquema.</p> <p><i>(Recomendación condicional contra el uso, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.13 El ácido paraaminosalicílico puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid, o no se disponga de mejores opciones para configurar un esquema.</p> <p><i>(Recomendación condicional contra el uso, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>	<p>3.13 El ácido paraaminosalicílico puede incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados siempre y cuando no se utilicen la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid, o no se disponga de mejores opciones para configurar un esquema.</p> <p><i>(Recomendación condicional contra el uso, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>
<p>El ácido clavulánico no debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación firme contra el uso, certeza baja en las estimaciones del efecto)⁵³</i></p>	<p>3.14 El ácido clavulánico no debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación firme contra el uso, certeza baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>	<p>3.14 El ácido clavulánico no debe incluirse en el tratamiento de pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados.</p> <p><i>(Recomendación firme contra el uso, grado bajo de certeza en la evidencia)¹</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>
<p>Sección 3: Duración de los esquemas alargados de tratamiento de la TB-MDR</p>	<p>Sección 3: Esquemas alargados para la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente</p>	<p>Sección 3: Esquemas alargados contra la TB-RR/MDR</p>
<p>En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados, se sugiere para la mayoría de los pacientes una duración total del tratamiento de 18-20 meses; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.15 En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados se sugiere, para la mayoría de los pacientes, una duración total del tratamiento de 18 a 20 meses; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p><i>(No hay cambios en la redacción, pero se combinó con la sección anterior, titulada: Sección 3: Recomendación sobre el uso de esquemas alargados contra la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente)</i></p>	<p>3.15 En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados, se sugiere para la mayoría de los pacientes una duración total del tratamiento de 18-20 meses; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>

⁵³ La combinación imipenem cilastatina y el meropenem se administran con ácido clavulánico, que solo está disponible en formulaciones en combinación con amoxicilina (amoxicilina ácido clavulánico). Cuando se incluye, el ácido clavulánico no se cuenta como un fármaco adicional eficaz contra la TB ni debe usarse sin administrar imipenem cilastatina o meropenem.

Recomendaciones de la actualización del 2019	Recomendaciones de la actualización del 2020	Recomendaciones de la actualización del 2022
<p>En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados se sugiere, para la mayoría de los pacientes, una duración total del tratamiento de 15 a 17 meses después de la conversión del cultivo; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.16 En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados se sugiere, para la mayoría de los pacientes, una duración total del tratamiento de 15 a 17 meses después de la conversión del cultivo; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p><i>(No hay cambios en la redacción, pero se combinó con la sección anterior, titulada: Sección 3: Recomendaciones sobre el uso de esquemas alargados contra la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente)</i></p>	<p>3.16 En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados, se sugiere para la mayoría de los pacientes una duración total del tratamiento de 15-17 meses después de la conversión del cultivo; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>
<p>En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados con amikacina o estreptomina, se sugiere para la mayoría de los pacientes una fase intensiva de 6-7 meses; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>3.17 En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados con amikacina o estreptomina se sugiere, para la mayoría de los pacientes, una fase intensiva de seis o siete meses; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p><i>(No hay cambios sustanciales en la redacción, pero se combinó con la sección anterior, titulada: Sección 2.2: Recomendaciones sobre el uso de esquemas alargados contra la tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente)</i></p>	<p>3.17 En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados con amikacina o estreptomina, se sugiere para la mayoría de los pacientes una fase intensiva de 6-7 meses; se puede modificar la duración en función de la respuesta del paciente al tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>

Recomendaciones de la actualización del 2019	Recomendaciones de la actualización del 2020	Recomendaciones de la actualización del 2022
<p>Sección 1: Esquemas de tratamiento para la tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida</p> <p>En pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada, se recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina durante 6 meses.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>Sección 1: Esquema para la tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida</p> <p>1.1 En pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (TB-Hr) confirmada, se recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina durante seis meses.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>	<p>Sección 4: Esquema de tratamiento contra la TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida</p> <p>4.1 En pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (TB-Hr) confirmada, se recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina durante 6 meses.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>
<p>En pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada, no se recomienda agregar estreptomina ni otros fármacos inyectables al esquema de tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p>	<p>1.2 En pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada, no se recomienda agregar estreptomina ni otros fármacos inyectables al esquema de tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones del efecto)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>	<p>4.2 En pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida confirmada, no se recomienda agregar estreptomina ni otros fármacos inyectables al esquema de tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>
<p>Sección 5: Seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento de la TB-MDR mediante el cultivo</p> <p>En pacientes con TB-RR/MDR que siguen esquemas alargados, se recomienda realizar un cultivo de esputo además de la baciloscopia de esputo para hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Es aconsejable que el cultivo de esputo se repita mensualmente.</p> <p><i>(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones de la precisión de la prueba)</i></p>	<p>Sección 5: Seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento de la TB-MDR mediante el cultivo</p> <p>5.1 En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) que siguen esquemas alargados, se recomienda realizar un cultivo de esputo además de la baciloscopia de esputo para hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones de la precisión de la prueba)</i></p> <p>Es aconsejable que el cultivo de esputo se repita mensualmente.</p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>	<p>Sección 5: Seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento contra la TB-RR/MDR mediante el cultivo</p> <p>5.1 En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR) que siguen esquemas alargados, se recomienda realizar un cultivo de esputo además de la baciloscopia de esputo para hacer el seguimiento de la respuesta al tratamiento.</p> <p><i>(Recomendación firme, certeza moderada en las estimaciones de la precisión de la prueba)</i></p> <p>Es aconsejable que el cultivo de esputo se repita mensualmente.</p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>

Recomendaciones de la actualización del 2019	Recomendaciones de la actualización del 2020	Recomendaciones de la actualización del 2022
<p>Sección 6: Comienzo del tratamiento antirretroviral en pacientes que siguen esquemas de segunda línea contra la tuberculosis</p> <p>Se recomienda administrar el tratamiento antirretroviral (TAR) a todos los pacientes con infección por el VIH y TB-DR que necesiten fármacos de segunda línea contra la tuberculosis, independientemente de la cifra de linfocitos CD4, tan pronto como sea posible (en las 8 primeras semanas) después del inicio del tratamiento contra la tuberculosis.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)</i></p>	<p>Sección 6: Comienzo del tratamiento antirretroviral en pacientes que siguen esquemas de segunda línea contra la tuberculosis</p> <p>6.1 Se recomienda administrar el tratamiento antirretroviral (TAR) a todos los pacientes con infección por el VIH y TB farmacorresistente que necesiten fármacos de segunda línea contra la tuberculosis, independientemente de la cifra de linfocitos CD4, tan pronto como sea posible (en las 8 primeras semanas) después del inicio del tratamiento contra la tuberculosis.</p> <p><i>(Recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>	<p>Sección 6: Comienzo del tratamiento antirretroviral en pacientes que siguen esquemas contra la TB-RR/MDR</p> <p>6.1 Se recomienda administrar el tratamiento antirretroviral (TAR) a todos los pacientes con infección por el VIH y tuberculosis farmacorresistente que necesiten fármacos de segunda línea contra la tuberculosis, independientemente de la cifra de linfocitos CD4, tan pronto como sea posible (en las 8 primeras semanas) después del inicio del tratamiento contra la tuberculosis.</p> <p><i>(Recomendación firme, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>
<p>Sección 7: Tratamiento quirúrgico para los pacientes que siguen tratamiento farmacológico de la TB-MDR</p> <p>En pacientes con TB-RR o TB-MDR, se puede utilizar la resección pulmonar parcial (lobectomía o resección cuneiforme) programada junto con un esquema de tratamiento recomendado para la TB-MDR.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p>	<p>Sección 7: Tratamiento quirúrgico para los pacientes que siguen tratamiento farmacológico para la TB-MDR</p> <p>7.1 En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR) o con tuberculosis multirresistente (TB-MDR), se puede utilizar la resección pulmonar parcial electiva (lobectomía o resección cuneiforme) junto con un esquema de tratamiento recomendado para la TB-MDR.</p> <p><i>(Recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>	<p>Sección 7: Tratamiento quirúrgico para los pacientes que siguen tratamiento farmacológico contra la TB-RR/MDR</p> <p>7.1 En pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR) o con tuberculosis multirresistente (TB-MDR), se puede utilizar la resección pulmonar parcial electiva (lobectomía o resección cuneiforme) junto con un esquema de tratamiento recomendado para la TB-MDR.</p> <p><i>(Recomendación condicional, grado muy bajo de certeza en la evidencia)</i></p> <p><i>(Sin cambios)</i></p>
<p>Sección 8: Atención y apoyo a los pacientes con TB-RR/MDR</p>	<p>Sección 8: Atención y apoyo a los pacientes con TB-RR/MDR</p>	<p>Estas recomendaciones se presentan en un submódulo propio del documento <i>WHO Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4. Treatment - Tuberculosis care and support (38)</i></p>

Anexo 2. Población de los ensayos ZeNix y TB-PRACTECAL

Criterios de inclusión y de exclusión del estudio ZeNix

Criterios de inclusión

1. Proporcionar el consentimiento informado por escrito antes de todos los procedimientos relacionados con el ensayo (incluido todo consentimiento adicional requerido en el caso de los participantes considerados menores por la autoridad regulatoria o el comité de ética pertinentes).
2. Tener la disposición y la capacidad de asistir a las consultas de seguimiento programadas y de someterse a las evaluaciones del estudio.
3. Someterse a pruebas de detección del VIH (si se ha realizado una prueba de detección del VIH en el plazo de 1 mes antes de la selección, no se debe repetir, siempre que se pueda aportar un resultado documentado, por ejemplo, de un enzimoimmunoanálisis de adsorción [ELISA], un ensayo de inmunoelectrotransferencia o un ensayo de electroquimioluminiscencia). Si el estado con respecto a la infección por el VIH es un positivo conocido confirmado, no es necesario repetir la prueba de detección del VIH si se dispone de documentación de la presencia del VIH mediante un ELISA, un ensayo de inmunoelectrotransferencia o un ensayo de electroquimioluminiscencia.
4. Hombres o mujeres, de 14 años en adelante.

Características de la enfermedad:

5. Participantes con alguna de las siguientes afecciones de TB pulmonar:
 - a. TB-XDR⁵⁴ con:
 - i. un resultado positivo documentado de un cultivo o un resultado positivo en una prueba molecular (para *M. tuberculosis*) en una muestra de esputo obtenida en los 3 meses anteriores a la selección, o presencia confirmada de *M. tuberculosis* en el esputo en una prueba molecular realizada en los 3 meses anteriores a la selección o en el momento de la selección; y
 - ii. resistencia documentada a las rifamicinas, a una fluoroquinolona Y a un medicamento inyectable en el curso actual de diagnóstico de TB y enfermedad por TB en cualquier momento antes del período de selección o durante el mismo (puede haber sensibilidad o resistencia a la isoniacida);
 - b. TB-pre-XDR⁵⁵ con:
 - i. un resultado positivo documentado en el cultivo o un resultado positivo en una prueba molecular (para *M. tuberculosis*) en una muestra de esputo obtenida en los 3 meses anteriores a la selección, o presencia confirmada de *M. tuberculosis* en el esputo en una prueba molecular realizada en los 3 meses anteriores a la selección o en el momento de la selección; y
 - ii. resistencia documentada a las rifamicinas y a una fluoroquinolona O a un medicamento inyectable en el curso actual de diagnóstico de TB y enfermedad por TB en cualquier

⁵⁴ En el 2021 se modificó la definición de TB-XDR (véase el apartado **Definiciones**).

⁵⁵ En el 2021 se modificó la definición de TB-pre-XDR (véase el apartado **Definiciones**).

momento antes del período de selección o durante el mismo (puede haber sensibilidad o resistencia a la isoniacida);

c. TB-MDR con:

- i. un resultado positivo documentado en el cultivo o un resultado positivo en una prueba molecular (para *M. tuberculosis*) en una muestra de esputo obtenida en los 3 meses anteriores a la selección, o presencia confirmada de *M. tuberculosis* en esputo en una prueba molecular realizada en los 3 meses anteriores a la selección o en el momento de la selección; y
- ii. resistencia documentada a las rifamicinas en el curso actual de diagnóstico de TB y enfermedad por TB en cualquier momento antes del período de selección o durante el mismo (puede haber sensibilidad o resistencia a la isoniacida); y
- iii. falta de respuesta demostrada al tratamiento con el mejor esquema disponible durante 6 meses o más antes de incorporarse al estudio y que, en opinión del investigador, el paciente haya cumplido el tratamiento y vaya a cumplir el esquema del estudio;

d. TB-MDR con:

- i. un resultado positivo documentado en el cultivo o un resultado positivo en una prueba molecular (para *M. tuberculosis*) en una muestra de esputo obtenida en los 3 meses anteriores a la selección, o presencia confirmada de *M. tuberculosis* en esputo en una prueba molecular realizada en los 3 meses anteriores a la selección o en el momento de la selección; y
- ii. resistencia documentada a las rifamicinas en el curso actual de diagnóstico de TB y enfermedad por TB en cualquier momento antes del período de selección o durante el mismo (puede haber sensibilidad o resistencia a la isoniacida); e
- iii. incapacidad de continuar con un esquema de tratamiento de segunda línea debido a una intolerancia documentada a:

a. ácido paraaminosalicílico, etionamida, aminoglucósidos o fluoroquinolonas; o

b. un tratamiento actual con un fármaco no mencionado entre los anteriores que haga que el participante cumpla, en opinión del investigador, los requisitos para participar en el estudio.

6. Radiografía de tórax realizada en un plazo máximo de 6 meses antes de la selección o durante la misma, obtenida e interpretada localmente por el investigador o por una persona a quien designe para ello, con resultados compatibles con una TB pulmonar en opinión del investigador.

Anticoncepción:

7. Ausencia de capacidad reproductiva, o uso de métodos anticonceptivos eficaces, según se definen a continuación.

Ausencia de capacidad reproductiva:

- a. participante que no tenga actividad heterosexual o que observe una abstinencia sexual; o
- b. participante de sexo femenino o pareja sexual de sexo femenino de un participante de sexo masculino que se haya sometido a ooforectomía bilateral, ligadura de trompas bilateral o hysterectomía, o que se encuentre en la posmenopausia, con antecedentes de ausencia de menstruación durante al menos 12 meses consecutivos;

o

- c. participante de sexo masculino o pareja sexual de sexo masculino de una participante de sexo femenino que se haya sometido a vasectomía u orquidectomía bilateral al menos 3 meses antes de la selección.

Métodos anticonceptivos eficaces:

- a. método de barrera doble, que puede consistir en un preservativo masculino, un diafragma, un capuchón cervical o un preservativo femenino; o bien
- b. participante de sexo femenino: método de barrera combinado con anticonceptivos hormonales o un dispositivo intrauterino para la participante de sexo femenino; o
- c. pareja sexual de sexo femenino de un participante de sexo masculino: método de barrera doble o anticonceptivos hormonales o un dispositivo intrauterino para la pareja de sexo femenino;

y disposición a seguir utilizando métodos anticonceptivos durante todo el tratamiento y durante 6 meses (participantes de sexo femenino) y 12 semanas (participantes de sexo masculino) después de la última dosis de la medicación del estudio.

Criterios de exclusión

Antecedentes médicos y enfermedades concomitantes:

1. Cualquier afección (por ejemplo, una enfermedad inestable como la diabetes o la miocardiopatía no controladas, una TB extrapulmonar que requiera un tratamiento prolongado, un cáncer que pueda afectar a la supervivencia durante el período de seguimiento especificado en el protocolo) en relación con la cual, en opinión del investigador, la participación en el ensayo pueda comprometer el bienestar del participante o impedir, limitar o dificultar la interpretación de las evaluaciones especificadas en el protocolo.
2. Abuso de alcohol o drogas que, en opinión del investigador, pudiera comprometer la seguridad del participante o su capacidad de cumplir con todas las restricciones, consultas y evaluaciones especificadas en el protocolo.
3. Participantes cuya previsión de supervivencia, a juicio del investigador, no sea superior a 6 meses.
4. Puntuación <60 en la escala de Karnofsky en el momento de la selección.
5. Antecedentes de alergia o hipersensibilidad conocida a cualquiera de los fármacos en investigación del ensayo o sustancias relacionadas.
6. Índice de masa corporal <17 kg/m².
7. Infección por TB con resultados históricos de las pruebas de sensibilidad a fármacos o de la concentración inhibitoria mínima (CIM) con valores que indiquen una probable resistencia al pretomanid, el delamanid, el linezolid o la bedaquilina; se debe consultar al monitor médico del promotor para que ayude a interpretar cualquier resultado histórico disponible.
8. Participantes que, tras la evaluación de su enfermedad pulmonar, se prevé que requieran una intervención quirúrgica.
9. Participación en otros estudios clínicos con administración de fármacos en investigación en las 8 semanas anteriores a la selección o inscripción actual en un estudio de investigación en el que se utilice tratamiento farmacológico. Se puede considerar la inclusión de personas que estén participando en estudios de observación o se encuentren en el período de seguimiento de un ensayo que incluya algún tratamiento farmacológico.
10. Participantes que en el momento de la selección presenten cualquiera de las siguientes afecciones:
 - a. intervalo QT corregido mediante la fórmula de Fredericia (QTcF) en el electrocardiograma (ECG) >500 ms. Los casos de participantes con QTcF >450 ms deben consultarse y ser aprobados por el monitor médico del promotor del estudio antes de su inscripción (según las mediciones y lecturas realizadas a partir del ECG central de selección);
 - b. insuficiencia cardíaca;
 - c. antecedentes personales o familiares de prolongación congénita del segmento QT;

- d. antecedentes de hipotiroidismo o hipotiroidismo conocido, no tratado y en curso;
 - e. antecedentes de bradiarritmia, o bradiarritmia en curso; o
 - f. antecedentes de torsade de pointes (taquicardia helicoidal).
11. Mujeres con un resultado positivo en una prueba de embarazo en el momento de la selección o que ya se sepa que están embarazadas o en período de lactancia o que tengan previsto concebir durante el estudio o en los 6 meses siguientes a la suspensión del tratamiento; y varones que tengan previsto procrear durante el estudio o en los 6 meses siguientes a la suspensión del tratamiento.
 12. Neuropatía periférica de grado 3 o 4, según la DMID. O participantes con una neuropatía de grado 1 o 2 que, en opinión del investigador, probablemente progresen o empeoren a lo largo del estudio.

Tratamiento anterior y concomitante

13. Necesidad conocida (durante la selección) de uso concomitante futuro (durante el tratamiento) de cualquiera de los medicamentos que, según consta en la sección 5.3 (del protocolo del ensayo), están prohibidos o deben evitarse.
14. Uso previo de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) en las 2 semanas anteriores a la aleatorización.
15. Uso previo de antidepresivos serotoninérgicos en los 3 días anteriores a la aleatorización si el investigador prevé posibles riesgos de síndrome serotoninérgico en caso de combinación con el linezolid.
16. Participantes que hayan recibido más de 2 semanas de tratamiento con bedaquilina, linezolid o delamanid antes de la primera dosis del medicamento en investigación.
17. Participantes con TB e infección por el VIH de reciente diagnóstico que necesiten iniciar el tratamiento adecuado contra la infección por el VIH antes de haber recibido al menos 2 semanas de un esquema contra la TB.
18. Participantes con infección por el VIH en los que se prevea el uso continuo de zidovudina, estavudina o didanosina. No se debe utilizar el cobicistat como tratamiento antirretroviral (TAR) de refuerzo. Consúltense las restricciones en la sección 5.3.3 (del protocolo del ensayo), Tratamiento antirretroviral, para obtener orientación sobre el TAR durante el período de tratamiento.

Alteraciones en las pruebas diagnósticas y de laboratorio

19. Participantes con cualquiera de las siguientes alteraciones en el momento de la selección (las pruebas de laboratorio pueden repetirse durante el período de selección), según la definición del cuadro mejorado de toxicidad en población adulta (de la DMID) (noviembre del 2007):
 - a. carga viral >1000 copias/ml (salvo que se les haya diagnosticado recientemente la infección por el VIH y aún no sigan TAR y que, por lo demás, reúnan los requisitos para participar);
 - b. cifra de linfocitos CD4+ <100/μl (participantes con infección por el VIH);
 - c. concentración sérica de potasio inferior al límite inferior de la normalidad del laboratorio;
 - d. hemoglobina <9,0 g/dl o <90 g/l;
 - e. plaquetas <100 000/mm³ o <100 × 10⁹/l;
 - f. cifra absoluta de neutrófilos (CAN) <1500/mm³ o <1,5 × 10⁹/l;
 - g. aspartato-transaminasa (AST):
 - grado 3 o superior (>3,0 × LSN): deben ser excluidos;
 - los resultados entre 1,5 × LSN y 3 × LSN deben comentarse con el monitor médico del patrocinador, quien deberá aprobarlos;

- h. alanina-transaminasa (ALT):
 - grado 3 o superior ($>3,0 \times \text{LSN}$): deben ser excluidos;
 - los resultados entre $1,5 \times \text{LSN}$ y $3 \times \text{LSN}$ deben comentarse con el monitor médico del patrocinador, quien deberá aprobarlos;
- i. bilirrubina total:
 - superior a $1,5 \times \text{LSN}$: deben ser excluidos;
 - los resultados entre $1 \times \text{LSN}$ y $1,5 \times \text{LSN}$ deben comentarse con el monitor médico del patrocinador, quien deberá aprobarlos;
- j. bilirrubina directa:
 - superior al LSN: deben ser excluidos;
- k. concentración sérica de creatinina $>1,5 \times \text{LSN}$; y
- l. albúmina $<3,0 \text{ g/dl}$ o $<30 \text{ g/l}$.

Criterios de inclusión y exclusión del estudio TB-PRACTECAL

Criterios de inclusión

- Pacientes de sexo masculino o femenino, de 15 años en adelante (cuando esté aprobado localmente), con independencia de la presencia de infección por el VIH.
- Prueba microbiológica (molecular o fenotípica) que confirme la presencia de *M. tuberculosis* en el esputo.
- Resistencia al menos a la rifampicina, determinada mediante una prueba molecular o fenotípica de sensibilidad a fármacos.
- Formulario de consentimiento informado cumplimentado.

Criterios de exclusión

- Alergia, hipersensibilidad o intolerancia conocidas a cualquiera de los fármacos del estudio.
- Mujeres durante el embarazo, mujeres durante la lactancia o mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas que no están dispuestas a utilizar medidas anticonceptivas adecuadas.
- ALT o AST o bilirrubina $>3 \times \text{LSN}$.
- Tratamiento con algún medicamento contraindicado con los medicamentos del ensayo.
- QTcF $>450 \text{ ms}$.
- Uno o varios factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc (excluidos la edad y el sexo) u otros factores de riesgo de torsade de pointes (taquicardia helicoidal) no corregidos.
- Antecedentes de cardiopatía, episodios de síncope, arritmias sintomáticas, o arritmias asintomáticas significativas (con excepción de la arritmia sinusal).
- Cualquier valor analítico inicial compatible con toxicidad de grado 4.
- Personas moribundas.
- Resistencia conocida a la bedaquilina, el pretomanid, el linezolid o el delamanid.
- Cualquier otra situación (social o médica) que, en opinión del investigador, pueda hacer que la participación en el estudio no sea segura.
- Uso previo de la bedaquilina, el pretomanid, el linezolid o el delamanid durante uno o varios meses.
- Pacientes que no cumplen los criterios para iniciar un nuevo ciclo de tratamiento contra la TB-MDR o la TB-XDR⁵⁶ según el protocolo local, por razones como las siguientes, entre otras:
 - a. estar recibiendo actualmente tratamiento contra la TB-MDR durante al menos 2 semanas (sin que esté fracasando);

⁵⁶ En el 2021 se modificó la definición de la TB-pre-XDR (véase la sección **Definiciones**).

- b. no tener una dirección física permanente;
 - c. haber perdido el contacto durante el seguimiento en el tratamiento anterior sin que hayan cambiado las circunstancias ni la motivación.
- Meningoencefalitis, abscesos encefálicos, osteomielitis o artritis por TB.

Las recomendaciones para el tratamiento de la TB-DR que se presentan en este documento derivan de directrices anteriores de la OMS (recuadro 1) y de un ejercicio reciente de elaboración de directrices de la OMS realizado en febrero y marzo del 2022. Estas recomendaciones sustituyen a las Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente, que se publicaron en el 2020. En este documento actualizado, las partes interesadas podrán distinguir entre las recomendaciones anteriores que siguen siendo válidas, las que se han actualizado y las nuevas recomendaciones que se han elaborado recientemente sobre la base de estudios adicionales, teniendo en cuenta la gama de beneficios conocidos y posibles daños, los ejercicios de modelización y otros datos para fundamentar el proceso de adopción de decisiones. Las recomendaciones contenidas en el presente documento son un componente de las directrices unificadas de la OMS sobre la TB y están destinadas principalmente a su uso por parte de los programas nacionales de TB (PNT), los organismos de salud pública y otros interesados clave que participan en la planificación, la ejecución y el seguimiento de las actividades de manejo programático de la TB-DR. Los métodos utilizados para elaborar y formular las recomendaciones cumplieron con las normas de la OMS para la elaboración de directrices, y se basaron en exámenes actualizados de la evidencia, complementados con información adicional sobre los valores y preferencias, la viabilidad y aceptabilidad, y el costo. Se empleó el método GRADE para calificar la certeza de la estimación del efecto (es decir, la calidad de la evidencia) como alta, moderada, baja o muy baja; también se utilizó para determinar la firmeza de las recomendaciones, calificándolas como firmes o condicionales.

CDE/HT/2023

© **Organización Panamericana de la Salud, 2023.**

Algunos derechos reservados. Esta obra esta disponible en virtud de la licencia (CC BY-NC-SA 3.0 IGO)

OPS



**Organización
Panamericana
de la Salud**



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

