

## Guías para el manejo de la tuberculosis resistente. OMS 2011

JUAN CARLOS RODRÍGUEZ D.\* y PAULA IRAZOQUI G.\*

### WHO guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update

*These new guidelines give important proposals for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). However, most of them are based on expert opinion, without good evidence. The new guidelines are the following: I. Rapid sensitivity testing of isoniazid and rifampicin or of rifampicin alone is recommended over conventional testing or no testing at the time of diagnosis of tuberculosis, subject to available resources. II. The use of sputum smear microscopy and culture rather than sputum smear microscopy alone is recommended for the monitoring of patients with MDR-TB during treatment. III. In the treatment of patients with MDR-TB the following rules are given: 1) a fluoroquinolone should be used; 2) a later-generation fluoroquinolone rather than an earlier-generation fluoroquinolone should be used; 3) ethionamide (or prothionamide) should be used; 4) four second-line anti-TB drugs likely to be effective (including a parenteral agent from among the second-line injectables kanamycin, amikacin or capreomycin), as well as pyrazinamide, should be included in the intensive phase of treatment; 5) regimens should include at least pyrazinamide, a fluoroquinolone, a parenteral agent (kanamycin, amikacin or capreomycin), ethionamide (or prothionamide), and either cycloserine or p-aminosalicylic acid (PAS) if cycloserine cannot be used; 6) an intensive phase of 8 months' duration is recommended. 7) a total treatment duration of 20 months is recommended in patients without any previous MDR-TB treatment. IV.- Anti-retroviral treatment is recommended for all patients with HIV and drug-resistant TB requiring second-line anti-TB drugs, irrespective of CD4 cell count, as early as possible (within the first 8 weeks) following initiation of anti-TB treatment. V.- Patients with MDR-TB should be treated using mainly ambulatory care rather than models of care based principally on hospitalization.*

**Key words:** Tuberculosis treatment; management of drug-resistant tuberculosis.

### Resumen

*Esta nueva guía propone importantes cambios en el manejo de pacientes con tuberculosis multi-drogo-resistente (TB-MDR). Sin embargo, sus recomendaciones se basan principalmente en opiniones de expertos, con niveles muy bajos de evidencia. Las nuevas directrices recomiendan: I. practicar estudios de sensibilidad rápidos a isoniácida y rifampicina o a rifampicina sola al momento del diagnóstico de la tuberculosis, según los recursos disponibles; II. Usar baciloscopia de expectoración y cultivo, en vez de baciloscopia sola, para la monitorización de enfermos TB-MDR durante el tratamiento. III. En el tratamiento de enfermos con TB-MDR se aconseja: 1) emplear una quinolona; 2) emplear una quinolona de reciente generación en vez de una quinolona de más temprana generación; 3) emplear etionamida (o protionamida); 4) en la fase intensiva de tratamiento deben incluirse cuatro drogas de segunda línea estimadas como efectivas (incluyendo un agente parenteral de entre los de segunda línea: kanamicina, amikacina o capreomicina), así como pirazinamida; 5) los esquemas terapéuticos deben incluir por lo menos pirazinamida, una fluoroquinolona, un agente parenteral (kanamicina, amikacina o capreomicina), etionamida (o protionamida) y cicloserina o ácido p-aminosalicílico si no puede emplearse cicloserina; 6) se recomienda una fase intensiva inicial de 8 meses de duración; 7) se recomienda una duración total de tratamiento de 20 meses, en pacientes sin ningún tratamiento previo por TB-MDR. IV.- Indicar el tratamiento antirretroviral lo más pronto posible en todos los pacientes con VIH y TB-MDR, independientemente del recuento de células CD4, dentro de las 8 primeras semanas de la iniciación del tratamiento de la tuberculosis; V.- Los pacientes con MDR-TB deben ser tratados siguiendo el modelo de manejo principalmente ambulatorio, más que los modelos basados en la hospitalización.*

**Palabras clave:** Tratamiento de la tuberculosis; Manejo de tuberculosis multi-drogo-resistente.

\* Servicio de Medicina, Instituto Nacional del Tórax, Santiago, Chile.

## Introducción

Con la aparición de fármacos efectivos para tratar la tuberculosis, hace más de cincuenta años, la mayor plaga que azotaba a la humanidad se convirtió en una enfermedad curable. Se pensó entonces que la tuberculosis desaparecería de la faz de la tierra, lo que sin duda fue un gran error.

A los pocos años empezó a hacerse evidente una de las grandes limitaciones del tratamiento: el desarrollo de resistencia a las drogas antituberculosas. Hoy, con más conocimiento de las bases bacteriológicas de la quimioterapia, sabemos que la monoterapia directa o encubierta es la principal responsable de este fenómeno. A pesar de nuestros conocimientos actuales, este fenómeno, derivado del mal uso de los medicamentos, se ha ido agravando progresivamente<sup>1</sup>.

La resistencia simultánea a la rifampicina y a la isoniacida, las drogas antituberculosas más potentes se asocia a un mal pronóstico y ha sido denominada Tuberculosis Multi-Drogo-Resistente (TB-MDR).

La OMS estima que actualmente más de un 3% de pacientes tuberculosos que no han sido previamente tratados tienen bacilos multirresistentes, cifra que llega al 15% en los antes tratados. Se calcula que alrededor de 50 millones de personas ya están infectadas en el mundo con bacilos TB-MDR. La distribución de estos casos tiene grandes variaciones regionales; la mitad de ellos está en China, Rusia e India.

En los últimos años, con el uso indiscriminado de las drogas antituberculosas de segunda línea y los malos tratamientos de la TB-MDR, han aparecido cepas resistentes cada vez a más fármacos, como las llamadas "Tuberculosis Extensamente-Drogo-Resistentes" (TB-XDR), las que además de ser TB-MDR son resistentes también a las quinolonas y a un inyectable (kanamicina, amikacina o capreomicina). Esta nueva forma grave de tuberculosis multirresistente se ha diseminado rápidamente. Así, en el año 2009, 58 países ya habían notificado por lo menos un caso de TB-XDR.

Esta alarmante situación en la que se encuentra actualmente el problema de la tuberculosis, nos ha inducido a resumir las normas actualizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para enfrentar este nuevo desafío<sup>2,3</sup>.

## Resumen de las guías para el manejo de la tuberculosis resistente. OMS 2011

El año 2011 se publicó una actualización de la Guía para el manejo de la TBC multirresistente, cuya primera edición se efectuó el año 2006.

La nueva guía se basa en el trabajo de expertos de la 62ª Asamblea Mundial de la Salud (WHA) del año 2009. En el proceso participaron tres grupos: uno de expertos de la OMS con conocimientos técnicos en diferentes aspectos de la tuberculosis y en el desarrollo de guías basadas en evidencia; un grupo que incluye un equipo multidisciplinario de expertos externos, incluyendo médicos clínicos, y otro grupo de expertos externos que realizaron una revisión de todo el proceso y del proyecto.

Las recomendaciones de esta guía abordan los tópicos más importantes en lo que respecta al manejo de los pacientes con tuberculosis resistente a drogas, como son: la búsqueda de casos, los regímenes de tratamiento, la monitorización de la respuesta al tratamiento y la selección de los modelos de manejo.

Cuando la recomendación es fuerte, el grupo considera con bastante seguridad que los beneficios superan, largamente, los potenciales efectos adversos. La recomendación es condicional cuando los beneficios de adherir a ella, se estima que sólo es probable que superan los efectos adversos.

### 1. Test rápidos de susceptibilidad a drogas para iniciar un tratamiento temprano

**Recomendación:** Los test rápidos de sensibilidad a isoniacida y rifampicina o a rifampicina sola, se recomiendan como pruebas convencionales al momento del diagnóstico, según los recursos disponibles. [Recomendación condicional → nivel de evidencia baja].

Se consideró como test rápido aquel que entrega el resultado dentro de los 2 días de tomada la muestra. Sólo las técnicas moleculares pueden detectar la resistencia tan rápidamente. La tecnología de hibridación en tiras con sondas (Line Probe Assays o LIPAs) y el Xpert MTB/RIF, son los métodos recomendados por la OMS.

Utilizar estos tests en todos los pacientes antes del tratamiento fue la mejor estrategia para prevenir las muertes y el desarrollo de tuberculosis resistente y fue costo efectivo, aun cuando se encontrara una baja frecuencia de resistencia en general.

Las probables ventajas incluyen el aumento de las tasas de curación, la disminución de la mortalidad, la reducción de desarrollo de resistencia a medicamentos adicionales y una menor probabilidad de fracasos y recaídas.

La detección de la resistencia a la rifampicina por Xpert MTB/RIF suele ser suficiente para iniciar un tratamiento de segunda línea; esto está

sujeto a pruebas confirmatorias en ambientes en que la resistencia a rifampicina sea baja.

El uso de los tests que estudian ambas drogas es mejor que el uso del test de resistencia a rifampicina sola, debido a que a los pacientes que tienen resistencia a la isoniacida sola se les puede brindar un tratamiento más adecuado antes que se desarrolle resistencia a rifampicina.

Los riesgos de implementar esta política incluyen la probabilidad de falsos positivos, que provocan un gasto innecesario de recursos y un aumento de la toxicidad al administrar medicamentos de segunda línea. Esto es especialmente importante cuando la resistencia esperada a la rifampicina es baja y se recomienda confirmarla con los estudios de susceptibilidad habituales. Otro riesgo es el de dar a todos los pacientes resistentes a rifampicina un esquema sin isoniacida, privándolos así, cuando ésta es sensible, de una terapia con una muy buena droga bactericida.

Esta recomendación es condicional, en parte debido a los recursos requeridos para su puesta en práctica. A los programas que no pueden adherir a ella en todos los pacientes se les recomienda realizarla en los casos antes tratados y en otros grupos de riesgo de MDR-TB según los datos derivados de la vigilancia epidemiológica.

## 2. Monitorización de la respuesta al tratamiento.

**Recomendación:** *Uso de baciloscopia de expectoración y cultivo, en vez de baciloscopia sola para la supervisión durante el tratamiento de los pacientes con TB-MDR. [Recomendación condicional → Nivel de evidencia muy bajo].*

La evidencia se obtuvo de 10 estudios observacionales que comparaban el control mensual del tratamiento con baciloscopia de expectoración más cultivo con otras estrategias de seguimiento diferentes.

La realización de baciloscopia de expectoración más cultivo resultó la mejor estrategia de control, dado que los fracasos se evidencian antes. El uso de baciloscopia sola retrasaba la identificación de estos pacientes. Cuando se aumentó la frecuencia de realización de baciloscopias a 2 veces al mes, se aumentó la detección de los fracasos, pero no de manera significativa. Se realizó estratificación por estado de VIH, índice de masa corporal y extensión de la enfermedad en la radiografía de tórax, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

El riesgo de la detección retrasada de fracaso podría aumentar la transmisión y la probabilidad de amplificación de la resistencia. Hasta ahora

se ha recomendado practicar baciloscopias de expectoración y cultivos mensuales hasta que el cultivo se haga negativo; luego baciloscopia mensual y cultivo cada 3 meses.

Respecto a los costos, sabemos que la combinación de la baciloscopia más cultivo aumenta los costos 2 a 4 veces sobre los de la baciloscopia sola. Esto es especialmente importante en aquellos lugares donde el cultivo no está tan ampliamente disponible, ya que requiere más personal, equipos, etc. Cuando el riesgo de fracaso es bajo, se puede realizar el seguimiento con cultivo, sólo en pacientes seleccionados.

La recomendación es condicional, en parte debido a los recursos requeridos para ponerlo en práctica.

## 3. Composición de la segunda línea de tratamiento anti-tuberculoso

*En el tratamiento de los pacientes con TB-MDR:*

**Recomendación 1:** *Debe usarse una fluoroquinolona. [Recomendación fuerte → nivel de evidencia muy bajo].*

**Recomendación 2:** *Se deben usar las fluoroquinolonas de generaciones más recientes, por sobre las de más antigua generación. [Recomendación condicional → Nivel de evidencia muy bajo].*

**Recomendación 3:** *Debe usarse la etionamida (o protionamida). [Recomendación fuerte → Nivel de evidencia muy bajo].*

**Recomendación 4:** *Deben indicarse, probablemente, cuatro drogas antituberculosas de segunda línea para aumentar la eficacia de los esquemas (incluyendo un agente inyectable), así como la pirazinamida, que debería ser incluida en la fase intensiva. [Recomendación condicional → Nivel de evidencia muy baja].*

**Recomendación 5:** *El régimen de retratamiento debería incluir al menos pirazinamida, una fluoroquinolona, un agente inyectable, etionamida (o protionamida), y cicloserina o PAS (ácido para-aminosalicílico) si no se puede utilizar cicloserina. [Recomendación condicional → Nivel de evidencia muy baja].*

La evidencia utilizada para la indicación del tratamiento se basó en una gran búsqueda con los principales buscadores electrónicos disponibles y un posterior meta-análisis que incluyó 32 estudios con más de 9.000 episodios de tratamiento en que los autores pudieran ser contactados y estar dispuestos a compartir sus datos. Los pacientes con TB-XDR (n = 410) fueron excluidos del análisis, por considerarse no comparables con el tratamiento de la TB-MDR resistente. Las cohortes incluidas debían tener al menos 25 sujetos

tratados por TB-MDR. Ninguna de las cohortes fue parte de ensayos controlados aleatorios y por lo tanto, la calidad de la evidencia se considera baja o muy baja. Otras limitaciones incluyen la falla en el reporte de las recaídas, la falta de representación de ciertas regiones geográficas y la falta de datos para algunas de las variables examinadas. Sin embargo, los resultados de este análisis representan la mejor evidencia disponible hasta la fecha.

El análisis mostró que en la fase intensiva se requería un régimen con al menos cuatro fármacos para ser eficaz. Ningún fármaco parenteral de segunda línea (kanamicina, amikacina, capreomicina) demostró ser superior a los otros. En caso de ser resistente a la kanamicina, podía usarse capreomicina. No se recomienda el uso de estreptomycin.

El uso de fluoroquinolonas se asoció significativamente a un mayor índice de curación, especialmente si se utilizaba las de última generación, por lo que deben emplearse siempre, salvo que exista alguna importante contraindicación. Sin embargo, no se recomienda el ciprofloxacino.

Entre los fármacos bacteriostáticos orales, la curación fue mayor con etionamida que con cicloserina, la que a su vez fue mejor que el PAS. La etionamida o protionamida, por lo tanto, debe ser siempre incluida en un régimen, a menos que haya alguna contraindicación.

La etionamida mostró poco efecto en los pacientes que habían sido tratados previamente por TB-MDR. El uso de PAS fue el de peores resultados, ya que no mostró ninguna eficacia significativa en estos casos. Así su empleo se recomendaría sólo si fuera necesario para alcanzar un régimen de cinco fármacos o si la etionamida o la cicloserina no pueden ser usadas.

Los datos no permitieron la comparación de resultados entre el uso de PAS una vez al día o dividido en dos dosis, o según las distintas formulaciones en que éste se administra.

Los pacientes tratados con macrólidos, amoxicilina más ácido clavulánico, o clofazimina fueron analizados, pero no se pudo obtener datos estadísticamente significativos para asociarlos a una mayor curación.

El etambutol se asoció a una reducción marginal, pero estadísticamente significativa, en la probabilidad de curación entre los pacientes no tratados previamente por TB-MDR.

A todos los pacientes con TB-MDR se les debe hacer estudio de sensibilidad a fluoroquinolonas y agentes inyectables.

Se recomienda la indicación del tratamiento de acuerdo a los patrones de resistencia a los

fármacos en cada país y a los medicamentos de uso común o la historia de tratamientos previos en el paciente.

Un cambio respecto a las recomendaciones del año 2008 es que anteriormente se indicaba adicionar una quinta droga cuando la enfermedad era muy extensa. Sin embargo, en esta revisión se concluye que no hay evidencia suficiente que demuestre el beneficio de hacerlo. Otro cambio es que dentro de los cuatro fármacos iniciales previamente se indicaba pirazinamida o etambutol; ahora se recomienda sólo pirazinamida. Como bacteriostático, antes no se prefería un fármaco por sobre otro, ahora se prefiere la cicloserina sobre el PAS.

Se observó un aumento en los eventos adversos serios cuando en la fase de continuación el número de fármacos aumentaba de 2 a 5; sin embargo, esta asociación no fue observada en la fase intensiva. Aproximadamente el 14% de los pacientes tuvo efectos adversos serios con los fármacos bacteriostáticos, mientras para los otros medicamentos, fueron claramente menores (1-6%).

#### **4. Duración del tratamiento anti tuberculoso de segunda línea en pacientes con TB-MDR**

**Recomendación 1:** Duración de la fase intensiva de por lo menos 8 meses. Recomendación condicional → Nivel de evidencia muy bajo.

**Recomendación 2:** La duración del tratamiento total debe ser de por lo menos 20 meses, en pacientes sin tratamiento previo por TB-MDR. [Recomendación condicional → Nivel de evidencia muy bajo].

Se utilizó como evidencia el mismo meta-análisis que en el segmento anterior. Todos los estudios son observacionales, por lo que la evidencia fue catalogada como de nivel muy bajo.

El riesgo relativo ajustado para la curación alcanzó su punto máximo con una fase intensiva que dura entre 7,1 y 8,5 meses. Para la duración del tratamiento total, la máxima curación se logra entre 18,6 y 21,5 meses para los pacientes que no tenían tratamiento previo de TB-MDR. Para los enfermos previamente tratados por TB-MDR este período se prolongó a 27,6-30,5 meses, pero sin ninguna tendencia clara positiva (Tabla 1).

Se puede indicar en la mayoría de los pacientes la duración total del tratamiento de acuerdo a estas recomendaciones, pero en algunos debería ser modificado dependiendo de su estado bacteriológico y otros indicadores de progreso del tratamiento. Las recomendaciones así se han cambiado desde la actualización del año 2008, que recomendó una duración del tratamiento basados



**Tabla 1. Éxito de la terapia según la duración de la fase intensiva y de la duración total del tratamiento**

Duración fase Intensiva			Duración total del tratamiento <sup>+</sup>		
Duración (meses)	Pacientes (n)	OR ajustados (95 % IC)	Duración (meses)	Observaciones	OR ajustados (95% IC)
1-2,5	308	1,0	6,0-12,5	743	1,0
2,6-4,0	1.406	1, (0,5-2,9)	12,6-15,5	384	2,4 (1,5-3,6)
4,1-5,5	481	2,4 (1,3-4,3)	15,6-18,5	1.646	4,6 (2,0-10,4)
5,6-7,0	377	3,7 (1,9-71,1)	18,6-21,5	612	9,3 (5,8-15,0)
7,1-8,5	172	5,1 (2,1-12,7)	21,6-24,5	435	6,8 (4,2-11,1)
8,6-20	792	2,2 (1,2-3,9)	24,6-27,5	207	8,2 (4,2-15,9)
			27,6-30,5	106	2,4 (1,2-5,0)
			30,6-36	48	1,3 (0,6-2,7)

(+) Sólo para pacientes sin tratamiento previo por TB-MDR. OR: Odds ratios (razones de disparidad) ajustadas por edad, sexo, estado VIH, tratamiento previo de TBC, tratamiento previo de TB-MDR y extensión de la enfermedad. IC: Intervalo de confianza.

en el empleo de un agente inyectable por un mínimo de 6 meses y por lo menos 4 meses más posteriormente a la negativización del cultivo y una duración mínima total de tratamiento de 18 meses después de la negativización del cultivo.

### 5. Uso de antirretrovirales en pacientes en tratamiento antituberculoso de segunda línea

**Recomendación:** Indicar tratamiento antirretroviral lo más pronto posible en todos los pacientes con VIH y TB-MDR, independientemente del recuento de células CD4, dentro de las 8 primeras semanas de la iniciación del tratamiento de la tuberculosis. [Recomendación fuerte → Nivel de evidencia muy bajo].

La evidencia se obtuvo de 10 estudios que evalúan los resultados del tratamiento concomitante con antirretrovirales y antituberculosos de segunda línea. No se encontraron ensayos aleatorios controlados. Los datos estaban disponibles para 217 pacientes con TB-MDR y VIH, de los cuales 127 recibieron terapia concomitantemente.

Los datos de estos estudios de cohorte longitudinales mostraron un riesgo inferior de muerte y una probabilidad más alta de curación de la tuberculosis en los pacientes que recibieron terapia antiviral precozmente, comparados con aquellos que no la recibieron.

Los datos obtenidos son tan limitados que no permiten la evaluación de otros resultados de interés, como la duración del tratamiento y el desarrollo de resistencia, entre otros.

La recomendación fuerte para el uso precoz de terapia antirretroviral está basada en parte en los

estudios de pacientes tuberculosos VIH (+) no resistentes, en quienes se ha demostrado un claro efecto beneficioso del tratamiento combinado, especialmente en aquellos con recuento de CD4 inferior a 50 células/mm<sup>3</sup>.

### 6. Modelos de manejo de TB-MDR

**Recomendación:** Usar el modelo de manejo principalmente ambulatorio, más que los modelos principalmente basados en la hospitalización. [Recomendación condicional → Nivel de evidencia muy baja].

La evidencia proviene de datos obtenidos de estudios de costo-efectividad publicados o inéditos en cuatro países (Estonia, Perú, Filipinas y Federación Rusa). Son estudios observacionales, por lo que, el análisis no permitió comparar los efectos entre distintos modelos de manejo.

El costo ya elevado del tratamiento de la tuberculosis con fármacos de segunda línea se puede reducir al efectuarlo de manera ambulatoria. Se disminuye así la cantidad de recursos, y el riesgo de contagio, al evitar la estadía en lugares de alta afluencia de personas, como las salas de espera.

### Referencias bibliográficas

- 1.- FARGA V, CAMINERO J A. Tuberculosis. Editorial Mediterráneo. Tercera Edición. 2011.
- 2.- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. Eur Respir J. 2011; 38: 516-28.
- 3.- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2011.6.

---

## Comentario

---

La irrupción de verdaderas epidemias de tuberculosis multi-drogo resistente (TB-MDR) ha producido una gran alarma en la comunidad médica internacional. Más aún, la posterior aparición de formas más ominosas de tuberculosis multi-resistentes: La *tuberculosis extensamente-drogo-resistente* (TB-XDR) y la *tuberculosis totalmente-drogo-resistente* (TB-TDR), amenazan con postergar aún más el control de esta enfermedad en muchas partes del mundo.

Aunque en Chile, debido al énfasis en los tratamientos totalmente supervisados, aparecen menos de 10 casos con alguna de estas formas de tuberculosis multirresistentes cada año, aun siendo pocos, estos enfermos constituyen un serio problema de manejo y tratamiento.

La Organización Panamericana de la Salud ha

objetado nuestro actual esquema de retratamiento de la TB-MDR que se basa en la combinación de kanamicina, moxifloxacino, etionamida, pirazinamida y etambutol. También critica lo reducido del tiempo de tratamiento de su primera fase y su extensión total.

El progreso es inexorable y dados los continuos avances en la quimioterapia de la tuberculosis, el Ministerio de Salud ha encargado al Comité Asesor de Tuberculosis la actualización de las Normas del Programa Nacional de Control de esta enfermedad en Chile, incluyendo *nuevas normas de tratamiento*, tanto para los casos nuevos como para los resistentes a drogas.

El artículo que presentamos en esta Sección basado en un resumen de las últimas “Guías para el Manejo de la Tuberculosis Resistente” de la OMS (2011), sin duda constituirá una valiosa ayuda para este propósito.

---

Correspondencia a:

Dr. Juan C. Rodríguez D.  
Servicio de Medicina,  
Instituto Nacional del Tórax  
J.M. Infante 717. Providencia  
Santiago-Chile.  
E-mail: jotarodriguez@123.cl