

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis

Módulo 4: Tratamiento

Tratamiento de la tuberculosis
farmacosensible

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



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

Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis

Módulo 4: Tratamiento

**Tratamiento de la tuberculosis
farmacosensible**

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Versión oficial en español de la obra original en inglés
WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment

© Organización Mundial de la Salud, 2022

ISBN: 978-92-4-004812-6 (versión electrónica)

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

ISBN: 978-92-75-32732-6 (PDF)

ISBN: 978-92-75-12732-2 (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 farmacosenible. Washington, D.C.: OPS; 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275327326>.

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

Diseño de Inís Communication

Índice

Agradecimientos.....	v
Abreviaciones.....	vi
Definiciones.....	vii
Resumen ejecutivo.....	ix
Introducción.....	1
Objetivos.....	3
Métodos aplicados en la actualización de las directrices.....	5
Alcance de la actualización de las directrices.....	5
Certeza de la evidencia y solidez de las recomendaciones.....	5
Evaluación y clasificación de la evidencia.....	6
Revisión externa.....	7
Publicación, difusión, aplicación, evaluación y período de validez.....	7
Recomendaciones.....	9
Tratamiento de la TB farmacosensible con el esquema de seis meses.....	9
Tratamiento de la TB farmacosensible con esquemas de cuatro meses.....	17
Tratamiento de la TB farmacosensible y TAR en personas con infección por el VIH.....	28
Uso de corticoesteroides adyuvantes en el tratamiento de la meningitis y la pericarditis por TB.....	30
Prioridades de investigación.....	33
Referencias.....	35
Anexo. Resumen de las modificaciones de la política sobre el tratamiento de la TB-DS desde el 2010 e inventario de las recomendaciones en las directrices unificadas sobre la TB-DS.....	39

Anexos en línea 57

Anexo 1 en línea: cuadros de expertos [en inglés]

Anexo 2 en línea: declaraciones de intereses [en inglés]

Anexo 3 en línea: preguntas en formato PICO [en inglés]

Anexo 4 en línea: perfiles de la evidencia según el método GRADE
y cuadros de la evidencia a la decisión [en inglés]

Anexo 5 en línea: directrices sobre la TB-DS del 2010 y 2017 [en inglés]

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353398/9789240048140-eng.pdf>

Agradecimientos

La coordinación de la elaboración y redacción de este documento, “Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosensible”, estuvo a cargo de Fuad Mirzayev, con el apoyo de Medea Gegia, Linh Nguyen y Samuel Schumacher, con la orientación de Matteo Zignol y la dirección general de Tereza Kasaeva, Directora del Programa Mundial sobre Tuberculosis de la OMS. 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, y agradece la contribución de todos los expertos que han participado en la elaboración de estas directrices. En los anexos se encuentran los detalles sobre los participantes y los miembros del Grupo de Elaboración de las Directrices, así como de otros grupos y los asociados que contribuyeron a la actualización de las directrices del 2010, 2017 y 2022. La presente actualización fue financiada por subvenciones otorgadas a la OMS por la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional.

Abreviaciones

DFC	dosis fijas combinadas
GED	Grupo de Elaboración de Directrices
GRADE	clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (por su sigla en inglés)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PICO	población, intervención, comparador y resultado (formato PICO)
PSF	pruebas de sensibilidad a los fármacos
TAR	tratamiento antirretroviral
TB	tuberculosis
TB-DR	tuberculosis farmacorresistente (por su sigla en inglés)
TB-DS	tuberculosis farmacosensible (por su sigla en inglés)
TB-MDR	tuberculosis multirresistente (por su sigla en inglés)
TB-XDR	tuberculosis extensamente resistente (por su sigla en inglés)
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

Fármacos contra la TB

E	etambutol
H	isoniacida
M o Mfx	moxifloxacina
P o Rpt	rifapentina
R	rifampicina
Z	pirazinamida

Definiciones

Apoyo al tratamiento. En el presente documento se utiliza este término para describir una estrategia destinada a respaldar a los pacientes que toman las dosis recetadas de medicamentos para la TB, con el fin de facilitar la adhesión al tratamiento y maximizar su eficacia. El apoyo al tratamiento debe prestarse en el marco de la atención centrada en las personas y se debe basar en las necesidades, la aceptabilidad y las preferencias de cada paciente. El enfoque incluye aspectos de apoyo, motivación y comprensión de los pacientes sin coerción. En el pasado, este grupo de intervenciones se denominaban “tratamiento directamente observado” o TDO.

Caso nuevo. Episodio de TB recién registrado en un paciente que nunca ha sido tratado por TB o que ha recibido fármacos para la TB durante menos de un mes.

Pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF). Análisis *in vitro* en los que se utilizan: 1) técnicas moleculares genóticas para detectar mutaciones que confieren resistencia; o 2) métodos fenotípicos encaminados a determinar la sensibilidad a un medicamento¹.

TB confirmada bacteriológicamente. Caso con una muestra biológica con resultado positivo de la baciloscopia, el cultivo o una prueba de diagnóstico rápido recomendada por la OMS (como Xpert[®] MTB/RIF). Todos estos casos se deben notificar, tanto si el tratamiento ha comenzado como si no.

TB diagnosticada mediante criterios clínicos. Caso de una persona que no reúne los criterios de confirmación bacteriológica, en quien un médico u otro prestador de atención ha diagnosticado TB activa y ha decidido administrar al paciente un ciclo completo de tratamiento para la TB. Esta definición incluye los casos diagnosticados a partir de imágenes radiográficas anormales o imágenes histológicas indicativas y los casos extrapulmonares sin confirmación de laboratorio.

TB extensamente resistente (TB-XDR, por su sigla en inglés). TB causada por cepas de *M. tuberculosis* que se ajustan a la definición de TB-RR/MDR y también son resistentes a alguna fluoroquinolona y como mínimo a otro fármaco del grupo A.²

TB farmacosensible (TB-DS, por su sigla en inglés). Caso de TB confirmado bacteriológicamente o diagnosticado mediante criterios clínicos, sin indicios de infección por cepas resistentes a la rifampicina ni la isoniacida.

TB pre-XDR (por su sigla en inglés).³ TB causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) que se ajustan a la definición de TB-RR/MDR y también son resistentes a alguna fluoroquinolona.⁴

¹ Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/162712>, consultado el 27 de septiembre del 2021).

² Al día de hoy, los fármacos del grupo A son levofloxacina o moxifloxacina, bedaquilina y linezolid; por lo tanto, la TB-XDR es una TB-RR/MDR que es resistente a una fluoroquinolona y ya sea a bedaquilina o linezolid (o a ambos). Los fármacos del grupo A podrían cambiar en el futuro. Por consiguiente, la terminología “grupo A” es apropiada aquí y se aplicará a cualquier fármaco del grupo A en el futuro.

³ Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, del 27 al 29 de octubre del 2020. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021. (<https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>, consultado el 27 de septiembre del 2021).

⁴ Las fluoroquinolonas incluyen la levofloxacina y la moxifloxacina dado que son las fluoroquinolonas que recomienda en la actualidad la OMS para inclusión en los esquemas acortados y largos.

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

TB resistente a la rifampicina (TB-RR). TB causada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la rifampicina. Estas cepas pueden ser sensibles o resistentes a la isoniacida (es decir, TB-MDR) o resistentes a otros fármacos de primera o segunda línea contra la TB. En las presentes directrices y en otros documentos, los casos de TB-RR y TB-MDR se suelen agrupar como TB-RR/MDR y reúnen los criterios de tratamiento con esquemas para TB-MDR.

Tuberculosis extrapulmonar. Todo caso de TB confirmada bacteriológicamente o diagnosticada mediante criterios clínicos que afecta órganos diferentes de los pulmones (p. ej., pleura, ganglios linfáticos periféricos, abdomen, aparato genitourinario, piel, articulaciones y huesos o meninges).

Tuberculosis pulmonar extensa (o avanzada). Presencia de enfermedad cavitaria bilateral o de daño extenso del parénquima en la radiografía de tórax. En los menores de 15 años, la enfermedad avanzada suele definirse como la presencia de cavernas o afección bilateral en la radiografía de tórax⁵.

Tuberculosis pulmonar. Todo caso de TB confirmado bacteriológicamente o diagnosticado mediante criterios clínicos que afecta el parénquima pulmonar o el árbol traqueobronquial.

⁵ Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/56062>, consultado el 27 de septiembre del 2021).

Resumen ejecutivo

La tuberculosis (TB) afecta a cerca de 10 millones de personas cada año (entre 8,9 y 11,0 millones) y es una de las principales causas de muerte por enfermedades infecciosas en todo el mundo. La TB causa alrededor de 1,2 millones de muertes en las personas sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; entre 1,1 y 1,3 millones), además de 208 000 muertes en las personas seropositivas al VIH (entre 177 000 y 242 000). De los diez millones de casos estimados, cerca de 70% son diagnosticados, reciben tratamiento y se notifican a la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo cual da lugar a 7,1 millones de notificaciones de TB por parte de los Programas Nacionales de TB (PNT). De los 7,1 millones de personas notificadas en el 2019, 5,9 millones (84%) tenían TB pulmonar (1).

Durante varias décadas, la OMS ha formulado y publicado recomendaciones sobre el tratamiento de la TB. Las recomendaciones más recientes sobre el tratamiento de la TB farmacosensible se definen en las actualizaciones del 2010 y el 2017 de las directrices sobre el tratamiento de la TB farmacosensible y la atención del paciente (véase el anexo). Un tema central de estas directrices fue el esquema de tratamiento de seis meses compuesto por cuatro fármacos de primera línea, a saber, isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, que se recomienda para el tratamiento de la TB farmacosensible. Este esquema es bien conocido y ha sido ampliamente adoptado en todo el mundo durante décadas; con su uso, cerca de 85% de los pacientes alcanza un resultado exitoso del tratamiento. El esquema se basa en estudios fundamentales sobre el tratamiento de la TB realizados por el Medical Research Council del Reino Unido en la segunda mitad del siglo XX. Además de la recomendación sobre el esquema de tratamiento, las actualizaciones del 2010 y el 2017 de las directrices incluyeron una serie de recomendaciones sobre las modalidades y formulaciones usadas en el tratamiento, su frecuencia de administración, las situaciones especiales y la atención al paciente durante el tratamiento. En las directrices unificadas y actualizadas del presente *Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosensible* se reúnen, sin modificaciones, todas las recomendaciones válidas y basadas en la evidencia de las actualizaciones de las directrices del 2010 y el 2017 y se agrega un capítulo nuevo derivado de la ronda más reciente de elaboración de directrices del 2021, con recomendaciones sobre los esquemas de cuatro meses para tratar la TB farmacosensible (TB-DS).

El presente módulo de las directrices unificadas incluye solo recomendaciones relacionadas con el tratamiento, ya que todas las recomendaciones sobre la atención y el apoyo al paciente, tanto en los casos de TB farmacosensible como de TB farmacorresistente (TB-DR), se han fusionado en un módulo especializado titulado *Tuberculosis Care and Support*.

La actualización de las directrices sobre el tratamiento de la TB-DS es importante en el marco de la Estrategia Fin de la TB (2), en la que se recomienda brindar tratamiento y apoyo al paciente a todas las personas con TB. Esta actualización realizada por la OMS tiene como objetivo utilizar la mejor evidencia disponible con respecto al tratamiento de la TB-DS, con el fin de fundamentar las decisiones sobre políticas adoptadas por los directores de programas nacionales de TB, los responsables de las políticas a nivel nacional y el personal en diversos entornos geográficos, económicos y sociales.

Los objetivos de las directrices actualizadas son los siguientes:

- 1) formular recomendaciones actualizadas basadas en la evidencia nueva que ha surgido en el ámbito del tratamiento de la TB-DS; y

- 2) proporcionar un resumen de las modificaciones introducidas en las nuevas directrices, junto con todas las recomendaciones sobre el tratamiento de la TB-DS formuladas anteriormente por la OMS que continúan siendo válidas.

En la orientación que se brinda en este módulo se proporcionan recomendaciones específicas de la OMS sobre la gestión del tratamiento, la atención y el seguimiento de los pacientes con TB-DS a nivel general. Se proponen recomendaciones formuladas por varios grupos de elaboración de directrices (GED) convocados por la OMS, que utilizan la clasificación de valoración, elaboración y evaluación de recomendaciones (GRADE, por su sigla en inglés) para resumir la evidencia y formular recomendaciones de políticas y observaciones conexas. Las recomendaciones y observaciones en este módulo sobre el tratamiento de la TB-DS son el resultado de las iniciativas de colaboración de profesionales de diversas especialidades con una amplia experiencia en políticas de salud pública, gestión de programas de TB, atención y manejo de pacientes con TB, miembros de comunidades afectadas y sobrevivientes de la TB.

Las recomendaciones que se incluyen en el presente documento forman parte de las directrices unificadas de la OMS sobre la TB y están destinadas en primer lugar a ser utilizadas por los programas nacionales de TB, los organismos de salud pública y otros grupos clave que participan en la planificación, ejecución y seguimiento de las actividades para la gestión programática de la TB-DS.

Estas recomendaciones se elaboraron durante varias reuniones de los GED y luego se unificaron en el presente módulo. La recomendación sobre el uso de los esquemas de cuatro meses se deriva de las reuniones del GED que tuvieron lugar en el 2021. Las demás recomendaciones se han unificado a partir de las reuniones del GED del 2009 y el 2016, como se afirma en la actualización de las directrices del 2010 y el 2017.

Resumen de las recomendaciones de la OMS sobre el tratamiento de la TB farmacosensible

Tratamiento de la TB farmacosensible con el esquema de seis meses

1. **Los pacientes nuevos con TB pulmonar deben recibir un esquema que incluya seis meses de rifampicina: 2HRZE/4HR (recomendación firme, evidencia de certeza alta).**
2. **Cuando sea factible, la frecuencia óptima de administración en pacientes nuevos con TB pulmonar es diaria durante todo el tratamiento (recomendación firme, evidencia de certeza alta).**
3. **En todos los pacientes con TB pulmonar farmacosensible, no se recomienda la administración tres veces por semana en la fase intensiva ni en la fase de continuación del tratamiento, y la administración diaria sigue siendo la frecuencia posológica recomendada (recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja).**
4. **En el tratamiento de pacientes con TB farmacosensible, se recomienda usar comprimidos con dosis fijas combinadas (DFC), en lugar de las presentaciones de los fármacos por separado (recomendación condicional, evidencia de certeza baja).**
5. **En pacientes nuevos con TB pulmonar tratados con el esquema que contiene rifampicina durante todo el tratamiento, si se obtiene una baciloscopia de esputo positiva al final de la fase intensiva de tratamiento, no se recomienda prolongar esta fase (recomendación firme, evidencia de certeza alta).**

Tratamiento de la TB farmacosensible con esquemas de cuatro meses

6. *Los pacientes de 12 años o más con TB pulmonar farmacosensible pueden recibir un esquema de cuatro meses de isoniacida, rifapentina, moxifloxacin y pirazinamida (2HPMZ/2HPM) (recomendación condicional, evidencia de certeza moderada). **Recomendación nueva.***
7. *En la población infantil y adolescente de 3 meses a 16 años con una forma de TB que no sea grave (sin sospecha ni indicios de TB-RR/MDR), debe usarse un esquema de tratamiento de cuatro meses (2HRZ[E]/2HR) (recomendación firme, evidencia de certeza moderada). **Recomendación nueva.***

Tratamiento de la TB farmacosensible y tratamiento antirretroviral (TAR) en personas con infección por el VIH

8. *Se recomienda que los pacientes con TB e infección por el VIH reciban un tratamiento para la TB cuya duración sea, como mínimo, igual a la del tratamiento diario de los pacientes con TB y sin infección por el VIH (recomendación firme, evidencia de certeza alta).*
9. *El TAR debe iniciarse cuanto antes en las dos semanas siguientes al inicio del tratamiento de la TB en las personas con infección por el VIH, sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4. En la población adulta y adolescente (recomendación firme, evidencia de certeza baja a moderada); en la población infantil y en lactantes (recomendación firme, evidencia de certeza muy baja).*

Uso de corticoesteroides adyuvantes en el tratamiento de la meningitis y la pericarditis por TB

10. *En pacientes con meningitis por TB, debe usarse un tratamiento adyuvante inicial con corticoesteroides como la dexametasona o la prednisolona, cuya dosis se reduce poco a poco hasta suspenderlo en un plazo de seis a ocho semanas (recomendación firme, evidencia de certeza moderada).*
11. *En pacientes con pericarditis por TB, se puede usar un tratamiento adyuvante inicial con corticoesteroides (recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja).*

Introducción

Durante varias décadas, la OMS ha formulado y publicado recomendaciones sobre el tratamiento de la tuberculosis (TB). Las recomendaciones más recientes sobre el tratamiento de la TB farmacosensible (TB-DS) se han definido en las actualizaciones del 2010 y el 2017 de las directrices sobre el tratamiento de la TB y la atención de pacientes (3, 4). Estas directrices se centraron en el esquema de tratamiento de seis meses compuesto por cuatro fármacos de primera línea, a saber, isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, que se recomienda para el tratamiento de la TB-DS. Este esquema es bien conocido y ha sido ampliamente adoptado en todo el mundo durante décadas; con su uso, cerca de 85% de los pacientes alcanza un resultado exitoso del tratamiento. Este esquema se basa en estudios fundamentales sobre el tratamiento de la TB, realizados por el Medical Research Council del Reino Unido en la segunda mitad del siglo XX (5). Además de la recomendación sobre el esquema de tratamiento, las actualizaciones de las directrices del 2010 y el 2017 incluían una serie de recomendaciones sobre las modalidades y las presentaciones utilizadas en el tratamiento, su frecuencia de administración, las situaciones especiales y la atención al paciente durante el tratamiento. En las directrices unificadas y actualizadas del presente *Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosensible* se reúnen, sin modificaciones, todas las recomendaciones basadas en la evidencia y válidas de las directrices del 2010 y el 2017 y se agrega un capítulo nuevo basado en la ronda más reciente de elaboración de directrices, con recomendaciones sobre los esquemas de cuatro meses para tratar la TB-DS.

El presente módulo de las directrices unificadas incluye recomendaciones relacionadas con el tratamiento de la DS-TB en todos los grupos etarios. Todas las recomendaciones sobre la atención y el apoyo al paciente durante el tratamiento, tanto de la TB-DS como de la TB farmacorresistente (TB-DR) se han fusionado en un módulo especializado titulado *Tuberculosis Care and Support*. Las recomendaciones específicas destinadas a la población infantil y adolescente se unificaron en el módulo titulado *Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente*.

La actualización de las directrices sobre el tratamiento de la TB-DS es importante en el marco de la Estrategia Fin de la TB (1), en la que se recomienda brindar tratamiento y apoyo al paciente a todas las personas con TB.

Objetivos

La presente actualización de las directrices de la OMS tiene como objetivo utilizar la mejor evidencia disponible con respecto al tratamiento de la TB-DS, con el fin de fundamentar las decisiones sobre políticas en esta esfera técnica, adoptadas por los directores de programas nacionales de TB, los responsables de las políticas a nivel nacional y el personal médico en diversos entornos geográficos, económicos y sociales.

Los objetivos de las directrices actualizadas son los siguientes:

- 1) formular recomendaciones actualizadas basadas en la evidencia nueva que ha surgido en el ámbito del tratamiento de la TB farmacosenible; y
- 2) proporcionar un resumen de las modificaciones introducidas en las nuevas directrices, junto con todas las recomendaciones sobre el tratamiento de la TB-DS formuladas anteriormente por la OMS que continúan siendo válidas.

Métodos aplicados en la actualización de las directrices

Alcance de la actualización de las directrices

La esfera de acción de la actualización del 2021 de las directrices sobre el tratamiento de la TB-DS era recopilar en un solo documento todas las recomendaciones normativas anteriores basadas en la evidencia sobre el tratamiento de la TB-DS (que se presentaban antes en dos documentos de directrices) y agregar nuevas recomendaciones. Por lo tanto, el módulo actual reúne todas las recomendaciones válidas de las directrices anteriores sin ninguna modificación, ya que no se han realizado revisiones adicionales. Además de las recomendaciones válidas anteriores, en esta actualización del 2021 se presentan algunas recomendaciones nuevas sobre los esquemas de cuatro meses, emanadas de las reuniones del Grupo de Elaboración de Directrices (GED) en el 2021. Ahora que las directrices están unificadas, la OMS se esforzará por examinar y actualizar cada recomendación con base en la evidencia nueva que vaya surgiendo.

Certeza de la evidencia y solidez de las recomendaciones

En las recomendaciones incluidas en estas directrices se caracteriza tanto su solidez como la certeza de la evidencia en la cual se fundamentan. La certeza de la evidencia se califica en cuatro grados (cuadro 1). Los criterios aplicados por los revisores al calificar la certeza de la evidencia se resumen en los cuadros GRADE (véase el anexo 4 en línea [en inglés]). Varios factores pueden aumentar o disminuir la certeza de la evidencia (véanse los cuadros 12.2b y 12.2c del *Manual de la OMS para la elaboración de directrices* (6)). La puntuación más alta con respecto a la certeza se suele asignar a la evidencia que proviene de ensayos aleatorizados y es corriente asignar en un principio una certeza baja o muy baja a la evidencia de los estudios de observación.

Una recomendación puede ser firme o condicional. Aparte de la certeza de la evidencia, la solidez de una recomendación se determina en función del equilibrio entre los efectos deseables e indeseables, los valores y las preferencias y los costos o la asignación de recursos. En el caso de las recomendaciones firmes, el GED está seguro de que los efectos deseables del cumplimiento de la recomendación superan los efectos indeseables. En el caso de las recomendaciones condicionales, el GED considera que los efectos deseables probablemente superan los efectos indeseables. La solidez de una recomendación tiene implicaciones diferentes para las personas a quienes se dirigen estas directrices (cuadro 2).

Cuadro 1. Certeza de la evidencia

Certeza de la evidencia	Definición
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Es muy poco probable que nuevas investigaciones modifiquen nuestra confianza en la estimación del efecto.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Es probable que nuevas investigaciones tengan repercusiones importantes en nuestra confianza en el efecto y es posible que modifiquen la estimación.
Baja (⊕⊕○○)	Es muy probable que nuevas investigaciones tengan repercusiones importantes en nuestra confianza en la estimación del efecto y es posible que la modifiquen.
Muy baja (⊕○○○)	Toda estimación del efecto es muy incierta.

El texto de la recomendación en sí debe leerse junto con las observaciones conexas que resumen: 1) la evidencia a partir de la cual se formuló la recomendación; 2) los efectos deseables e indeseables posibles de las intervenciones al evaluar el equilibrio entre los beneficios y los riesgos previstos; y 3) otras consideraciones que son importantes para la aplicación de la política.

Evaluación y clasificación de la evidencia

La elaboración de estas directrices precisó un examen y evaluación sólidos de la evidencia, aplicando el método GRADE, como lo estipula el Comité de Examen de Directrices de la OMS (7). Las revisiones sistemáticas se centraron principalmente en los ensayos aleatorizados con una comparación directa de la intervención y el elemento de referencia. Sin embargo, el GED resumió y evaluó también los datos sobre los resultados de los estudios de cohortes de observación, en especial cuando la evidencia disponible a partir de ensayos aleatorizados era limitada o inexistente.

Cuadro 2. Implicaciones de la solidez de una recomendación para los diferentes usuarios

Perspectiva	Recomendación firme	Recomendación condicional
Para los pacientes	En esta situación, la mayoría de las personas desearía las medidas recomendadas y solo una pequeña parte no las querría. Es poco probable que se necesiten materiales de ayuda para facilitar a las personas una toma de decisiones acorde con sus valores y preferencias.	En esta situación, la mayoría de las personas desearía las medidas sugeridas, pero muchas no las querrían.
Para los médicos	La mayoría de las personas deben recibir la intervención. El cumplimiento de esta recomendación, en consonancia con las directrices, podría utilizarse como criterio de calidad o indicador de desempeño.	Se reconoce que distintas opciones serían apropiadas en pacientes diferentes, y que es preciso ayudar a los pacientes a adoptar una decisión acorde con sus valores y preferencias. Los materiales de ayuda a las decisiones pueden ser útiles para facilitar a las personas una toma de decisiones acorde con sus valores y preferencias.
Para responsables de formular políticas	La recomendación se puede adoptar como política en la mayoría de las situaciones.	La formulación de políticas requerirá deliberación exhaustiva y la participación de las diversas partes interesadas.

Fuente: Adaptado de Guyatt et al. (8)

El GED estuvo conformado por una amplia diversidad de expertos, usuarios futuros de las directrices y personas afectadas. Todas las decisiones sobre las recomendaciones se adoptaron mediante deliberación y consenso, incluidas las relacionadas con la solidez de las recomendaciones y, cuando procedía, las observaciones conexas a las recomendaciones. Los moderadores del GED facilitaron los debates para lograr la unanimidad durante las reuniones.

Revisión externa

En el proceso de revisión externa participó el Grupo de Revisión Externa, integrado por expertos y usuarios finales de los programas nacionales, organismos técnicos y oficinas regionales de la OMS. Estas personas brindaron sus comentarios y aportaciones con respecto a la versión preliminar finalizada de las directrices, una vez que se incorporaron todos los comentarios de los miembros del GED.

Publicación, difusión, aplicación, evaluación y período de validez

Estas directrices se publican en la página web del Programa Mundial de la OMS sobre Tuberculosis (GTB/OMS)⁶ y se pueden descargar libremente (en formato PDF y otros formatos electrónicos). También se prevé la publicación de las revisiones de la evidencia y las recomendaciones en revistas con arbitraje externo con el fin de mejorar la difusión de los mensajes principales. Las actualizaciones relativas a

⁶ Véase: <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis>.

las orientaciones normativas se encuentran también en las directrices de aplicación sobre el manejo de la TB y la revisión del *Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento*.

Tras la unificación de las directrices, la OMS se esforzará por examinar y actualizar cada recomendación a partir de la evidencia nueva que vaya surgiendo.

La OMS trabajará en estrecha colaboración con sus oficinas regionales y en los países, así como con organismos técnicos y de financiamiento y con otros asociados, con el fin de procurar una amplia difusión de las directrices actualizadas en las reuniones técnicas y actividades de capacitación. La OMS colabora con los asociados técnicos a diferentes niveles con el objeto de respaldar a los programas nacionales de TB en la incorporación de las recomendaciones nuevas en sus políticas y directrices nacionales en materia de TB.

Recomendaciones

Tratamiento de la TB farmacosensible con el esquema de seis meses

Recomendación 1.

Los pacientes nuevos con TB pulmonar deben recibir un esquema que incluya seis meses de rifampicina: 2HRZE/4HR (recomendación firme, evidencia de certeza alta).

Observaciones

- A.** La recomendación también se aplica a la TB extrapulmonar, excepto la TB del sistema nervioso central o la TB osteoarticular, para las cuales algunos grupos de expertos proponen un tratamiento más prolongado.
- B.** La OMS recomienda que los programas nacionales de TB presten supervisión y apoyo a todos los pacientes con TB para garantizar la finalización del ciclo completo de tratamiento.
- C.** La OMS recomienda realizar encuestas (o vigilancia) de la prevalencia de la farmacorresistencia con el fin de dar seguimiento al impacto del programa de tratamiento y de diseñar esquemas estandarizados.

Origen de la recomendación

Esta recomendación se propuso por primera vez en el 2010 y se consideró válida en la actualización de las directrices del 2017 (véase el inventario de las recomendaciones en el anexo). La recomendación se copia sin modificaciones en este documento unificado, tal como aparece en las directrices del 2010.

Justificación y evidencia

La evidencia presentada se basó en una revisión sistemática y metanálisis que incluyeron 21 472 participantes en 312 ramas de 57 ensayos aleatorizados, realizados en varias regiones del mundo desde 1965 (9). En tres de los 57 ensayos, los pacientes se asignaron al azar a un grupo de tratamiento con rifampicina durante dos meses o con rifampicina durante seis meses; las tasas de fracaso, recaída y farmacorresistencia adquirida se evaluaron en un análisis comparativo directo de ambas ramas del estudio. En un análisis de regresión multivariante, cada rama de los 57 ensayos clínicos se trató como una cohorte separada y los resultados se ajustaron para tener en cuenta los posibles factores de confusión de los pacientes y el tratamiento.

Los tres estudios con comparaciones directas mostraron que el riesgo de recaída después de un esquema de seis meses con rifampicina era significativamente inferior al de un esquema de dos meses con rifampicina. Si un país cambiara el esquema de rifampicina de dos meses por uno de seis meses, la estimación del beneficio sería de 112 recaídas evitadas por mil pacientes con TB.

El análisis de regresión indica que evolucionar hacia un esquema de seis meses reduciría de manera estadísticamente significativa las tasas de fracaso y farmacorresistencia adquirida, además de las tasas de recaída⁷. En este análisis se encontró que los esquemas de cinco a siete meses con rifampicina tienen una tasa de fracaso de 0,43 veces y una tasa de recaída de 0,32 veces, comparados con los esquemas de uno a dos meses con rifampicina. En los fracasos y recaídas de los esquemas de cinco a siete meses con rifampicina, la tasa de farmacorresistencia adquirida equivale a 0,28 veces la tasa de los esquemas de uno a dos meses.

Los pacientes con resistencia a la isoniacida obtendrían importantes beneficios si se reemplazara el esquema de dos meses con rifampicina por un esquema de seis meses. En los pacientes con monorresistencia a la isoniacida al comienzo del tratamiento, 38% tuvo recaída después del tratamiento con esquemas de dos meses con rifampicina, lo cual es significativamente superior a la tasa de recaída de 5,5% después del tratamiento con esquemas de seis meses. Por lo tanto, evolucionar hacia un esquema de seis meses con rifampicina evitaría 325 recaídas por mil pacientes con resistencia a la isoniacida que comiencen el tratamiento.

Incluso en los pacientes con TB pansensible, la proporción de casos con recaída después del esquema de dos meses con rifampicina fue 8,2%, lo cual es muy superior a la proporción de 3,1% del esquema de seis meses.

Cuando se tiene en cuenta el primer ciclo de tratamiento junto con el retratamiento en los pacientes con fracaso o recaída, se estima que el esquema de seis meses con rifampicina evitaría de tres a doce muertes por mil pacientes, comparado con el esquema de dos meses, en los siete países modelizados, con diversas proporciones de farmacorresistencia en los pacientes nuevos. Además, se evitarían de 0,6 a 4,4 fracasos y recaídas con farmacorresistencias diferentes de la TB-MDR por cada mil pacientes con TB, pero se generarían de 0,6 a 1,3 casos adicionales de TB-MDR.

En los pacientes con fracaso o recaída después de su primer ciclo de tratamiento de seis meses con rifampicina, el análisis de regresión encontró una reducción general en la farmacorresistencia adquirida; sin embargo, el perfil de farmacorresistencia adquirida fue diferente del de los pacientes tratados durante dos meses con rifampicina. El riesgo de adquirir una farmacorresistencia distinta a la habitual en la TB-MDR es más alto con el esquema de dos meses, pero el riesgo de contraer TB-MDR es mayor con el esquema de rifampicina de seis meses. En los casos de fracaso, se prevé una proporción de TB-MDR de 4% a 56% después de un tratamiento inicial con el esquema de dos meses con rifampicina, pero de 50% a 94% después de un tratamiento inicial con el esquema de seis meses.

Consideraciones relativas a los subgrupos

Las interacciones de la rifampicina con el tratamiento antirretroviral (TAR) son fuente de preocupación. El hecho de adoptar el esquema de seis meses con rifampicina significa que es necesario tener en cuenta estas interacciones medicamentosas durante los seis meses completos, en lugar de considerarlas durante los dos primeros meses de tratamiento. Sin embargo, el esquema de seis meses con rifampicina ofrece beneficios notables a las personas con infección por el VIH, y las interacciones medicamentosas se pueden tratar (10).

Consideraciones relativas a la puesta en práctica

Con el fin de contribuir a minimizar la aparición de TB-MDR, es de vital importancia que los programas nacionales de TB garanticen una supervisión adecuada de la rifampicina. La supervisión del paciente durante la fase de continuación de cuatro meses exigirá recursos adicionales en las zonas donde la fase de continuación ha sido autoadministrada; esta inversión se puede compensar con los ahorros por las recaídas evitadas (y con ello los retratamientos). En el 2008, 23 países (incluidos cuatro

⁷ La diferencia con respecto a los fracasos y la farmacorresistencia adquirida no alcanzó significación estadística en estos tres ensayos aleatorizados.

considerados con carga alta de TB) todavía usaban el esquema de dos meses con rifampicina en sus pacientes nuevos. Estos países notificaron 706 905 casos nuevos en el 2007, o sea 13% de las notificaciones de casos nuevos de TB en el mundo durante ese año.

Seguimiento y evaluación

Esta recomendación reconoce el gran valor de salvar vidas, tanto por la certeza alta de la evidencia en favor de este beneficio como por el hecho de que el posible daño de adquisición de TB-DR se puede mitigar con la supervisión del tratamiento. Las encuestas periódicas de farmacorresistencia (o la vigilancia continua) en cada país son primordiales para supervisar el impacto del esquema y del programa general de tratamiento.

Recomendación 2.

Cuando sea factible, la frecuencia óptima de administración en pacientes nuevos con TB pulmonar es diaria durante todo el tratamiento (recomendación firme, evidencia de certeza alta).

Origen de la recomendación

Esta recomendación se propuso por primera vez en el 2010 y se consideró válida en la actualización de las directrices del 2017 (véase el inventario de las recomendaciones en el anexo). La recomendación se copia sin modificaciones en este documento unificado, tal como aparece en las directrices del 2010.

Justificación y evidencia

La evidencia presentada se basó en una revisión sistemática y metanálisis que incluyeron 21 472 participantes en 312 ramas de 57 ensayos aleatorizados realizados en varias regiones del mundo desde 1965 (9). En un análisis de regresión multivariante, cada rama de los 57 ensayos se trató como una cohorte independiente y los resultados se ajustaron para tener en cuenta los posibles factores de confusión de los pacientes y el tratamiento. Solo un estudio de 223 pacientes evaluó un esquema que comportaba la administración de rifampicina dos veces por semana durante todo el tratamiento; este estudio no se incluyó en los metanálisis.

No se encontró un aumento significativo de fracaso, recaída ni de aparición de farmacorresistencia al comparar, en los pacientes nuevos con TB en general, la posología diaria durante todo el tratamiento con los siguientes esquemas intermitentes: posología diaria y luego tres veces por semana; diaria y luego dos veces por semana; o tres veces por semana durante todo el tratamiento.

Sin embargo, el análisis de regresión mostró que los pacientes tratados tres veces por semana durante todo el ciclo de tratamiento tenían tasas de farmacorresistencia adquirida que eran 3,3 veces más altas que las tasas de pacientes que recibieron la administración diaria durante todo el tratamiento.

El metanálisis no reveló diferencias en las tasas de fracaso, recaída ni farmacorresistencia adquirida en pacientes nuevos con TB pansensible, que recibieron tratamiento con estas pautas posológicas. Sin embargo, en otro metanálisis, la ejecución de una fase intensiva con esquemas administrados tres veces por semana, en pacientes con resistencia a la isoniacida antes de iniciar el tratamiento, se asoció con un riesgo significativamente mayor de fracaso y farmacorresistencia adquirida (11).

Consideraciones relativas a la puesta en práctica

Cuando la administración diaria del tratamiento tiene lugar en un establecimiento de salud, supone una carga mayor a los programas de TB y a los pacientes que la pauta intermitente. Los esquemas intermitentes requieren programas más sólidos con una supervisión del paciente de mayor calidad; no obstante, todos los esquemas deben contar con plena supervisión y apoyo al paciente.

No se realizó una revisión sistemática de los estudios sobre las preferencias de los pacientes en materia de pautas posológicas. La dosis más alta de isoniacida utilizada en el tratamiento intermitente no se consideró que diese lugar a una mayor incidencia de efectos adversos. La posología de rifampicina no se modificó cuando se utilizó el tratamiento intermitente.

En un ensayo internacional, multicéntrico y aleatorizado (*Union Study A*), Jindani, Nunn y Enarson encontraron que la administración tres veces por semana producía tasas significativamente inferiores de negativización del cultivo a los dos meses (12). Al elaborar las recomendaciones, el GED clasificó este criterio de valoración como importante pero no crítico para la toma de decisiones y no formó parte de la revisión sistemática.

En los pacientes nuevos sin infección por el VIH, una evidencia de certeza alta no demostró diferencias significativas entre los esquemas diarios durante todo el tratamiento, diarios al comienzo y luego de intermitentes en la fase de continuación ni los esquemas administrados tres veces por semana durante todo el tratamiento.

La posología diaria es óptima porque probablemente logra una mejor adhesión en las condiciones del programa. Si bien la definición del término varía de un país a otro, se considera que "diario" significa al menos cinco veces por semana. Además, los metanálisis mostraron la superioridad de la pauta posológica diaria (en comparación con tres veces por semana) en la fase intensiva de los pacientes con resistencia a la isoniacida antes de iniciar el tratamiento y en general, para prevenir la farmacoresistencia adquirida en los pacientes.

Recomendación 3.

En todos los pacientes con TB pulmonar farmacosensible, no se recomienda la administración tres veces por semana en la fase intensiva ni en la fase de continuación del tratamiento, y la administración diaria sigue siendo la frecuencia posológica recomendada (recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja).

Origen de la recomendación

Esta recomendación se propuso por primera vez en el 2010 y luego se actualizó en las directrices del 2017 (véase el inventario de las recomendaciones en el anexo). La recomendación se copia sin modificaciones en este documento unificado, tal como aparece en las directrices del 2010.

Justificación y evidencia

El uso de una pauta de administración intermitente de los medicamentos para la TB ha sido adoptado en algunos entornos geográficos con la intención de mejorar la adhesión al tratamiento y aminorar la carga que impone el apoyo diario al tratamiento al sistema de atención de salud. Sin embargo, no se sabía de qué manera esta administración intermitente podría modificar los resultados del tratamiento. Además de la evidencia aportada por la revisión sistemática de los esquemas de tratamiento de

administración intermitente realizada en el 2009 (9), la presente revisión sistemática se actualizó con ensayos aleatorizados más recientes (13-18).

La evidencia puso de manifiesto que, al comparar la administración tres veces por semana durante todo el ciclo de tratamiento con la administración diaria durante todo el tratamiento, los pacientes tratados tres veces por semana tenían un riesgo superior de fracaso terapéutico, recaída de la enfermedad y farmacorresistencia adquirida, tanto en los casos de enfermedad farmacosensible como cuando se desconocía la sensibilidad de la cepa. En consecuencia, no debe usarse nunca la pauta de administración tres veces por semana en la fase intensiva del tratamiento.

Asimismo, al comparar la administración tres veces por semana tan solo durante la fase de continuación del tratamiento con la administración diaria en todo el ciclo de tratamiento, se observaron tasas superiores de fracaso terapéutico y recaída en los pacientes que recibieron el tratamiento tres veces por semana durante la fase de continuación. En este caso, no hubo diferencias en cuanto a las tasas de farmacorresistencia adquirida. Si se emplea una pauta de administración tres veces por semana durante la fase de continuación, es esencial asegurarse de que los pacientes no dejen de tomar ninguna de las dosis de medicamentos y que se preste apoyo al tratamiento.

En esta revisión, se examinó también el uso de una pauta de administración dos veces por semana tan solo en la fase de continuación. Con la administración dos veces por semana tan solo en la fase de continuación se presentaron tasas de fracaso terapéutico, recaída de la enfermedad y farmacorresistencia superiores a las observadas con la administración tres veces por semana en la fase de continuación solamente. En consecuencia, la pauta de administración dos veces por semana no debe usarse nunca en ninguna fase del tratamiento de la TB.

En los estudios analizados, la adhesión terapéutica no se abordó de manera adecuada para poder incluirla como resultado. Sin embargo, en la mayoría de los estudios incluidos en la revisión sistemática, con la pauta de administración intermitente se prestó apoyo al tratamiento, pero en los casos de administración diaria el apoyo al tratamiento fue variable.

Asimismo, el GED consideró que la administración intermitente tendría un efecto desfavorable sobre la equidad en salud, dado que los grupos más vulnerables recibirían un tratamiento inferior si se usara la pauta intermitente. Esto se debe a que las personas que viven en entornos con recursos más limitados tendrían un mayor riesgo de dejar de tomar dosis de medicamentos, no solo por su propia dificultad para desplazarse a un consultorio sino también por el riesgo de que hubiera episodios de desabastecimiento de los fármacos en los consultorios. Además, es posible que los pacientes con coinfección por el VIH u otras enfermedades concurrentes no absorban bien los medicamentos para la TB, de manera que, en la práctica, pueden recibir menos medicamentos de los que ingieren. Una condición para utilizar un fármaco como parte del esquema de tratamiento de la TB es que no se omita ninguna dosis de la pauta de administración intermitente tres veces por semana durante la fase de continuación, porque con ello pueden aumentar las tasas de resultados desfavorables. En consecuencia, los grupos más vulnerables corren el riesgo de dejar de tomar dosis de medicamentos o de no absorberlas bien, y la administración intermitente los pone en una situación con mayor riesgo de resultados desfavorables.

La administración intermitente también podría causar problemas a nivel nacional e internacional al conducir a la necesidad de una fabricación y envasado diferentes de los medicamentos y reducir las existencias de seguridad de los suministros de medicamentos, lo que aumentaría el riesgo de episodios de desabastecimiento de los fármacos para la TB.

En vista de los resultados de esta revisión, se recomienda a todos los países que utilicen de manera exclusiva la administración diaria, tanto durante la fase intensiva como la fase de continuación del tratamiento. Aunque se realizaron dos evaluaciones independientes de la evidencia con respecto a la administración tres veces por semana, en la fase intensiva y en la fase de continuación, las recomendaciones formuladas fueron condicionales y la certeza de la evidencia fue muy baja. Se

formuló una recomendación combinada para la fase intensiva y la fase de continuación con el objeto de que su utilización resultara más cómoda a los usuarios finales.

Consideraciones relativas a los subgrupos

Esta recomendación es la misma para las personas sin infección por el VIH y las personas con esta infección.

Los datos usados en esta revisión correspondieron tan solo a pacientes con TB pulmonar farmacosensible, sin otras circunstancias especiales como reacciones adversas que pudieran requerir una modificación de la pauta de administración.

En esta revisión no se consideró de manera específica a la población infantil. Sin embargo, no hay ninguna razón factible desde el punto de vista biológico para que esta recomendación no deba aplicarse también a la población infantil. Se recomienda que todos los niños y niñas reciban una administración diaria de medicamentos para la TB durante la fase intensiva y la fase de continuación del tratamiento, por la misma razón que los adultos. Véase el documento de la OMS del 2014, *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (19)*, sobre las recomendaciones de administración diaria en la población infantil con TB-DS.

Consideraciones relativas a la puesta en práctica

No hay ninguna consideración nueva en lo que respecta a la aplicación, puesto que el tratamiento diario recomendado es ya una práctica generalizada. Sin embargo, la administración intermitente se usa todavía en algunos países. En estos casos excepcionales, es probable que la aplicación de la recomendación de usar la administración diaria exclusiva durante la fase intensiva y la fase de continuación del tratamiento de la TB tenga repercusiones con respecto a la compra de los medicamentos, la capacitación de los profesionales, las modificaciones en las prácticas del programa y el apoyo a los pacientes.

Seguimiento y evaluación

No hay ninguna recomendación nueva en lo que respecta al seguimiento y la evaluación, ya que se recomienda lo que actualmente constituye la norma habitual (administración diaria de medicamentos durante la fase intensiva y la fase de continuación del tratamiento).

Recomendación 4.

En el tratamiento de pacientes con TB farmacosensible, se recomienda usar comprimidos con dosis fijas combinadas en lugar de las presentaciones de los fármacos por separado (recomendación condicional, evidencia de certeza baja).

Origen de la recomendación

Esta recomendación se propuso por primera vez en la actualización de las directrices del 2017 (véase el inventario de las recomendaciones en el anexo). La recomendación se copia sin modificaciones en este documento unificado, tal como aparece en las directrices del 2017.

Justificación y evidencia

La evidencia presentada al GED se basó en una revisión sistemática de ensayos aleatorizados realizada por Albanna et al. (20) y una revisión Cochrane reciente (27). Esta evidencia puso de manifiesto que los comprimidos de dosis fijas combinadas (DFC) no son inferiores y su eficacia es igual a la de las formulaciones de medicamentos por separado, en lo que respecta al fracaso terapéutico, la muerte, la adhesión terapéutica y los eventos adversos. El tratamiento con DFC produjo un aumento leve de la negativización de los cultivos a los dos meses; sin embargo, no hubo ninguna diferencia en las tasas de conversión de los cultivos al final del tratamiento. La satisfacción de los pacientes fue mayor en las personas que recibieron DFC. Hubo una tasa algo mayor, pero sin significación estadística, de recaída de la enfermedad y farmacoresistencia adquirida en los pacientes tratados con DFC, comparados con los pacientes tratados con las presentaciones de fármacos por separado.

La satisfacción de los pacientes con el tratamiento con DFC se consideró el factor más importante para la toma de decisiones en cuanto a esta recomendación.

Los estudios incluidos en estas revisiones no evaluaron la biodisponibilidad de los fármacos incluidos en las DFC, pero los estudios anteriores no indicaron que las formulaciones en DFC utilizadas tuviesen problemas importantes de biodisponibilidad (20). Dado que no se realizaron estudios farmacocinéticos de estas formulaciones de DFC, la biodisponibilidad de los fármacos que las componen, comparada con la de las presentaciones de los fármacos por separado, sigue siendo un aspecto importante que debe tenerse en cuenta y subraya la necesidad de adquirir DFC con biodisponibilidad demostrada (22-24). Esta esfera requiere nuevas investigaciones.

Las DFC pueden aportar beneficios a los programas al facilitar los pedidos de medicamentos, simplificar la gestión de la cadena de suministro, disminuir los episodios de desabastecimiento y facilitar la dispensación de los fármacos y la elaboración de las recetas. Las DFC también pueden aportar beneficios, sobre todo en entornos con un número alto de pacientes con TB y una cantidad limitada de profesionales de salud, puesto que reducen la necesidad de personal de atención suplementario y de capacitación en la posología y dispensación de los medicamentos, a la vez que contribuyen a disminuir la cantidad de comprimidos que tienen que tomar los pacientes. Sin embargo, se recomienda a los programas nacionales de la TB que dispongan de una cantidad de las presentaciones de los fármacos por separado, para su uso en determinadas condiciones de tratamiento. Disponer de las presentaciones de fármacos por separado sería útil en los programas nacionales de TB cuando se diseñan esquemas para la TB-MDR que incluyen algunos fármacos de primera línea (es decir, pirazinamida, EMB, isoniacida en dosis altas), cuando se suministra tratamiento preventivo y en los casos de reacciones adversas a los medicamentos, cuando estos fármacos deben reintroducirse uno por uno. El GED reconoció que la mayor satisfacción de los pacientes constituye una ventaja de las DFC con respecto a las presentaciones de los fármacos por separado.

Consideraciones relativas a los subgrupos

La reducción del número de comprimidos que resulta del uso de DFC puede ser especialmente valiosa en pacientes con enfermedades concomitantes (sobre todo la infección por el VIH) y en pacientes pediátricos (que pueden tener alguna dificultad para deglutir grandes cantidades de medicamentos).

En pacientes con algún trastorno médico específico (p. ej., intolerancia a ciertos fármacos para la TB, disfunción hepática o renal) es probable que sea necesario un ajuste de las dosis de cada fármaco, que solo puede lograrse con el uso de las presentaciones de los fármacos por separado.

Consideraciones relativas a la puesta en práctica

No hay ninguna consideración específica en lo que respecta a la aplicación, puesto que el uso de formulaciones con DFC ya está generalizado.

Seguimiento y evaluación

No hay ninguna recomendación nueva específica sobre el seguimiento y la evaluación, puesto que el uso de ambos tipos de presentaciones de medicamentos ya está generalizado.

Recomendación 5.

En pacientes nuevos con TB pulmonar tratados con el esquema que contiene rifampicina durante todo el tratamiento, si se obtiene una baciloscopia de esputo positiva al final de la fase intensiva del tratamiento, no se recomienda prolongar esta fase (recomendación firme, evidencia de certeza alta).

Origen de la recomendación

Esta recomendación se propuso por primera vez en el 2010 y se consideró válida en la actualización de las directrices del 2017 (véase el inventario de las recomendaciones en el anexo). La recomendación se copia sin modificaciones en este documento unificado, tal como aparece en las directrices del 2010.

Justificación y evidencia

En la revisión sistemática se encontró un solo estudio pertinente (con resultados publicados en el 2012). En un estudio, aún en curso de realización (en el momento de la revisión) en Bangladesh, sobre un esquema de seis meses que comportaba rifampicina, se aleatorizaron 3775 pacientes nuevos con baciloscopia positiva, con persistencia de la positividad a los dos meses, para incorporarlos ya fuese a la rama de prolongación de un mes (prolongación de un mes de la fase intensiva) o a la rama sin prolongación (25).

Los resultados preliminares al año de seguimiento mostraron que los pacientes en el grupo de prolongación de un mes tuvieron una tasa de recaída significativamente menor (riesgo relativo: 0,37; IC de 95%: 0,21-0,66) que los pacientes en el grupo sin prolongación. Una disminución leve en los fracasos en el grupo con prolongación no alcanzó significación estadística. Dado el carácter preliminar de los resultados y el seguimiento pasivo de los pacientes, la evidencia del estudio de Bangladesh se calificó con certeza moderada.

En mil pacientes con TB con un riesgo de recaída de 7%, el estudio de Bangladesh predice que prolongar el tratamiento de 183 pacientes con baciloscopia positiva a los dos meses evitaría 16 de las 70 recaídas anticipadas. Sin embargo, para lograr esta disminución de 23% en las recaídas, se anticiparía de manera incorrecta que recaerían 158 pacientes por mil; en consecuencia, su tratamiento se prolongaría sin necesidad.

Si bien la prolongación de la rifampicina más allá de seis meses disminuye el riesgo de recaída, no hay evidencia suficiente para determinar en cuáles pacientes es más probable obtener el beneficio. En el pasado, cuando el esquema para pacientes nuevos incluía solo dos meses de rifampicina, la prolongación de la fase intensiva significaba un mes adicional de rifampicina supervisada. Este mes adicional es menos importante ahora, cuando el esquema recomendado es de seis meses de rifampicina supervisada. Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, junto con los resultados preliminares de un estudio de certeza moderada que mostró solo un beneficio modesto, se formuló una recomendación condicional de no prolongar el tratamiento, con base en una baciloscopia positiva a los dos meses.

Tratamiento de la TB farmacosensible con esquemas de cuatro meses

Recomendación 6.

Los pacientes de 12 años o más con TB pulmonar farmacosensible pueden recibir un esquema de cuatro meses de isoniacida, rifapentina, moxifloxacin y pirazinamida⁸ (recomendación condicional, evidencia de certeza moderada). Recomendación nueva.

Origen de la recomendación

Esta recomendación se formuló siguiendo el consejo del GED convocado en abril del 2021 con el fin de examinar los datos de un ensayo aleatorizado que evaluó la seguridad y eficacia de los esquemas de cuatro meses para el tratamiento de la TB-DS.

Justificación y evidencia

Desde el 2010, las directrices de la OMS han recomendado tratar a las personas con TB-DS con un esquema de seis meses compuesto por cuatro fármacos de primera línea, a saber: isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, en el cual la rifampicina se usa durante seis meses (2HRZE/4HR) (4). Este esquema se basa en estudios fundamentales sobre el tratamiento de la TB, realizados por el Medical Research Council del Reino Unido en la década de 1980 (5), y tiene una amplia aceptación en todo el mundo. Con su uso, cerca de 85% de los pacientes alcanza un resultado exitoso del tratamiento (7). Pese a su amplio conocimiento, seguridad y eficacia, muchos pacientes encuentran que el esquema de seis meses es difícil de completar debido a su duración. Los esquemas de tratamiento alargado plantean desafíos importantes tanto a los pacientes como a la gestión programática de la TB a escala mundial.

Desde el descubrimiento de fármacos de primera línea para la TB y el diseño de esquemas de tratamiento, se han buscado pautas más cortas y eficaces para tratar esta enfermedad. Esto ha dado lugar a diversos ensayos clínicos y otros estudios encaminados a evaluar si se puede acortar el tratamiento y conservar al mismo tiempo su gran eficacia. Algunos ensayos clínicos de fase III (es decir, REMoxTB, OFLOTUB, RIFAQUIN) no pudieron demostrar la ausencia de inferioridad de los esquemas acortados para tratar la TB-DS (13, 14, 26). En un ensayo clínico reciente de fase III (estudio TBTC 31/ACTG A5349 o S31/A5349, el "Estudio 31" en adelante) se evaluó la seguridad y eficacia de dos esquemas de cuatro meses para el tratamiento de la TB-DS (27). El Estudio 31 fue el primer y único ensayo de fase III que demostró la ausencia de inferioridad del esquema de cuatro meses para el tratamiento de la TB-DS, en comparación con el tratamiento de referencia. La revisión Cochrane dedicada⁹ del 2019 y la investigación bibliográfica del período 2019-2021 realizada antes del GED no lograron encontrar ningún estudio diferente del Estudio 31; por lo tanto, este fue el único ensayo clínico que aportó evidencia para esta revisión del GED.

El Estudio 31 fue un ensayo clínico internacional de ausencia de inferioridad, multicéntrico, aleatorizado, abierto con tres ramas, realizado en adolescentes y adultos (de 12 años o más) con

⁸ Dos meses de isoniacida, rifapentina, moxifloxacin y pirazinamida, seguidos de dos meses de isoniacida, rifapentina y moxifloxacin.

⁹ Grace AG, Mittal A, Jain S, Tripathy JP, Satyanarayana S, Tharyan P et al. Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;(12):CD012918. doi: 10.1002/14651858.CD012918.pub2.

TB-DS pulmonar con baciloscopia positiva¹⁰ y cultivo positivo (27). Los participantes en el estudio provenían de trece países. Los objetivos del estudio fueron evaluar la eficacia de: 1) un esquema que contenía rifapentina para determinar si la sustitución exclusiva de rifampicina por rifapentina permitía acortar a cuatro meses la duración del tratamiento de la TB pulmonar farmacosensible; y 2) un esquema que contenía rifapentina en el cual se sustituía además el etambutol por moxifloxacina y se continuaba la moxifloxacina durante todo el tratamiento, con el fin de determinar si se puede acortar la duración del tratamiento, en comparación con el esquema de seis meses recomendado en la actualidad, aplicando un margen de ausencia de inferioridad de 6,6 puntos porcentuales (27).

La rama de rifapentina-moxifloxacina fue la única rama que demostró ausencia de inferioridad en comparación con el esquema habitual (el esquema de tratamiento de seis meses recomendado por la OMS con rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol) y, por lo tanto, este fue el esquema que examinó el GED. Este esquema consistía en ocho semanas de isoniacida (H), rifapentina (P), moxifloxacina (M) y pirazinamida (Z) diarias, seguidas de nueve semanas de isoniacida, rifapentina y moxifloxacina diarias (2HPMZ/2HPM). La dosis de rifapentina utilizada fue 1200 mg diarios. El criterio primario de valoración de la eficacia del Estudio 31 fue la supervivencia libre de enfermedad por TB a los doce meses después de la aleatorización y el criterio primario de valoración de la seguridad fue la proporción de participantes con eventos adversos de grado 3 o superior durante el tratamiento con el esquema estudiado.

En el ensayo, 2516 pacientes de 34 centros (en Brasil, China, Estados Unidos, Haití, India, Kenia, Malawi, Perú, Sudáfrica, Tailandia, Uganda, Viet Nam y Zimbabwe) se asignaron al azar a un grupo de tratamiento. La población apta para participar según criterios microbiológicos¹¹ incluyó 791 pacientes con TB en la rama de tratamiento con rifapentina-moxifloxacina y 768 en la rama de tratamiento habitual. El GED aceptó los resultados utilizados en el Estudio 31 para análisis, usando la población apta según los criterios microbiológicos definidos en el estudio, con el fin de minimizar el sesgo, y la población del análisis de seguridad (según lo definido por el protocolo del estudio) para examinar la mortalidad por cualquier causa y los eventos adversos. La proporción de pacientes que se curaron¹² fue similar en ambas ramas (84,5% en la rama de rifapentina-moxifloxacina comparada con 85,4% en la rama de tratamiento habitual, riesgo relativo (RR): 0,99; IC de 95%: 0,95-1,03). La permanencia en el tratamiento fue alta en ambas ramas, a saber: 99,7% en la rama de rifapentina-moxifloxacina y 99,0% en la rama de tratamiento habitual (RR: 1,01, IC de 95%: 1,00-1,02). Se comunicó mortalidad por cualquier causa, registrada hasta catorce días después del final del tratamiento, en 0,4% de los pacientes de la rama de rifapentina-moxifloxacina y en 0,8% en la rama de tratamiento habitual (RR: 0,42; IC de 95%: 0,11-1,61); y se observaron eventos adversos de grado 3 o superior en 18,8% de los participantes en el grupo de rifapentina-moxifloxacina, en comparación con 19,3% en el grupo de tratamiento habitual (RR: 0,97; IC de 95%: 0,76-1,24). No hubo diferencias con significación estadística en la proporción de pacientes que se curaron al comparar la rama de rifapentina-moxifloxacina con la rama de tratamiento habitual en los cuatro subgrupos que se analizaron (personas con infección por el VIH; personas con enfermedad extensa, según la extensión de la enfermedad en la radiografía de tórax; personas con diabetes; y personas con peso corporal bajo, inferior a 17,9 kg/m³). Hubo poca o ninguna diferencia en la mortalidad por todas las causas y los eventos adversos durante el tratamiento; se observó un ligero aumento de la permanencia en el tratamiento en la rama de rifapentina-moxifloxacina (RR: 1,01; IC de 95%: 1-1,02) y la evidencia fue incierta con respecto a la aparición de farmacoresistencia.

¹⁰ Baciloscopia positiva en el examen microscópico o frotis positivo para *M. tuberculosis* mediante GeneXpert MTB/RIF® ("Xpert", Cepheid Inc., Sunnyvale, California) con resultado semicuantitativo "medio" o "alto".

¹¹ La población apta según criterios microbiológicos excluye a las personas con resistencia a fármacos utilizados en el tratamiento; las personas sin un resultado positivo del cultivo inicial para TB y otras personas que no se consideraron aptas para participar en el ensayo clínico. La elección de una población apta según criterios microbiológicos para los análisis minimiza la posibilidad de subestimar el efecto de la rifapentina-moxifloxacina en vista del diseño de ausencia de inferioridad del ensayo clínico.

¹² El resultado denominado "cura" o "favorable" en el Estudio 31, se escogió ya que fue priorizado por el GED. La definición del resultado favorable se describe en el protocolo del Estudio 31 y en los cuadros de la evidencia a las decisiones para esta revisión del GED.

El GED consideró que los beneficios de un esquema acortado de cuatro meses, que fuera tan eficaz como el esquema de seis meses recomendado actualmente, justificarían la introducción del esquema acortado como una opción para tratar a los pacientes con TB-DS.

Se analizaron algunos aspectos circunstanciales, que dieron lugar a una recomendación condicional, en lugar de una recomendación firme. Los aspectos debatidos incluyeron los siguientes:

Recursos. En la actualidad, los costos relacionados con el uso de este esquema son altos y se necesitan nuevas investigaciones sobre las implicaciones en términos de recursos (p. ej., ahorros para los pacientes y el sistema de salud) y la costo-efectividad del esquema de cuatro meses. En general, 90% del costo de los medicamentos del esquema 2HPMZ/2HPM proviene del componente rifapentina.

Equidad. Los miembros del GED plantearon consideraciones de equidad a corto y largo plazo. El GED consideró que, a corto plazo, aspectos como el acceso a la rifapentina, los costos de la rifapentina y el aumento de la cantidad de comprimidos (debido a la falta de dosis fijas combinadas para el esquema de cuatro meses y el hecho de escoger una dosis de rifapentina de 1200 mg) pueden reducir la equidad. Sin embargo, a largo plazo, a medida que disminuyan los costos y aumente el acceso a la rifapentina (incluidos los comprimidos de 300 mg), se considera probable que el esquema acortado mejore la equidad en los pacientes, porque tendrán un período más corto de interacción con el sistema de salud, lo cual disminuiría los costos asociados con el tratamiento de la TB y hará que los pacientes reanuden más pronto su trabajo.

Aceptabilidad y viabilidad. Aunque los pacientes y los trabajadores de salud pueden preferir un esquema acortado, los miembros del GED expresaron su preocupación por la cantidad de comprimidos, en comparación con el esquema habitual de seis meses y la eventual necesidad de PSF para fluoroquinolonas en algunos entornos con prevalencia alta de resistencia de fondo a las fluoroquinolonas.

Consideraciones relativas a los subgrupos

Se realizaron análisis de subgrupos en cuatro grupos de pacientes con el fin de fundamentar las discusiones del GED. Los análisis de subgrupos presentados al GED incluyeron personas con infección por el VIH, personas con diabetes, personas con peso corporal bajo (índice de masa corporal $<17,9$ kg/m²) y personas con enfermedad extensa en la radiografía de tórax (utilizando el umbral de más de 50% del área pulmonar afectada). Las diferencias de riesgo notificadas en estos subgrupos no alcanzaron significación estadística, al comparar el esquema acortado con el esquema de referencia vigente; sin embargo, en algunos subgrupos los números totales fueron pequeños tanto en el grupo de intervención como en el grupo testigo (personas con infección por el VIH y personas con diabetes).

En un futuro, se contará con nuevos análisis farmacocinéticos realizados por los investigadores del ensayo clínico y es posible que aporten una información más matizada sobre la exposición a los fármacos en estos grupos. Otros análisis de subgrupo que formaron parte del ensayo fueron análisis por grupo etario, sexo, presencia de cavernas en la radiografía de tórax, tamaño de la caverna, grado de la baciloscopia de esputo según la clasificación de la OMS, antecedentes de tabaquismo, el umbral de ciclos con la prueba Xpert y el lapso (en días) hasta la positivación en el sistema automatizado de cultivo líquido en tubo indicador de crecimiento micobacteriano.

Subgrupos incluidos en la recomendación

El cuadro de expertos sugirió que el esquema acortado se puede utilizar en los subgrupos de los cuales se dispuso de evidencia para la revisión (personas con infección por el VIH, diabetes, peso corporal bajo y personas con enfermedad extensa). Sin embargo, los expertos también pusieron de manifiesto que sería conveniente contar con nuevas investigaciones sobre el uso del esquema acortado en estos subgrupos.

Personas con infección por el VIH. La proporción de pacientes con infección por el VIH en la rama del esquema de intervención y la rama testigo fue de 8% y solo se incluyeron pacientes con cifras de linfocitos CD4 superiores a 100 células/mm³. De todas las personas con infección por el VIH que participaron en el ensayo (en las tres ramas), 95,4% recibía tratamiento antirretroviral (TAR). Las personas seropositivas frente al VIH que no recibían TAR en el momento de su inclusión habían planeado iniciar TAR con efavirenz en la octava semana del estudio o antes. Un criterio de exclusión para participar en el estudio fueron las personas con infección por el VIH que tuviesen una cifra de linfocitos CD4 inferior a 100 células/mm³ en el momento de la inclusión. En general, hubo nueve pacientes que no recibieron TAR durante todo el seguimiento del ensayo en la población de análisis apta según criterios microbiológicos (4,6%); las razones para no iniciar el TAR no fueron claras.

Personas con diabetes. En el futuro se dispondrá de información adicional sobre los análisis farmacocinéticos en esta población, que podría aportar una evidencia más matizada sobre el uso del esquema de intervención y del esquema testigo en personas con diabetes.

Personas con enfermedad por TB extensa. En el ensayo se notificaba la presencia de cavernas en la radiografía de tórax, la extensión de la enfermedad en la radiografía de tórax en porcentaje y el tamaño de la caverna (ausente, inferior o superior o igual a 4 cm).

Hubo escasa o ninguna evidencia sobre el uso del esquema acertado en los pacientes con formas de TB menos graves y mínimas, como la TB de ganglios linfáticos. Sin embargo, los miembros del GED opinaron que se podía considerar el uso del esquema acertado, porque se notificaron resultados favorables con este esquema en pacientes con enfermedad extensa.

Subgrupos excluidos de la recomendación

No obstante, también hubo subgrupos para los cuales no se contó con evidencia (dado que no fueron aptos para la inclusión en el ensayo) y, en consecuencia, el uso del esquema acertado, fuera de un marco de investigación, no está indicado en estos casos. Se trata de los siguientes grupos:

- personas con un peso inferior a 40 kg;
- personas con algunas formas de TB extrapulmonar (p. ej., meningitis por TB, TB diseminada, TB osteoarticular o TB abdominal);
- personas con infección por el VIH que tienen cifras de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/mm³ (nota: en el ensayo no se incluyeron personas con infección por el VIH si tenían una cifra de linfocitos CD4 inferior a 100 células/mm³ y el GED expresó su preocupación sobre un riesgo mayor de recaída en este grupo [también porque este grupo tiene un riesgo mayor de TB diseminada]);
- menores de 12 años (nota: el ensayo tuvo como objetivo incluir personas de 12 años o más. El participante más joven tenía 13 años. Por lo tanto, se excluyó a la población infantil del ensayo. En la población apta según criterios microbiológicos, hubo 70 participantes menores de 20 años en la rama de rifapentina-moxifloxacin y 56 en la rama testigo); y
- las mujeres durante el embarazo, la lactancia o el puerperio (nota: las mujeres durante el embarazo y la lactancia se excluyeron del estudio debido a la incertidumbre sobre la seguridad de la rifapentina, la moxifloxacin y la pirazinamida en estos grupos; las mujeres que quedaron embarazadas mientras recibían los esquemas del estudio fueron dadas de baja del estudio y recibieron tratamiento en consonancia con el programa nacional de TB o las directrices locales; las mujeres que continuaron en el seguimiento programado del estudio se clasificaron en un grupo de esquema no relacionado con el estudio y no tuvieron las radiografías previstas en el estudio; las mujeres que quedaron embarazadas durante el seguimiento del estudio [pero no durante la fase de tratamiento] continuaron el seguimiento programado del estudio y no tuvieron las radiografías del estudio; en todos los casos, es decir, un embarazo durante el tratamiento o durante el seguimiento, el resultado del embarazo se notificó en los formularios del estudio).

Consideraciones relativas a la puesta en práctica

El GED examinó varias consideraciones relativas a la puesta en práctica. Entre ellas figuraban las siguientes:

Pruebas de sensibilidad a los fármacos. El grupo estuvo de acuerdo en que los programas nacionales de TB deberían esforzarse por realizar PSF a todos los pacientes. También reconoció que esto no siempre es posible, pero que se dispone de PSF rápidas para medicamentos clave, incluida la rifampicina, la isoniacida y las fluoroquinolonas y se están difundiendo con un ritmo acelerado. La OMS recomienda realizar una prueba genotípica rápida para la TB y la resistencia a la rifampicina como prueba inicial de la TB y, si la misma muestra de esputo se puede analizar para determinar la sensibilidad a las fluoroquinolonas y la isoniacida, esto facilitaría la asignación del esquema más eficaz. Es claro que esta actitud tendría implicaciones en cuanto a la logística, la carga de trabajo de laboratorio y los costos. Al ponderar la situación ideal de contar con PSF universales con la realidad, el grupo de expertos consideró que, si bien es deseable, la PSF para las fluoroquinolonas no sería esencial cuando se realiza una prueba de diagnóstico molecular rápido recomendada por la OMS para detectar la resistencia a la rifampicina en los pacientes con TB. La resistencia a las fluoroquinolonas en los pacientes nuevos con TB-DS puede alcanzar hasta un 15% (7), pero es notablemente inferior en la mayoría de los entornos (28-32). En los países con prevalencia alta de resistencia a las fluoroquinolonas en los pacientes nuevos, se recomienda firmemente la PSF para las fluoroquinolonas antes de iniciar el tratamiento.

Tratamiento directamente observado. Los pacientes en el ensayo clínico recibieron tratamiento diario con observación directa al menos cinco días a la semana. Sin embargo, esto puede no ser posible en el marco programático. El tratamiento directamente observado puede ser importante, dada la gran cantidad de comprimidos y la falta de una presentación con dosis fijas combinadas, y también como medida de prevención de una eventual amplificación de la farmacoresistencia. Las recomendaciones vigentes de la OMS respaldan el uso del tratamiento directamente observado y también otras formas de apoyo al paciente y, en general, aunque este esquema es de cuatro meses y más corto que el tratamiento habitual actual, el apoyo al paciente sigue siendo un elemento importante de la programación en materia de TB.

Cantidad de comprimidos. En la actualidad, la cantidad total de comprimidos será mayor en los pacientes que recibirán este esquema de cuatro meses,¹³ porque no existe un comprimido de dosis fijas combinadas para el esquema y la dosis de rifapentina es alta (1200 mg). Esto puede modificar la aceptabilidad de los pacientes por ahora; sin embargo, la situación puede cambiar en el futuro a medida que mejore la adopción de este esquema y aumente la demanda tanto de este como de los fármacos que lo componen. Una mayor disponibilidad de la presentación de rifapentina de 300 mg¹⁴ disminuiría la cantidad de comprimidos y facilitaría la aplicación de este nuevo esquema, hasta que esté disponible el comprimido de DFC.

Costo de los medicamentos. El costo actual del esquema acortado es considerablemente más alto¹⁵ que el esquema habitual, sobre todo debido a la inclusión de rifapentina. De nuevo, esta situación puede cambiar en el futuro a medida que mejore la adopción del esquema y aumente la demanda tanto de este como de los medicamentos que lo componen.

La administración del esquema acortado con los alimentos puede plantear dificultades en algunos entornos. En el ensayo clínico, se administró una dosis fija de 1200 mg de rifapentina cada día, con los alimentos. Esta actitud se fundamentó en:

¹³ Según las estimaciones del Servicio Farmacéutico Mundial para un peso promedio de 55-70 kg: 1358 comprimidos, en comparación con 728, para el curso completo de tratamiento.

¹⁴ Rifapentina 150 mg y 300 mg están incluidos en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS: lista 22 (2021). Véase: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345533> (consultado el 28 de febrero del 2021).

¹⁵ Cerca de cinco veces (de US\$ 225 a US\$ 233 contra US\$ 343), según las estimaciones actuales utilizando precios promedio ponderados del Servicio Farmacéutico Mundial.

1) la demostración de la seguridad de la rifapentina de 1200 mg en ensayos de fase I y fase II; 2) la demostración de que el peso corporal no afecta de manera significativa la eliminación de la rifapentina; 3) el reconocimiento de un efecto de aumento de la absorción de rifapentina por los alimentos (33); y 4) el hecho de que la modelización prevé que la exposición diana para la rifapentina (área bajo la curva [ABC] cercana a 500-600 µg·h/l) se puede lograr con esta estrategia [véase el anexo complementario de la referencia 13]).

Como se describe en el plan de análisis estadístico del ensayo clínico, la modelización farmacocinética y farmacodinámica predecía que una dosis de rifapentina de 1200 mg sin alimentos tendría una ABC casi igual a la de una dosis de rifapentina de 900 mg tomada con una comida de contenido muy alto en grasas. Dado que el ABC diana de la rifapentina se sitúa en algún punto entre la que se obtiene con una comida de contenido muy alto en grasas y una dosis de rifapentina de 900 a 1200 mg, la estrategia propuesta fue una dosis de rifapentina de 1200 mg con un requisito moderado de alimentos. El razonamiento fue que una comida con contenido muy alto en grasas puede no ser factible en las condiciones del ensayo o de la atención habitual de la TB, pero la administración con los alimentos puede ser viable.

La capacitación de los trabajadores de salud fue otra consideración relacionada con la aplicación que examinó el grupo de expertos. Al introducir el esquema acortado en un entorno programático, será necesario impartir capacitación. Sin embargo, este es un requisito de toda intervención programática nueva y la capacidad de acortar el tratamiento, con la posibilidad de tratar a más pacientes, puede compensar la inversión en la capacitación inicial.

Otra consideración relacionada con la aplicación se refería a la elección del esquema para tratar la TB-DS. El GED consideró que, al escoger entre el esquema acortado de cuatro meses o el esquema de seis meses, los médicos deben tener en cuenta los criterios de aptitud para recibir el esquema y la preferencia del paciente, además de factores locales como la disponibilidad de rifapentina.

Seguimiento y evaluación

Las orientaciones vigentes sobre el seguimiento de la respuesta al tratamiento de la TB-DS no cambian. El GED no recomendó una vigilancia inicial del electrocardiograma (ECG) en las personas que reciben el tratamiento acortado (a menos que exista una indicación clínica) y el seguimiento de laboratorio, como las pruebas de función hepática, seguiría siendo el mismo con ambos esquemas. En algunos países, puede haber requisitos diferentes de seguimiento de la función hepática debido al "recuadro de advertencia especial" para la moxifloxacina y deben cumplirse según las políticas del país.

Recomendación 7.

En la población infantil y adolescente de 3 meses a 16 años con una forma de TB que no sea grave (sin sospecha ni indicios de TB-RR/MDR), debe usarse un esquema de tratamiento de cuatro meses (2HRZ[E]/2HR) (recomendación firme, evidencia de certeza moderada). Recomendación nueva.

Observaciones

- La TB que no es grave se define como una TB de ganglios linfáticos periféricos; TB de ganglios linfáticos intratorácicos sin obstrucción de las vías respiratorias; derrame pleural por TB sin complicación o enfermedad pulmonar paucibacilar, sin cavernas, confinada a un lóbulo pulmonar y sin aspecto miliar.

- La población infantil y adolescente que no reúne los criterios de un episodio de TB que no es grave debe recibir el esquema de tratamiento habitual de seis meses (2HRZ[E]/4HR) o los esquemas de tratamiento recomendados para las formas graves de TB extrapulmonar.
- Se recomienda el uso de etambutol en los dos primeros meses de tratamiento en los entornos con prevalencia alta de infección por el VIH¹⁶ o de resistencia a la isoniacida.¹⁷

Origen de la recomendación

Esta recomendación se ha elaborado de acuerdo con las opiniones del Grupo de Elaboración de Directrices convocado por el Programa Mundial de la OMS sobre TB en mayo y junio del 2021 acerca del tratamiento de la TB en la población infantil y adolescente. La recomendación también figura en el módulo de directrices unificadas sobre el tratamiento de la TB en la población infantil y adolescente.

Justificación y evidencia

La mayor parte de la población infantil con TB tiene formas menos graves de la enfermedad que la población adulta. Los esquemas de tratamiento que son más cortos que los esquemas para adultos pueden ser eficaces para tratar a la población infantil con TB; sin embargo, hasta la fecha no se cuenta con una evidencia firme que lo corrobore. Los esquemas acortados de tratamiento pueden tener costos más bajos para las familias y los servicios de salud, y es posible que su toxicidad sea menor, que tengan menos riesgo de interacciones medicamentosas en la población infantil con infección por el VIH y menos problemas con la adhesión al tratamiento. Los esquemas acortados de tratamiento, seguros y eficaces para la población infantil con TB tanto farmacosensible como TB-DR aportan beneficios a los pacientes y sus familias y son una intervención clave para alcanzar los objetivos de la Estrategia Fin de la TB de la OMS y los objetivos relacionados con la población infantil definidos en la Reunión de Alto Nivel sobre TB de la Asamblea General de las Naciones Unidas en el 2018. La evidencia nueva de un ensayo clínico completado recientemente sobre el tratamiento acortado de la TB farmacosensible en la población infantil y adolescente abrió el camino a recomendaciones nuevas sobre los esquemas acortados para este grupo.

El ensayo clínico SHINE (sigla del inglés por *Shorter Treatment for Minimal Tuberculosis in Children*) fue el primer y único ensayo de envergadura de fase III que evaluaba la duración del tratamiento de la TB en la población infantil con una forma de TB farmacosensible que no es grave. Por consiguiente, se utilizó la evidencia de este ensayo clínico en lugar de una revisión sistemática para responder a esta pregunta PICO (34). El estudio SHINE fue un ensayo de ausencia de inferioridad, multicéntrico aleatorizado, sin enmascaramiento, de diseño en grupos paralelos, con dos ramas, que comparó la duración del tratamiento de cuatro meses (16 semanas) con la duración habitual de seis meses (24 semanas) en menores de 16 años de edad con una forma sintomática de TB que no era grave. Los menores de 16 años recibieron tratamiento con rifampicina, isoniacida, pirazinamida, con o sin etambutol, utilizando las dosis recomendadas por la OMS, apropiadas para la administración pediátrica (35).

Pregunta PICO. En la población infantil y adolescente con formas de TB que no son graves, ¿debería usarse un esquema de intervención de cuatro meses en lugar del esquema habitual de seis meses que se ajusta a las directrices de la OMS?

Evidencia. En el ensayo clínico SHINE, el criterio principal para la eficacia fue un resultado compuesto de fracaso del tratamiento (incluida una prolongación del tratamiento más allá del reemplazo de las dosis omitidas, modificaciones o reinicio de los medicamentos del tratamiento de la TB debido a un

¹⁶ Definidos como países, unidades administrativas subnacionales o establecimientos escogidos donde la prevalencia de infección por el VIH en embarazadas adultas es $\geq 1\%$ o en pacientes con TB es $\geq 5\%$, en el documento *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* (segunda edición) del 2014.

¹⁷ La OMS no pretende fijar umbrales para los niveles bajos, moderados o altos de prevalencia de resistencia a la isoniacida. Los PNT determinarán las definiciones para sus propios países.

presunto fracaso terapéutico), pérdida en el seguimiento durante el tratamiento, recaída de la TB o muerte a las 72 semanas (a partir de la aleatorización), excluyendo a los pacientes que no alcanzaron las 16 semanas de seguimiento (modificación de la población de análisis por intención de tratar). El margen para la ausencia de inferioridad del criterio principal de eficacia fue 6%. El principal resultado de seguridad fueron los eventos adversos de grado 3 a 5 registrados durante el tratamiento de la TB.

En el ensayo clínico SHINE, la definición de una forma de TB que no es grave era: TB de ganglios linfáticos periféricos o TB respiratoria (incluida la enfermedad de ganglios linfáticos intratorácicos no complicada) confinada a un lóbulo, sin cavernas, sin obstrucción notable de las vías respiratorias, derrame pleural no complicado y sin aspecto de TB miliar.

Los criterios de inclusión del estudio SHINE fueron: menores de 16 años; peso igual o superior a 3 kg; ausencia de farmacoresistencia conocida; forma sintomática de TB que no es grave; baciloscopia negativa del aspirado gástrico u otra muestra respiratoria (se aceptaba un resultado positivo de la prueba Xpert® MTB/RIF, sensible a la rifampicina);¹⁸ decisión del médico de tratar con un esquema habitual de primera línea; no haber recibido tratamiento por TB en los dos años anteriores; y estado conocido frente al VIH (positivo o negativo). Los criterios de exclusión del ensayo clínico fueron: baciloscopia positiva en muestra respiratoria (se aceptaba una muestra de ganglios linfáticos periféricos con frotis positivo); parto prematuro (menos de 37 semanas) y menores de 3 meses; TB miliar, TB vertebral, meningitis por TB, TB osteoarticular, TB abdominal, TB congénita; enfermedad preexistente diferente de TB que pudiese deteriorar la respuesta o la evaluación del tratamiento (como hepatopatía, nefropatía, neuropatía periférica o cavernas); toda contraindicación conocida a los fármacos de la TB; contacto conocido con un caso original adulto de TB farmacoresistente (incluida la TB monorresistente); niño o niña con farmacoresistencia conocida; enfermedad grave; y embarazo.

Se incluyeron en el estudio 1204 niños y niñas entre julio del 2016 y julio del 2018. La mediana de edad de los participantes fue 3,5 años (intervalo de 2 meses a 15 años), 52% era de sexo masculino, 11% tenía infección por el VIH y 14% presentaba TB confirmada bacteriológicamente. La permanencia en el ensayo clínico a las 72 semanas fue de 95% y la adhesión al tratamiento asignado de la TB fue de 94%.¹⁹ Dieciséis participantes en la rama de 16 semanas (2,8%) contra 18 en la rama de 24 semanas (3,1%) alcanzaron el criterio principal para la eficacia (fracaso del tratamiento), con una diferencia no ajustada de -0,3% (IC de 95%: de -2,3 a 1,6). Se notificó éxito del tratamiento en 97,1% de los participantes que recibieron el esquema de 16 semanas, contra 96,9% de los que recibieron el esquema de 24 semanas (riesgo relativo [RR]: 1,00; IC de 95%: 0,98-1,02). La ausencia de inferioridad del esquema de 16 semanas fue constante en todos los análisis de intención por tratar, por protocolo y los análisis secundarios principales. Esto incluyó restringir el análisis a los 958 participantes (80%) que el comité de revisión de resultados definió de manera independiente que tenían TB al inicio del ensayo clínico. En la rama de 16 semanas, 7,8% de los participantes presentó un evento adverso de grado 3 a 5 en comparación con 8,0% en la rama de 24 semanas (RR: 0,98; IC de 95%: 0,67-1,44). Hubo 115 eventos adversos de grado 3 o más durante el tratamiento en 95 participantes (8%), 47 (8%) en la rama de 16 semanas y 48 (8%) en la rama de 24 semanas; los eventos más frecuentes fueron la neumonía u otras infecciones torácicas (29 [25%]) o los eventos relacionados con el hígado (11 [10%]) en ambas ramas. Se presentaron 17 eventos adversos de grado 3 o 4 (considerados posible, probable o definitivamente) relacionados con los fármacos del estudio, incluidas once reacciones hepáticas; todas las reacciones adversas, excepto tres, ocurrieron durante las primeras ocho semanas de tratamiento.

Consideraciones del GED. El GED juzgó que, si bien los efectos previstos asociados con esta pregunta PICO están relacionados con los resultados del tratamiento, también es importante y deseable

¹⁸ En el ensayo clínico SHINE, los participantes con resultados Xpert® MTB/RIF tuvieron resultados semicuantitativos bajos o muy bajos o un resultado negativo. En este estudio no se utilizó la prueba Xpert Ultra.

¹⁹ En el ensayo clínico SHINE, se definió la adhesión como la proporción de participantes que recibió una cantidad adecuada de tratamiento (tal como se definía en el plan de análisis estadístico tanto para los esquemas de intervención como para los esquemas de referencia; en general, se utilizó un límite de 80% de las dosis asignadas, en un período determinado desde el inicio de cada fase del tratamiento (es decir, la fase intensiva comparada con la fase de continuación).

acortar su duración (ya que un tratamiento acortado podría facilitar el tratamiento a los pacientes y cuidadores y reducir el costo para las familias y el sistema de salud). El grupo analizó que, dado que el ensayo clínico SHINE era un estudio de ausencia de inferioridad, el estudio buscaba detectar que no hubiera ninguna diferencia con respecto a los resultados desfavorables en ambas ramas. Por consiguiente, tanto los efectos deseables como los indeseables fueron juzgados por la mayoría de los miembros del GED como insignificantes. Puesto que en el estudio se demostró la ausencia de inferioridad del esquema de cuatro meses, se consideró que el balance de los efectos no estaría en favor de la duración más corta del tratamiento ni de la más larga. Sin embargo, el cuadro de expertos señaló que la duración del tratamiento es un elemento primordial, que se examinó más a fondo con respecto a aspectos como el costo, la aceptabilidad y la viabilidad.

Según el GED, también cabe suponer que una duración más corta del tratamiento reduciría los costos tanto para el sistema de salud como para los pacientes con TB y sus familias. En última instancia, el grupo estuvo de acuerdo con un "ahorro moderado" pese a las diferentes opiniones sobre su magnitud. El grupo juzgó que, con una duración más corta del tratamiento, era probable que aumentara la equidad. Pese a que no hubo evidencia directa sobre la aceptabilidad, el GED consideró que el esquema acortado era aceptable para las partes interesadas.

Además, el GED opinó que, en ausencia de exposición a la TB-DR, el acceso a la radiografía de tórax ayudaría a diferenciar las formas graves y no graves de la enfermedad. Sin embargo, también reconoció que, en los niveles inferiores del sistema de salud, a menudo este acceso es limitado o es insuficiente la calidad de la radiografía y la capacidad de interpretación, lo cual puede tener un impacto en la equidad. Por lo tanto, se consideró que la viabilidad variaba en función del entorno. El grupo señaló que es de vital importancia definir con claridad una enfermedad "que no es grave" y que se aliente a los PNT a que amplíen el acceso a las radiografías de tórax de buena calidad e impartan capacitación a los prestadores de atención en materia de interpretación. En general, el GED juzgó que siempre y cuando la gravedad de la enfermedad por TB en la población infantil se pueda determinar de manera adecuada en las condiciones programáticas, la ejecución de un esquema de cuatro meses es sumamente factible.

Consideraciones relativas a los subgrupos

Población infantil con TB de los ganglios linfáticos periféricos. Aunque el número de pacientes pediátricos con TB de los ganglios linfáticos periféricos en el estudio SHINE fue pequeño ($n = 19$ en la rama de 16 semanas y $n = 21$ en la rama de 24 semanas), no hubo diferencia en la proporción de resultados desfavorables entre las ramas. En este ensayo clínico también se observó que 16 semanas de tratamiento no fueron inferiores comparadas con 24 semanas en los participantes que presentaban tanto enfermedad de los ganglios linfáticos periféricos como afectación pulmonar ($n = 182$ en la rama de dieciséis semanas y $n = 171$ en la rama de veinticuatro semanas). Estos resultados pueden tranquilizar a los médicos con respecto a una respuesta clínica aparentemente tardía al tratamiento de la TB, que se observa con frecuencia en la población infantil con TB de los ganglios linfáticos periféricos (en quienes las adenomegalias persisten incluso después del tratamiento).

Población infantil y adolescente con infección por el VIH. La población infantil y adolescente con infección por el VIH era apta para participar en el estudio SHINE; se escogieron 65 (11%) en la rama de 16 semanas y 62 (10%) en la rama de 24 semanas. De estos participantes, en el momento de la inscripción, 49% de la rama de 16 semanas recibía TAR y 43% de la rama de 24 semanas. En ambas ramas, 20% tenía cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/mm³. La enfermedad por el VIH se clasificó como grave en 51% de los participantes en la rama de 16 semanas y en 63% de la rama de 24 semanas, según la clasificación inmunológica de la OMS de la infección por el VIH confirmada (36). En este subgrupo, el esquema de 16 semanas no fue inferior al esquema de 24 semanas, pese a un amplio intervalo de confianza de 95% para la diferencia del riesgo (diferencia de riesgo -4,3; IC de 95%: de -14,9 a 6,2). En vista de la evidencia limitada, los médicos pueden decidir tratar durante cuatro meses a la población infantil y adolescente con infección por el VIH que presenta una forma

de TB que no es grave, dependiendo del grado de inmunodepresión y su situación con respecto al TAR, así como de la presencia de otras infecciones oportunistas. Será necesario supervisar de cerca a estos pacientes, en especial a los cuatro meses de tratamiento, y prolongarlo hasta seis meses si la mejoría es insuficiente.

Población infantil con desnutrición aguda grave. En el ensayo clínico SHINE, se definió la desnutrición aguda grave como la puntuación Z de peso para la estatura por debajo de -3 desviaciones estándar o el perímetro braquial inferior a 115 mm (37). En la rama de 16 semanas se incluyeron 30 participantes (5%) con desnutrición aguda grave y 33 (5%) en la rama de 24 semanas. Por lo tanto, en estos participantes no se realizó ningún análisis independiente por subgrupos. Ante la evidencia insuficiente con respecto a este subgrupo y dado que la desnutrición aguda grave se define como un signo de alerta, la población infantil con este tipo de desnutrición y una forma de TB que no es grave debe recibir de preferencia seis meses de tratamiento de la TB.

Lactantes menores de 3 meses o con un peso inferior a 3 kg. Los lactantes menores de 3 meses y los lactantes con un peso inferior a 3 kg (incluidos los prematuros [menos de 37 semanas]) no cumplían los criterios de inclusión en el ensayo clínico SHINE. Tras una convocatoria para presentar datos, no se recibieron datos nuevos sobre el tratamiento de la TB congénita ni de lactantes muy pequeños (de 0 a 3 meses) con enfermedad por TB. Por lo tanto, los lactantes de 0 a 3 meses con TB pulmonar presuntiva o confirmada o linfadenitis periférica por TB deben tratarse sin demora con el esquema de seis meses (2HRZ[E]/4HR), según la recomendación existente en el documento *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* (segunda edición) [19]. El tratamiento puede precisar un ajuste de la dosis para conciliar el efecto de la edad y la posible toxicidad en los lactantes menores. La decisión de ajustar las dosis debe ser tomada por un médico con experiencia en el manejo de la TB pediátrica.

Población infantil tratada por TB en los últimos dos años. Dado el mayor riesgo de fracaso terapéutico y farmacoresistencia, la población infantil y adolescente que había recibido tratamiento por TB en los dos años anteriores no se consideró apta para participar en el estudio SHINE; este subgrupo debe tratarse con el esquema de seis meses (2HRZ[E]/4HR).

Consideraciones relativas a la puesta en práctica

Valoración de la gravedad de la enfermedad. Se reconoció que la factibilidad de valorar la gravedad de la enfermedad por TB, sobre todo en los entornos sin acceso a la radiografía de tórax o capacidad insuficiente para interpretarla y sin las pruebas de diagnóstico recomendadas por la OMS, es un aspecto importante en materia de ejecución. El GED reconoció la radiografía de tórax como una herramienta primordial en la valoración de la gravedad de la enfermedad intratorácica. Como se indica en las observaciones de la recomendación, la enfermedad intratorácica o TB pulmonar que no es grave se refiere a: la TB de ganglios linfáticos intratorácicos sin obstrucción de las vías respiratorias; derrame pleural por TB sin complicación o enfermedad paucibacilar, sin cavernas, confinada a un lóbulo pulmonar y sin aspecto miliar. La enfermedad extensa o avanzada en los menores de 15 años se suele definir por la presencia de cavernas o enfermedad bilateral en la radiografía de tórax (38). Se alienta a los PNT a que amplíen el acceso a las radiografías de tórax de buena calidad e impartan capacitación a los prestadores de atención de salud en materia de interpretación. Los gastos de bolsillo que origina la radiografía de tórax plantean un obstáculo posible al diagnóstico de la TB y al acceso a un esquema acortado de tratamiento dirigido a la población infantil y de adolescentes jóvenes que reúnen las condiciones para recibirlo. En el ensayo clínico SHINE, se consideró que la población infantil con un resultado Xpert® MTB/RIF positivo, pero baciloscopia negativa del esputo, reunía los criterios de inclusión. Los 85 pacientes pediátricos (7%) con resultado positivo de la prueba Xpert® MTB/RIF (45 en la rama de cuatro meses y 40 en la rama de seis meses), obtuvieron resultados semicuantitativos muy bajos o bajos en esta prueba.

En el *Manual operativo sobre el manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente* se proporciona orientación detallada sobre la aplicación, teniendo en cuenta las diferencias en el sistema de salud y las circunstancias nacionales, incluida la disponibilidad de herramientas para hacer el diagnóstico y valorar la gravedad de la enfermedad. Si bien el acceso a la radiografía de tórax es un aspecto importante de la ejecución, no debería constituir un obstáculo para que la población infantil y adolescente se beneficie del esquema acertado en los entornos con menos recursos. Las directrices de ejecución en el manual operativo abordan los criterios para apreciar la gravedad de la enfermedad, que incluyen los criterios clínicos cuando no se cuenta con la radiografía de tórax o las pruebas de diagnóstico rápido u otras pruebas bacteriológicas, con el fin de determinar la aptitud para recibir el esquema acertado. La población infantil que obtiene resultados positivos con trazas en la prueba Xpert® MTB/RIF o muy bajos o bajos en la prueba Ultra, y cumple con los criterios radiográficos o clínicos de una forma de TB que no es grave, se puede tratar con el esquema de cuatro meses.

Continuidad evolutiva entre la infección por TB y la enfermedad por TB. Otro aspecto de la aplicación que debe tenerse en cuenta es el concepto de que existe una secuencia continua entre la infección por TB y las formas no graves y más graves de enfermedad por TB en la población infantil. Los esquemas acertados de tratamiento para la TB farmacosenible son ahora muy semejantes a los esquemas acertados recomendados recientemente para el tratamiento de la infección por TB, en lo que se refiere a su duración y composición, en especial el esquema que consiste en tres meses de isoniacida y rifampicina diarias (3HR) (39). Esto significa que hacer un diagnóstico de enfermedad por TB que no es grave en un paciente pediátrico, cuando en realidad se trata de una infección por TB, puede no tener consecuencias de gravedad.

Investigación de contactos. Otra consideración relativa a la puesta en práctica es la ampliación de las estrategias de investigación de contactos, que pueden mejorar el reconocimiento temprano de la población infantil con una forma de TB que no es grave; esta población puede beneficiarse con el esquema de cuatro meses.

Uso de etambutol en la fase intensiva del tratamiento. La población infantil y de adolescentes jóvenes con una forma de TB que no es grave, que vive en entornos con prevalencia baja, ya sea de infección por el VIH o de resistencia a la isoniacida, y con un estado seronegativo frente al VIH, puede recibir tratamiento con un esquema de tres medicamentos (HRZ) durante dos meses, seguidos de dos meses con HR. La población infantil y de adolescentes jóvenes con una forma de TB que no es grave, que vive en entornos con prevalencia alta, ya sea de infección por el VIH,²⁰ de resistencia a la isoniacida²¹ o ambas, debe recibir tratamiento con HRZE durante dos meses, seguidos de HR durante dos meses. En el ensayo clínico SHINE, el etambutol se utilizó según estas recomendaciones, en consonancia con las directrices nacionales y todos los pacientes con infección por el VIH recibieron etambutol como parte del tratamiento. Para el esquema de seis meses que se utiliza en las formas más graves de TB, se recomienda agregar etambutol a la pauta de tratamiento (es decir, 4HRZE/2HR).

Presentaciones adaptadas a los pacientes pediátricos. Se alienta a los PNT a que den prioridad al uso de presentaciones en dosis fijas combinadas (DFC) aptas para el tratamiento de la TB en los pacientes pediátricos con un peso corporal hasta de 25 kg, por ejemplo: 3-DFC HRZ 50/75/150 mg con o sin adición de etambutol dispersable y 2-DFC HR 50/75 mg (disponible en el Servicio Farmacéutico Mundial [GDF] de la Alianza Alto a la TB). El fortalecimiento de la capacidad de los trabajadores de salud en todos los niveles del sistema en materia de enfoques diagnósticos (incluidos los algoritmos de decisión sobre el tratamiento), los criterios de aptitud para recibir el esquema de cuatro meses y la supervisión de los pacientes que reciben tratamiento de primera línea para la TB también serán factores fundamentales para una aplicación eficaz del esquema acertado.

²⁰ Este nivel de resistencia se definió como los países, las unidades administrativas subnacionales o los establecimientos seleccionados donde la prevalencia de infección por el VIH en embarazadas adultas es de $\geq 1\%$ o en los pacientes con TB es de $\geq 5\%$ en el documento *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* (segunda edición) del 2014.

²¹ La OMS no pretende fijar umbrales para los niveles bajos, moderados o altos de prevalencia de resistencia a la isoniacida; en cambio, los PNT determinarán las definiciones para sus propios países.

Tratamiento de la TB pulmonar grave en la población infantil y de adolescentes jóvenes. La población infantil y de adolescentes jóvenes con formas de TB pulmonar que no reúnen las condiciones para recibir el esquema de cuatro meses deben recibir tratamiento con un esquema habitual de seis meses que incluya un cuarto fármaco (etambutol) en la fase intensiva (como 2HRZE/4HR).

Opciones de tratamiento para adolescentes a partir de los 12 años de edad. Otra consideración relativa a la ejecución es que los pacientes con TB, de 12 años o más, se pueden beneficiar con el esquema de cuatro meses que incluye isoniacida, rifapentina, moxifloxacina y pirazinamida (HPMZ), que es ahora una recomendación condicional de la OMS (véase la recomendación 6 en el presente documento). Por consiguiente, hay tres opciones de tratamiento para adolescentes entre 12 y 16 años: el esquema HPMZ de cuatro meses, el esquema 2HRZ(E)/2HR de cuatro meses y el esquema habitual de seis meses 2HRZ(E)/4HR. En el ensayo clínico SHINE no se incluyeron adolescentes de 16 años en adelante; por consiguiente, tienen dos opciones: el esquema HPMZ de cuatro meses y el esquema habitual 2HRZE/4HR de seis meses.

La elección de un esquema apropiado para este grupo etario dependerá de factores clínicos (como la presencia de una enfermedad grave o de infección por el VIH, la situación con respecto al TAR y la cifra de linfocitos CD4), así como de factores circunstanciales (incluida la disponibilidad del esquema HPMZ en el país).

Seguimiento y evaluación

Los requisitos de seguimiento clínico del esquema acortado siguen siendo iguales a los de la pauta de seis meses y los resultados del tratamiento se determinan al final del esquema de cuatro meses.

Si no hay una mejoría clínica suficiente después de completar el esquema de cuatro meses, el médico puede decidir prolongar el tratamiento hasta seis meses y al mismo tiempo considerar otros diagnósticos posibles, incluida la TB-DR.

El seguimiento para detectar posibles recaídas es una prioridad con los esquemas acortados, en especial cuando se introducen en entornos programáticos. Por consiguiente, es importante el seguimiento de la población infantil y de adolescentes jóvenes hasta doce meses después de la finalización del esquema de cuatro meses.

Tratamiento de la TB farmacosensible y TAR en personas con infección por el VIH

Recomendación 8.

Se recomienda que los pacientes con TB e infección por el VIH reciban un tratamiento para la TB cuya duración sea, como mínimo, igual a la del tratamiento diario de los pacientes con TB y sin infección por el VIH (recomendación firme, evidencia de certeza alta).

Origen de la recomendación

Esta recomendación se propuso por primera vez en el 2010 y se consideró válida en la actualización de las directrices del 2017 (véase el inventario de las recomendaciones en el anexo). La recomendación se copia sin modificaciones en este documento unificado, tal como aparece en las directrices del 2010.

Justificación y evidencia

Una revisión sistemática y metanálisis de seis ensayos aleatorizados y 21 estudios de cohortes proporcionaron estimaciones agrupadas de fracaso, recaída y muerte según la duración de la rifampicina y la fase intensiva diaria comparada con la administración intermitente durante todo el ciclo de tratamiento (40). La revisión sistemática puso de manifiesto una disminución notable y significativa de los fracasos y las recaídas en las ramas donde algunos o todos los pacientes recibían TAR. En un modelo de regresión, el fracaso del tratamiento o la recaída fue de 1,8 a 2,5 veces más probable con la pauta intermitente comparada con la pauta diaria en la fase intensiva. En comparación con ocho o más meses de rifampicina, los esquemas de rifampicina de dos meses conllevaban un riesgo tres veces mayor de recaída y los esquemas de seis meses tenían un riesgo 2,2 veces mayor. Algunos grupos de expertos recomiendan prolongar el tratamiento más allá de seis meses en determinadas personas con infección por el VIH y el metanálisis demostró que esta pauta se asocia con tasas de recaída significativamente más bajas. Sin embargo, se atribuyó más peso a otras consideraciones. Adoptar esquemas para los pacientes con TB e infección por el VIH diferentes de las pautas de pacientes sin infección por el VIH sería muy difícil desde el punto de vista operativo y podría dar lugar a estigmatización. Otros daños posibles de prolongar el tratamiento son la resistencia adquirida a la rifampicina y un período más largo durante el cual las opciones de TAR son limitadas (debido a las interacciones entre el TAR y la rifampicina).

Recomendación 9.

El TAR debe iniciarse cuanto antes, en las dos semanas siguientes al inicio del tratamiento de la TB en las personas con infección por el VIH, sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4.^a

En la población adulta y adolescente (recomendación firme, evidencia de certeza baja a moderada); en la población infantil y los lactantes (recomendación firme, evidencia de certeza muy baja).

^a. Excepto cuando haya signos y síntomas de meningitis.

Origen de la recomendación

Esta recomendación proviene del documento *Consolidated guidelines on HIV infection, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach* (41). A continuación se presentan los antecedentes y la historia de esta recomendación y en el documento de origen se puede consultar el fundamento detallado y la evidencia de apoyo.

La recomendación se aplica tanto a la población infantil como a la adulta, pero la solidez de la recomendación y la certeza de la evidencia difieren en cada grupo debido a la diferencia en los datos disponibles para las revisiones. Una excepción específica que se destaca en esta recomendación se refiere a las situaciones en las que existen signos y síntomas de meningitis. Es necesario tener cuidado con las personas con infección por el VIH que tienen meningitis por TB, porque la administración inmediata del TAR se asocia de manera importante con eventos adversos más graves. Por lo tanto, en estas situaciones podría considerarse la posibilidad de retrasar el TAR hasta cuatro a ocho semanas después de haber iniciado el tratamiento de la TB.

El uso de corticoesteroides como tratamiento adyuvante en la meningitis por TB sigue siendo pertinente en estos casos.

Antecedentes

Desde el 2010, la OMS ha recomendado que se inicie cuanto antes el TAR dentro de las primeras ocho semanas después del comienzo del tratamiento de la TB (recomendación firme, evidencia de certeza alta) (42). En el 2012, la OMS agregó la recomendación de iniciar el TAR en un lapso de dos semanas, en las personas con cifras de linfocitos CD4 iguales o inferiores a 50 células/mm³ (excepto en la población infantil, para la cual las recomendaciones anteriores permanecieron sin cambios debido a la falta de evidencia específica) (43). En el 2017, a partir de una revisión sistemática de la evidencia de que el inicio más temprano del TAR daba lugar a una disminución de la morbilidad y la mortalidad (44), la OMS recomendó ofrecer a todas las personas con diagnóstico de infección por el VIH un inicio rápido del TAR en un lapso de una semana, y en el mismo día a las personas que estén listas, incluida la población adulta, adolescente e infantil (44), con las precauciones mencionadas en las personas con signos y síntomas de meningitis por TB.

Uso de corticoesteroides adyuvantes en el tratamiento de la meningitis y la pericarditis por TB

Recomendación 10.

En pacientes con meningitis por TB, debe usarse un tratamiento adyuvante inicial con corticoesteroides como la dexametasona o la prednisolona, cuya dosis se disminuye poco a poco hasta suspenderlo en un plazo de seis a ocho semanas (recomendación firme, evidencia de certeza moderada).

Recomendación 11.

En pacientes con pericarditis por TB, se puede usar un tratamiento adyuvante inicial con corticoesteroides (recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja).

Origen de la recomendación

Estas recomendaciones se propusieron por primera vez en la actualización de las directrices del 2017 (véase el inventario de las recomendaciones en el anexo). Las recomendaciones se copian sin modificaciones en este documento unificado y aparecen exactamente igual que en las directrices del 2017.

Justificación

En pacientes con meningitis por TB, la evidencia aportada por los ensayos aleatorizados incluidos en la revisión sistemática (45-49) mostró tasas inferiores de mortalidad, muerte o discapacidad grave y de recaída de la enfermedad cuando los pacientes recibieron corticoesteroides además del tratamiento para la TB. El beneficio observado en la mortalidad era mayor, a medida que avanzaba el estadio clínico de la meningitis por TB (es decir, cuando aumentaba la gravedad de la enfermedad). Además,

las tasas de eventos adversos y eventos adversos intensos, incluida la hepatitis grave, fueron inferiores en los pacientes que recibieron tratamiento con corticoesteroides.

En pacientes con pericarditis por TB, la evidencia aportada por los estudios incluidos en la revisión sistemática (50-57) mostró un beneficio del tratamiento con corticoesteroides en lo que se refiere a los resultados de mortalidad, pericarditis constrictiva y adhesión terapéutica. Al examinar cada estudio por separado, el más amplio (1400 pacientes) y más reciente de ellos (estudio IMPI [52]) no mostró ningún beneficio con los corticoesteroides. Sin embargo, un factor que complicaba estos resultados era la infección por el VIH. En el estudio IMPI, 67% personas tenían infección por el VIH y tan solo 14% recibía TAR. Esto plantea la duda de si los pacientes con inmunodepresión pudiesen haber obtenido un beneficio con los corticoesteroides, diferente del beneficio de los pacientes sin infección por el VIH o de las personas con infección por el VIH que no recibían TAR. En el estudio IMPI, se realizó un análisis complementario en el cual se incluyeron solo los pacientes sin infección por el VIH y se observó un pequeño beneficio del tratamiento con corticoesteroides con respecto a la mortalidad. Sin embargo, la relación entre la infección por el VIH y los corticoesteroides es compleja; en otro estudio más pequeño, de 58 pacientes, en el cual todos eran seropositivos frente al VIH, se observó que los corticoesteroides reducían la mortalidad (53). Es de destacar que, en los demás estudios de la revisión, no se abordó la cuestión del VIH y la mortalidad.

El grupo de expertos consideró que el beneficio en cuanto a la prevención de la pericarditis constrictiva compensaba los posibles efectos negativos de un tratamiento con corticoesteroides.

Consideraciones relativas a los subgrupos

Los corticoesteroides deben administrarse sea cual fuere la gravedad de la meningitis. En lo que respecta al uso de corticoesteroides en la pericarditis por TB, en un estudio se observó un aumento de las neoplasias malignas asociadas con el VIH (linfoma no hodgkiniano y sarcoma de Kaposi) (52). Sin embargo, la causa de este aumento parece ser la administración concomitante de inmunoterapia (*M. indicus prani*).

Consideraciones relativas a la puesta en práctica

Los profesionales de salud deben administrar corticoesteroides orales si no se dispone de preparados intravenosos.

Seguimiento y evaluación

No hay ninguna recomendación adicional que vaya más allá del tratamiento habitual de estos pacientes.

Prioridades de investigación

Los GED abordaron las prioridades de las investigaciones futuras y destacaron varias de ellas.

1. **La eficacia del tratamiento de la TB con dosis fijas combinadas en comparación con las presentaciones de los fármacos por separado en los pacientes con TB-DS**

- Investigación adicional sobre las razones por las cuales las DFC no mostraron un beneficio claro con respecto a las presentaciones de los fármacos por separado.
- Estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad de las DFC comparadas con las presentaciones de fármacos por separado y mejor definición de las categorías por franjas de peso al definir la posología de los medicamentos.
- La dosis óptima de rifampicina, incluido el uso de diferentes presentaciones del medicamento.
- Nuevos estudios cualitativos que aporten información sobre la adhesión terapéutica.
- Nuevos estudios sobre las presentaciones de DFC, con el fin de reducir aún más la cantidad de comprimidos que se deben tomar, en especial en los pacientes con enfermedades concomitantes.

2. **El uso de corticoesteroides en el esquema de tratamiento de la TB extrapulmonar**

- La dosis óptima de corticoesteroides en la meningitis por TB (incluidas diferentes presentaciones de los medicamentos).
- La duración óptima del tratamiento con corticoesteroides en la meningitis por TB y si esta duración difiere en los diferentes estadios de la meningitis.
- Las diferencias del efecto de los corticoesteroides en los pacientes con o sin infección por el VIH y en los que reciben o no TAR.
- La relación entre el tratamiento con corticoesteroides y el riesgo de cáncer, con referencia al estudio de Mayosi et al. sobre la pericarditis (50).

3. **Esquema de cuatro meses de isoniacida, rifapentina, moxifloxacina y pirazinamida para la TB pulmonar farmacosensible**

- Aparición de farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis* y otras bacterias durante el tratamiento con un esquema de cuatro meses.
- La eficacia del esquema en pacientes con TB extrapulmonar.
- Estudios de farmacocinética, seguridad y tolerabilidad en la población infantil y de adolescentes jóvenes. Se inició un subestudio farmacocinético en la población adulta junto con el ensayo clínico, y los resultados se esperaban pocos meses después de la reunión del GED.
- La relación costo-efectividad del esquema acordado.
- Consideraciones sobre el impacto del esquema de cuatro meses en la equidad.
- La aceptabilidad del esquema acordado de cuatro meses, en especial para los pacientes.
- El uso de este esquema en subgrupos específicos, incluidas las mujeres durante el embarazo y la lactancia, menores de 12 años, personas seropositivas frente al VIH con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/mm³, personas con diabetes y personas con un peso corporal inferior a 40 kg.
- Consideraciones relacionadas con la posología en las personas que pesan menos de 40 kg.
- Uso y aceptabilidad de las presentaciones de DFC en el esquema acordado de cuatro meses.
- Investigación operativa sobre el tratamiento directamente observado, comparado con el tratamiento autoadministrado.
- Adhesión terapéutica y finalización del tratamiento en entornos operativos.

Referencias

1. Global tuberculosis report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1312164/retrieve>, consultado el 3 de marzo del 2022).
2. The end TB strategy. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331326>, consultado el 3 de marzo del 2022).
3. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255052>, consultado el 3 de marzo del 2022).
4. Treatment of tuberculosis, guidelines for national programmes, cuarta edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44165> consultado el 3 de marzo del 2022).
5. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(10 Suppl 2):S231-79.
6. Manual para la elaboración de directrices. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254669>, consultado el 3 de marzo del 2022).
7. About the WHO Guidelines Review Committee. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://www.who.int/groups/guidelines-review-committee>, consultado el 3 de marzo del 2022).
8. Guyatt GH, Oxman AD, Gunn EV, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
9. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pal M et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009;6(9):e1000146. doi: 10.1371/journal.pmed.1000146.
10. Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240022232>, consultado el 3 de marzo del 2022).
11. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Pal M, Burman W et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009;6(9):e1000150. doi:10.1371/journal.pmed.1000150.
12. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet.* 2004;364(9441):1244-51.
13. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1577-87. doi:10.1056/NEJMoa1407426.
14. Merle CS, Fielding K, Bah Sow O, Gninafon N, Lo MB, Mthiyane T et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1588-98. doi:10.1056/NEJMoa1315817.
15. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekecawicz C, Nerrienet E et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365(16):1471-81. doi:10.1056/NEJMoa1013911.

16. Johnson JL, Hadad DJ, Dietze R, Noia Maciel EL, Sewali B, Gitta P et al. Shortening treatment in adults with noncavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):558-63.
17. Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G et al. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(14):1415-23. doi:10.1001/jama.2011.436.
18. Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, Iliayas S, Santhanakrishnan R, Aravindan Menon P et al. Efficacy of a 6-month versus 9-month intermittent treatment regimen in HIV-infected patients with tuberculosis: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(7):743-51. doi:10.1164/rccm.200903-0439OC.
19. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241548748>, consultado el 3 de marzo del 2022).
20. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42(3):721-32. doi:10.1183/09031936.00180612.
21. Gallardo CR, Comas DR, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA, Caylà J et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5):CD009913. doi:10.1002/14651858.CD009913.pub2.
22. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ*. 2001;79(1):61-8 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/268235>, consultado el 3 de marzo del 2022).
23. Milan-Segovia RC, Domínguez-Ramírez AM, Jung-Cook H, Magaña-Aquino M, Romero-Méndez MC, Medellín-Garibay SE et al. Relative bioavailability of rifampicin in a three-drug fixed-dose combination formulation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(11):1454-60.
24. Hao L-H, Guo S-C, Liu C-C, Zhu H, Wang B, Fu L et al. Comparative bioavailability of rifampicin and isoniazid in fixed-dose combinations and single-drug formulations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(12):1505-12. doi:10.5588/ijtld.13.0647.
25. Aung KJM, Declercq E, Ali MdA, Naha S, Datta Roy SC, Taled NMdA et al. Extension of the intensive phase reduces relapse but not failure in a regimen with rifampicin throughout. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(4):455-61. doi:10.5588/ijtld.11.0216.
26. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PJ, Churchyard GJ, Charalambous S et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1599-608. doi:10.1056/NEJMoa1314210.
27. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EB, Phillips PJ, Bryant K, Dooley KE et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1705-18. doi:10.1056/NEJMoa2033400.
28. Ismail NA, Mvusi L, Nanoo A, Dreyer A, Omar SV, Babatunde S et al. Prevalence of drug-resistant tuberculosis and imputed burden in South Africa: a national and sub-national cross-sectional survey. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(7):779-87. doi:10.1016/S1473-3099(18)30222-6.
29. Kayomo MK, Mbula VN, Aloni M, André E, Riogouts L, Boutachkourt F et al. Targeted next-generation sequencing of sputum for diagnosis of drug-resistant TB: results of a national survey in Democratic Republic of the Congo. *Sci Rep*. 2020;10(1):10786.
30. Lim DR, Dean AS, Taguinod-Santiago MR, Borbe-Reyes A, Cabibbe AM, Zignol M et al. Low prevalence of fluoroquinolone resistance among patients with tuberculosis in the Philippines: results of a national survey. *Eur Respir J*. 2018;51(3). doi:10.1183/13993003.02571-2017.
31. Mesfin AB, Araia ZZ, Beyene HN, Mebrahtu AH, Suud NN, Berhane YM et al. First molecular-based anti-TB drug resistance survey in Eritrea. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(1):43-51. doi:10.5588/ijtld.20.0558.

32. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1185-92. doi:10.1016/S1473-3099(16)30190-6.
33. Zvada SP, Van Der Walt J-S, Smith PJ, Fourie PB, Roscigno G, Mitchison D et al. Effects of four different meal types on the population pharmacokinetics of single-dose rifapentine in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3390-4. doi:10.1128/AAC.00345-10.
34. Turkova, A., et al., *Shorter treatment for non-severe tuberculosis in African and Indian children*. *N. Engl. J. Med*, 2022.
35. Chabala, C., et al., *Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): a study protocol for a randomised controlled trial*. *Trials*, 2018. 19(1): p. 1-12.
36. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43699>, consultado el 3 de marzo del 2022).
37. Directriz: actualizaciones sobre la atención de la desnutrición aguda severa en lactantes y niños. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (<https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241506328>, consultado el 3 de marzo del 2022).
38. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/55997>, consultado el 3 de marzo del 2022).
39. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1: Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/55801>, consultado el 3 de marzo del 2022).
40. Khan FA, Minion J, Pai M, Rovce S, Burman W, Harries AD et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(9):1288-99. doi:10.1086/651686.
41. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>, consultado el 3 de marzo del 2022).
42. 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/handle/10665/44379>, consultado el 3 de marzo del 2022).
43. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Segunda edición. Washington, D.C.: OPS; 2018 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/49784>, consultado el 3 de marzo del 2022).
44. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255884>, consultado el 3 de marzo del 2022).
45. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. *J Med Assoc Thai*. 1996;79(2):83-90.
46. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tuber Lung Dis*. 1994;75(3):203-7. doi:10.1016/0962-8479(94)90009-4.
47. Malhotra HS, Garg RK, Singh MK, Agarwal A, Verma R. Corticosteroids (dexamethasone versus intravenous methylprednisolone) in patients with tuberculous meningitis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2009;103(7):625-34. doi:10.1179/000349809X12502035776315.

48. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics*. 1997;99(2):226-31. doi:10.1542/peds.99.2.226.
49. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TTO, Nguyen TCT et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1741-51. doi:10.1056/NEJMoa040573.
50. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4):CD000526. doi:10.1002/14651858.CD000526.
51. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(3):223-37. doi:10.1016/S1473-3099(12)70321-3.
52. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1121-30. doi:10.1056/NEJMoa1407380.
53. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart*. 2000;84(2):183-8. doi:10.1136/heart.84.2.183.
54. Reuter H, Burgess LJ, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J S Afr*. 2006;17(5):233-8.
55. Schrire V. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town: an analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. *S Afr Med J*. 1959;33:810-7.
56. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA, Evans DJ et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet*. 1988;2(8614):759-64. doi:10.1016/s0140-6736(88)92415-4.
57. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W et al. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet*. 1987;2(8573):1418-22. doi:10.1016/s0140-6736(87)91127-5.

Anexo. Resumen de las modificaciones de la política sobre el tratamiento de la TB-DS desde el 2010 e inventario de las recomendaciones en las directrices unificadas sobre la TB-DS

Tratamiento de la TB-DS con un esquema de seis meses		
<i>Treatment of tuberculosis, guidelines for national programmes, cuarta edición, 2010 (1)</i>	<i>Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 (2)</i>	Directrices unificadas sobre la tuberculosis Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosenible.
(Recomendación 1.1) Los pacientes nuevos con TB pulmonar deben recibir un esquema que incluya seis meses de rifampicina: 2HRZE/4HR (recomendación firme, evidencia de certeza alta)	Continúa siendo válida	La recomendación se copia sin modificaciones en este documento unificado, tal como aparece en las directrices del 2010. Recomendación 1
(Recomendación 1.2) El esquema de tratamiento 2HRZE/6HE debe eliminarse de manera paulatina (recomendación firme, evidencia de certeza alta)	Continúa siendo válida	Redundante. El esquema 2HRZE/6HE no se recomienda desde el 2010 y se ha ido eliminando.
(Recomendación 2.1) Cuando sea factible, la frecuencia óptima de administración en los pacientes nuevos con TB pulmonar es diaria durante todo el tratamiento (recomendación firme, evidencia de certeza alta)	Continúa siendo válida	La recomendación se copia sin modificaciones en este documento unificado, tal como aparece en las directrices del 2010. Recomendación 2

<p>(Recomendación 2.1A)</p> <p>Los pacientes nuevos con TB pulmonar pueden recibir una fase intensiva diaria seguida de una fase de continuación tres veces por semana (2HRZE/4[HR]₃), siempre y cuando en cada dosis haya observación directa</p> <p>(recomendación condicional, evidencia de certeza alta o moderada)</p>	<p>ACTUALIZADA</p> <p>(Recomendación 1.3)</p> <p>En todos los pacientes con TB pulmonar farmacosenible, no se recomienda la administración tres veces por semana en la fase intensiva ni en la fase de continuación del tratamiento, y la administración diaria sigue siendo la frecuencia posológica recomendada</p> <p>(recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja).</p>	<p>La recomendación se copia sin modificaciones en este documento unificado, tal como aparece en la actualización de las directrices del 2017. Esta recomendación complementa la recomendación 2</p> <p>Recomendación 3</p>
<p>(Recomendación 2.1B)</p> <p>La pauta posológica de tres veces por semana durante todo el tratamiento (2[HRZE]₃/4[HR]₃) se puede usar como otra opción a la pauta diaria, siempre y cuando en cada dosis haya observación directa y el paciente NO tenga infección por el VIH ni viva en un entorno con prevalencia alta de infección por el VIH</p> <p>(recomendación condicional, evidencia de certeza alta o moderada)</p>		
<p>Ninguna recomendación</p>	<p>RECOMENDACIÓN NUEVA</p> <p>(Recomendación 1.2)</p> <p>Se recomienda usar comprimidos con dosis fijas combinadas (DFC) en lugar de las presentaciones de los fármacos por separado, en el tratamiento de los pacientes con TB farmacosenible</p> <p>(recomendación condicional, evidencia de certeza baja)</p>	<p>La recomendación se copia sin modificaciones en este documento unificado, tal como aparece en las directrices del 2010.</p> <p>Recomendación 4</p>

<p>(Recomendación 2.2)</p> <p>Los pacientes nuevos con TB no deben recibir una pauta de administración dos veces por semana durante todo el ciclo del tratamiento, a menos que se haga en el marco de una investigación formal</p> <p>(recomendación firme, evidencia de certeza alta)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>Redundante</p> <p>Todo tratamiento de la TB-DS es diario como se indica en las recomendaciones 2 y 3.</p>
<p>(Recomendación 3)</p> <p>En grupos poblacionales donde se conoce o se sospecha la existencia de niveles altos de resistencia a la isoniacida, los pacientes nuevos con TB pueden recibir tratamiento con HRE en la fase de continuación como una alternativa aceptable a HR</p> <p>(recomendación condicional basada en la opinión de los expertos, evidencia insuficiente)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>Redundante</p> <p>Política nueva sobre el tratamiento de la TB resistente a la isoniacida en las directrices unificadas sobre el tratamiento de la TB-DR del 2020. (3)</p>
<p>(Recomendación 5.1)</p> <p>En pacientes con TB pulmonar y baciloscopia positiva tratados con fármacos de primera línea, se puede realizar una baciloscopia del esputo al final de la fase intensiva del tratamiento</p> <p>(recomendación condicional, evidencia de certeza alta o moderada)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>Redundante</p> <p>La recomendación se basó en la evidencia derivada de estudios que utilizaban esquemas de seis meses.</p> <p>El seguimiento bacteriológico del tratamiento de la TB-DS se incluye en el manual operativo de la OMS.</p>
<p>(Recomendación 5.2)</p> <p>En pacientes nuevos, si la muestra obtenida al final de la fase intensiva (segundo mes) tiene una baciloscopia positiva, lo óptimo es obtener un examen microscópico del esputo al final del tercer mes</p> <p>(recomendación firme, evidencia de certeza alta)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>Redundante</p> <p>La recomendación se basó en la evidencia derivada de estudios que utilizaban esquemas de seis meses.</p> <p>El seguimiento bacteriológico del tratamiento de la TB-DS se incluye en el manual operativo de la OMS.</p>

<p>(Recomendación 5.3)</p> <p>En pacientes nuevos, si la muestra obtenida al final del tercer mes tiene una baciloscopia positiva, se debe realizar un cultivo de esputo y pruebas de sensibilidad a los fármacos (PSF)</p> <p>(recomendación firme, evidencia de certeza alta)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>Redundante</p> <p>Se recomienda el uso de pruebas moleculares rápidas como pruebas iniciales para detectar la TB y la resistencia a la rifampicina en las personas con síntomas de TB, ya sea que tengan o no antecedentes de TB.</p> <p>El seguimiento bacteriológico del tratamiento de la TB-DS se incluye en el manual operativo de la OMS.</p>
<p>(Recomendación 5.4)</p> <p>En pacientes tratados previamente, si la muestra obtenida al final de la fase intensiva (tercer mes) tiene una baciloscopia positiva, se debe realizar un cultivo de esputo y pruebas de sensibilidad a los fármacos (PSF)</p> <p>(recomendación firme, evidencia de certeza alta)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>Redundante</p> <p>Se recomienda el uso de pruebas moleculares rápidas como pruebas iniciales para detectar la TB y la resistencia a la rifampicina en las personas con síntomas de TB, ya sea que tengan o no antecedentes de TB.</p> <p>El seguimiento bacteriológico del tratamiento de la TB-DS se incluye en el manual operativo de la OMS.</p>
<p>(Recomendación 6)</p> <p>En pacientes nuevos con TB pulmonar, tratados con el esquema que contiene rifampicina durante todo el tratamiento, si se obtiene una baciloscopia positiva de esputo al final de la fase de intensiva del tratamiento, no se recomienda prolongar esta fase</p> <p>(recomendación firme, evidencia de certeza alta)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>La recomendación se copia sin modificaciones en este documento unificado, tal como aparece en las directrices del 2010. Sigue siendo válida para los esquemas de seis meses debido a la evidencia utilizada en la revisión. La prolongación de los esquemas de cuatro meses no forma parte de las recomendaciones pertinentes.</p> <p>Recomendación 5</p>

<p>(Recomendación 7.1)</p> <p>En el momento de iniciar el tratamiento, o con anterioridad a ello, deben obtenerse muestras para cultivo y pruebas de sensibilidad a los fármacos en todos los pacientes con TB que hayan recibido tratamiento previo. Deben realizarse pruebas de sensibilidad a los fármacos como mínimo para isoniacida y rifampicina (basada en la opinión de los expertos)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>La opinión de los expertos se ha ido modificando con el transcurso del tiempo, a la luz de la evidencia nueva, la experiencia y la modificación de las políticas. Por lo tanto, si no son redundantes y siguen siendo pertinentes, estas afirmaciones figuran en el manual operativo de la OMS.</p>
<p>(Recomendación 7.2)</p> <p>En los entornos donde se disponga de pruebas moleculares rápidas de sensibilidad a los fármacos, sus resultados deben orientar la elección del esquema de tratamiento (basada en la opinión de los expertos)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>La opinión de los expertos se ha ido modificando con el transcurso del tiempo, a la luz de la evidencia nueva, la experiencia y la modificación de las políticas. Por lo tanto, si no son redundantes y siguen siendo pertinentes, estas afirmaciones figuran en el manual operativo de la OMS.</p>
<p>(Recomendación 7.3.1)</p> <p>En los entornos donde no se disponga de manera ordinaria de los resultados de pruebas moleculares rápidas de sensibilidad a los fármacos para orientar el tratamiento de cada paciente, en los pacientes con TB en quienes ha habido un fracaso terapéutico o en otros grupos de pacientes con probabilidad alta de presencia de TB-MDR, deberá iniciarse un tratamiento con un esquema empírico para la MDR (basada en la opinión de los expertos)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>La opinión de los expertos se ha ido modificando con el transcurso del tiempo, a la luz de la evidencia nueva, la experiencia y la modificación de las políticas. Por lo tanto, si no son redundantes y siguen siendo pertinentes, estas afirmaciones figuran en el manual operativo de la OMS.</p>

<p>(Recomendación 7.3.2)</p> <p>En los entornos donde no se disponga de manera ordinaria de los resultados de pruebas moleculares rápidas de sensibilidad a los fármacos para orientar el tratamiento de cada paciente, los pacientes con TB que regresan después de un abandono o una recaída de su primer ciclo de tratamiento pueden recibir el esquema de retratamiento que incluye fármacos de primera línea 2HRZES/1HRZE/5HRE, si los datos propios del país muestran niveles bajos o intermedios de MDR en estos pacientes o si no se dispone de datos de este tipo (basada en la opinión de los expertos)</p>	<p>ACTUALIZADA</p> <p>(recomendación 1.7)</p> <p>En los pacientes que necesitan un retratamiento de la TB, debe dejarse de prescribir el esquema de Categoría II y deben realizarse pruebas de sensibilidad a los fármacos con el fin de fundamentar la elección del esquema de tratamiento</p> <p>(Declaración de prácticas correctas)</p>	<p>Declaración de prácticas correctas del 2017 incluida en el manual operativo</p>
<p>(Recomendación 7.4)</p> <p>En los entornos donde no se disponga de manera ordinaria de los resultados de pruebas moleculares rápidas de sensibilidad a los fármacos para orientar el tratamiento de cada paciente, se continuarán los esquemas empíricos durante todo el ciclo del tratamiento (basada en la opinión de los expertos)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>La opinión de los expertos se ha ido modificando con el transcurso del tiempo, a la luz de la evidencia nueva, la experiencia y la modificación de las políticas. Por lo tanto, si no son redundantes y siguen siendo pertinentes, estas afirmaciones figuran en el manual operativo de la OMS.</p>
<p>(Recomendación 7.5)</p> <p>Los programas nacionales de TB deben obtener y utilizar los datos de farmacorresistencia específicos de su país sobre el fracaso terapéutico, la recaída y la pérdida durante el seguimiento de los grupos de pacientes, con el fin de determinar los niveles existentes de TB-MDR (basada en la opinión de los expertos)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>La opinión de los expertos se ha ido modificando con el transcurso del tiempo, a la luz de la evidencia nueva, la experiencia y la modificación de las políticas. Por lo tanto, si no son redundantes y siguen siendo pertinentes, estas afirmaciones figuran en el manual operativo de la OMS.</p>

Tratamiento de la TB-DS con esquemas de cuatro meses

<p>Ninguna recomendación</p>	<p>RECOMENDACIÓN NUEVA (Recomendación 1.1) En los pacientes con TB pulmonar farmacosensible, no se deben usar los esquemas de cuatro meses que contienen fluoroquinolonas, y el esquema de seis meses a base de rifampicina 2HRZE/4HR sigue siendo el esquema recomendado (recomendación firme, evidencia de certeza moderada)</p>	<p>RECOMENDACIÓN ACTUALIZADA Y NUEVA Los pacientes de 12 años o más con TB pulmonar farmacosensible pueden recibir un esquema de cuatro meses de isoniacida, rifapentina, moxifloxacina y pirazinamida (recomendación firme, evidencia de certeza moderada) Recomendación 6</p>
<p>Ninguna recomendación</p>	<p>Ninguna recomendación</p>	<p>RECOMENDACIÓN NUEVA En la población infantil y adolescente de 3 meses a 16 años con una forma de TB que no es grave (sin sospecha ni indicios de TB-RR/MDR), debe usarse un esquema de tratamiento de cuatro meses (2HRZ[E]/2HR) (recomendación firme, evidencia de certeza moderada) Recomendación 7</p>

Tratamiento de la TB-DS y TAR en las personas con infección por el VIH

(Recomendación 4.1)

Los pacientes con TB y una positividad conocida frente a la infección por el VIH y los pacientes con TB que viven en entornos con una prevalencia alta de infección por el VIH deben recibir tratamiento diario para la TB, al menos durante la fase intensiva (recomendación firme, evidencia de certeza alta)

(recomendación 4.2)

En la fase de continuación, la frecuencia óptima de administración también es diaria en estos pacientes

(recomendación firme, evidencia de certeza alta)

(recomendación 4.3)

Si una fase de continuación diaria no es posible en estos pacientes, una alternativa aceptable es la administración tres veces por semana durante la fase de continuación

(recomendación condicional, evidencia de certeza alta o moderada)

Redundante

Redundante

La frecuencia de administración es diaria en todos los esquemas de tratamiento de la TB.

Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH: guías para programas nacionales y otros interesados directos, 2012 (4)

<p>(Recomendación B1.3)</p> <p>Los pacientes con TB y una positividad conocida frente a la infección por el VIH y los pacientes con TB que viven en entornos con una prevalencia alta de infección por el VIH deben recibir al menos seis meses de un esquema de tratamiento que contenga rifampicina</p> <p>(recomendación firme, evidencia de certeza alta)</p> <p>La frecuencia óptima de administración es diaria durante la fase intensiva y la fase de continuación</p> <p>(recomendación firme, evidencia de certeza alta)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>Redundante</p> <p>Los esquemas de cuatro meses para el tratamiento de la TB-DS no son inferiores al esquema de seis meses en pacientes con TB e infección por el VIH.</p> <p>La frecuencia de administración es diaria en todos los esquemas de tratamiento de la TB.</p>
<p>(Recomendación 4.4)</p> <p>Se recomienda que los pacientes con TB e infección por el VIH reciban un tratamiento para la TB cuya duración sea, como mínimo, igual a la del tratamiento diario de los pacientes con TB y sin infección por el VIH</p> <p>(recomendación firme, evidencia de certeza alta)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>La recomendación se copia sin modificaciones en este documento unificado, tal como aparece en las directrices del 2012.</p> <p>Recomendación 8</p>
<p>Ninguna recomendación</p>	<p>RECOMENDACIÓN NUEVA</p> <p>(recomendación 1.5)</p> <p>En los pacientes con TB pulmonar farmacosensible e infección por el VIH, que reciben tratamiento antirretroviral durante el tratamiento de la TB, se recomienda un esquema de tratamiento habitual de seis meses en lugar de un tratamiento prolongado de ocho meses o más</p> <p>(recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)</p>	<p>Redundante</p> <p>Ninguno de los esquemas de tratamiento recomendados para la TB-DS excede los seis meses de duración.</p> <p>Los esquemas de cuatro meses para el tratamiento de la TB-DS no son inferiores al esquema de seis meses en pacientes con TB e infección por el VIH.</p>

Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH, segunda edición, 2016 (5)

<p>Los medicamentos antirretrovirales contra el VIH deben iniciarse en todos los pacientes con TB e infección por el VIH, sea cual fuere su cifra de linfocitos CD4 (Recomendación firme, evidencia de certeza alta)</p>	<p>(Recomendación 1.4.1) El TAR debe iniciarse en todos los pacientes con TB e infección por el VIH, sea cual fuere su cifra de linfocitos CD4 (recomendación firme, evidencia de certeza alta).</p>	<p>ACTUALIZADA La recomendación se copia sin modificaciones a partir de las <i>Consolidated guidelines on HIV infection, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach, 2021</i> El TAR debe iniciarse cuanto antes, en las dos semanas siguientes al inicio del tratamiento de la TB, en las personas con infección por el VIH, sea cual fuere la cifra de linfocitos CD4. En la población adulta y adolescente (recomendación firme, evidencia de certeza baja a moderada); en la población infantil y en lactantes (recomendación firme, evidencia de certeza muy baja). (6) Recomendación 9</p>
<p>Debe iniciarse en primer lugar el tratamiento de la TB, seguido del TAR, tan pronto como sea posible, en las primeras ocho semanas de tratamiento (Recomendación firme, evidencia de certeza alta)</p>	<p>(Recomendación 1.4.2) Debe iniciarse en primer lugar el tratamiento de la TB, seguido del TAR, tan pronto como sea posible en las primeras ocho semanas de tratamiento (Recomendación firme, evidencia de certeza alta).</p>	
<p>Los pacientes con TB seropositivos frente al VIH con inmunodepresión profunda (p. ej., cifras de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/mm³) deben recibir TAR en las dos primeras semanas después del inicio del tratamiento de la TB (basada en la opinión de los expertos).</p>	<p>Los pacientes seropositivos frente al VIH con inmunodepresión profunda (p. ej., cifras de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/mm³) deben recibir TAR en las dos primeras semanas después del inicio del tratamiento de la TB.</p>	

Uso de corticoesteroides adyuvantes en el tratamiento de la meningitis y la pericarditis por TB

<p>Ninguna recomendación</p>	<p>RECOMENDACIÓN NUEVA (Recomendación 1.6.1) En los pacientes con meningitis por TB, debe usarse un tratamiento adyuvante inicial con corticoesteroides como la dexametasona o la prednisolona, cuya dosis se disminuye poco a poco hasta suspenderlo en un plazo de seis a ocho semanas (recomendación firme, evidencia de certeza moderada)</p>	<p>La recomendación se copia sin modificaciones en este documento unificado, tal como aparece en las directrices del 2017. Recomendación 10</p>
------------------------------	--	--

Ninguna recomendación	<p>RECOMENDACIÓN NUEVA</p> <p>(Recomendación 1.6.2) En los pacientes con pericarditis por TB, se puede utilizar un tratamiento adyuvante inicial con corticosteroides</p> <p>(recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)</p>	<p>La recomendación se copia sin modificaciones en este documento unificado, tal como aparece en las directrices del 2017.</p> <p>Recomendación 11</p>
Atención y apoyo durante el tratamiento por TB		
Ninguna recomendación	<p>RECOMENDACIÓN NUEVA</p> <p>(Recomendación 2.1.1) A los pacientes que reciben tratamiento por TB se les debe impartir educación en salud sobre la enfermedad y asesoramiento sobre la adhesión terapéutica</p> <p>(recomendación firme, evidencia de certeza moderada)</p>	<p>Las recomendaciones se incluyen en el submódulo “<i>Tuberculosis Care and Support</i>” de las directrices unificadas</p>
	<p>RECOMENDACIÓN NUEVA</p> <p>(Recomendación 2.1.2) A los pacientes que reciben tratamiento por TB se puede ofrecer un conjunto de intervenciones que mejoren la adhesión, junto con la elección de una opción adecuada de administración del tratamiento</p> <p>(recomendación condicional, evidencia de certeza baja).</p>	

RECOMENDACIÓN
NUEVA

(Recomendación 2.1.3)

A los pacientes que reciben tratamiento por TB o a los prestadores de atención de salud se puede ofrecer una o varias de las siguientes intervenciones (complementarias y no excluyentes entre sí) encaminadas a promover la adhesión al tratamiento:

- a) mecanismos de rastreo o monitores digitales para el control de la medicación (recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja);
 - b) apoyo material al paciente (recomendación condicional, evidencia de certeza moderada);
 - c) apoyo psicológico al paciente (recomendación condicional, evidencia de certeza baja);
 - d) formación del personal (recomendación condicional, evidencia de certeza baja).
-

	<p>RECOMENDACIÓN NUEVA (Recomendación 2.1.4)</p> <p>A los pacientes que reciben tratamiento por TB se pueden ofrecer las siguientes opciones de administración del tratamiento:</p> <p>a) Se recomienda el apoyo al tratamiento en la comunidad o en el hogar, mejor que en establecimientos de salud o que el tratamiento sin apoyo ni supervisión (recomendación condicional, evidencia de certeza moderada);</p> <p>b) Se recomienda el apoyo al tratamiento suministrado por prestadores no profesionales capacitados o por trabajadores de salud, mejor que el apoyo al tratamiento prestado por miembros de la familia o el tratamiento sin supervisión (recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja);</p> <p>c) El tratamiento observado por video puede reemplazar la observación del tratamiento en persona, cuando se dispone de tecnologías de comunicación por video y cuando los prestadores de atención de salud y los pacientes pueden organizarlo y utilizarlo de manera adecuada (recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja).</p>
<p><i>Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 (7)</i></p>	<p><i>Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care 2017 (2)</i></p> <p>Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosensible. 2021</p>

<p>Los pacientes con TB-MDR deben tratarse utilizando ante todo un esquema de atención ambulatoria, en lugar de modelos de atención basados principalmente en la hospitalización</p> <p>(recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)</p>	<p>Continúa siendo válida</p>	<p>Las recomendaciones forman parte de las directrices unificadas sobre el tratamiento de la TB-DR del 2020.</p> <p>Estas recomendaciones se unificaron y se publican en el submódulo <i>"Tuberculosis Care and Support"</i> de las directrices unificadas.</p>
<p>Ninguna recomendación</p>	<p>RECOMENDACIÓN NUEVA</p> <p>(Recomendación 2.2)</p> <p>En los pacientes que reciben tratamiento por TB-MDR, se recomienda un modelo descentralizado de atención, en lugar de un modelo centralizado.</p> <p>(recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)</p>	

Tratamiento de la TB en la población infantil y adolescente

Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2014 (8).

(Recomendación 8)

Las siguientes dosis de fármacos para la TB deben usarse diariamente para el tratamiento de la TB en la población infantil:

isoniacida (H) 10 mg/kg (entre 7 y 15 mg/kg); dosis máxima 300 mg/día

rifampicina (R) 15 mg/kg (entre 10 y 20 mg/kg); dosis máxima 600 mg/día

pirazinamida (Z) 35 mg/kg (entre 30 y 40 mg/kg)

etambutol (E) 20 mg/kg (entre 15 y 25 mg/kg)

(recomendación firme, evidencia de certeza moderada)

Recomendaciones que no son redundantes y son válidas, además de todas las demás recomendaciones pertinentes en la población infantil y adolescente, figuran en las directrices sobre el tratamiento de la TB en la población infantil, publicadas en el módulo sobre el manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente de esta serie de directrices unificadas.

(Recomendación 9)

La población infantil con TB pulmonar presuntiva o confirmada o linfadenitis periférica por TB que vive en entornos con prevalencia baja de infección por el VIH o de resistencia a la isoniacida y que no tiene infección por el VIH se puede tratar con un esquema de tres fármacos (HRZ) durante dos meses, seguidos de una pauta de dos fármacos (HR) durante cuatro meses en las dosis especificadas en la recomendación 8

(recomendación firme, evidencia de certeza moderada)

(Recomendación 10)

La población infantil con TB pulmonar presuntiva o confirmada o linfadenitis periférica por TB y la población infantil con enfermedad pulmonar extensa, que viven en entornos con prevalencia alta, ya sea de infección por el VIH, resistencia a la isoniacida o ambas, se deben tratar con un esquema de cuatro fármacos (HRZE) durante dos meses, seguidos de una pauta de dos fármacos (HR) durante cuatro meses en las dosis especificadas en la recomendación 8

(recomendación firme, evidencia de certeza moderada)

(Recomendación 11)

Los lactantes de 0 a 3 meses con TB pulmonar presuntiva o confirmada o linfadenitis periférica por TB deben tratarse sin demora con los esquemas habituales, como se describe en la recomendación 9 o 10. El tratamiento puede precisar un ajuste de la dosis para conciliar el efecto de la edad y la posible toxicidad en los lactantes menores. La decisión de ajustar las dosis debe ser tomada por un médico con experiencia en el manejo de la TB pediátrica (recomendación firme, evidencia de certeza baja)

(Recomendación 12)

Durante la fase de continuación del tratamiento, se pueden considerar esquemas administrados tres veces por semana para la población infantil cuando se sabe que no tiene infección por el VIH y que vive en entornos donde funciona bien el tratamiento directamente observado

(recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja para el uso del tratamiento intermitente en la población infantil en entornos específicos)

(Recomendación 13)

La estreptomina no debe usarse como parte de los esquemas de tratamiento de primera línea en la población infantil con TB pulmonar o linfadenitis periférica por TB

(recomendación firme, evidencia de certeza moderada)

(Recomendación 14)

La población infantil con meningitis por TB presuntiva o confirmada o TB osteoarticular presuntiva o confirmada debe tratarse con un esquema de cuatro fármacos (HRZE) durante dos meses, seguidos de una pauta de dos fármacos (HR) durante diez meses; la duración total del tratamiento es de 12 meses. Las dosis recomendadas para el tratamiento de la meningitis por TB son las mismas que las descritas para la TB pulmonar

(recomendación firme, evidencia de certeza baja)

Referencias de la orientación de la OMS

1. Treatment of tuberculosis, guidelines for national programmes, cuarta edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241547833>, consultado el 3 de marzo del 2022).
2. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf>, consultado el 3 de marzo del 2022).
3. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/56062>, consultado el 3 de marzo del 2022).
4. Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH : guías para programas nacionales y otros interesados directos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44838/9789243503004_spa.pdf, consultado el 3 de marzo del 2022).

5. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH. Recomendaciones para un enfoque de salud pública, segunda edición. Washinton, D.C.:OPS, 2018 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/49784>, consultado el 3 de marzo del 2022).
6. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593>, consultado el 3 de marzo del 2022).
7. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241501583>, consultado el 3 de marzo del 2022).
8. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241548748>, consultado el 3 de marzo del 2022).

Anexos en línea

Anexo 1 en línea: cuadros de expertos [en inglés]

Anexo 2 en línea: declaraciones de intereses [en inglés]

Anexo 3 en línea: preguntas en formato PICO [en inglés]

Anexo 4 en línea: perfiles de la evidencia según el método GRADE y cuadros de la evidencia a la decisión [en inglés]

Anexo 5 en línea: directrices sobre la TB-DS del 2010 y 2017 [en inglés]

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353398/9789240048140-eng.pdf>

La tuberculosis (TB) sigue siendo una amenaza para la salud pública mundial y es una de las principales causas infecciosas de muerte en todo el mundo. En el 2020, se estima que 10 millones de personas desarrollaron TB y 1,5 millones murieron a causa de la enfermedad. Este módulo de las *Directrices consolidadas de la OMS sobre la tuberculosis* informa a los profesionales de salud sobre cómo mejorar el tratamiento de la tuberculosis farmacosensible. Incluye dos nuevas recomendaciones sobre el uso de un esquema de tratamiento de cuatro meses de isoniacida, rifapentina, moxifloxacina y pirazinamida para pacientes de 12 años o más, y otro de 4 meses para el tratamiento de formas de TB que no sean graves en la población infantil y adolescente. Además, también abarca el esquema estándar de seis meses, que sigue siendo una opción alternativa para el tratamiento de la tuberculosis farmacosensible. Este módulo de las directrices unificadas incluye todas las recomendaciones actuales sobre la tuberculosis pulmonar farmacosensible y se complementa con el manual operativo conexo, que ofrece consejos prácticos sobre cómo poner en práctica las recomendaciones. Su objetivo es utilizar la mejor evidencia disponible, con el fin de fundamentar las decisiones sobre políticas adoptadas por los equipos de dirección de programas nacionales de TB, los responsables de las políticas a nivel nacional y el personal en diversos entornos geográficos, económicos y sociales.

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

