

Guía de Práctica Clínica (GPC)

Tratamiento de la infección por
tuberculosis, tuberculosis sensible y
resistente

2024



EL NUEVO
ECUADOR

Ministerio de Salud Pública

XXXXXXXXXXXX

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. “*Tratamiento de la infección por tuberculosis, tuberculosis sensible y resistente*”. Guía de Práctica Clínica. Quito, Ministerio de Salud Pública, Subsecretaría de Vigilancia, Prevención y Control de la Salud, Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control para Enfermedades Transmisibles; 2024.

Xxxxxxxxxx

1. Guía de Práctica Clínica
2. Salud Pública
3. Tuberculosis
4. Tratamiento

Ministerio de Salud Pública de Ecuador

Av. Quitumbe Ñan y Av. Amaru Ñan

Quito – Ecuador

Teléfono: 593-2 381-4400

www.msp.gob.ec

Edición General: Dirección Nacional de Políticas, Normatividad y Modelamiento de Salud - MSP.

Cómo citar esta obra:

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. “*Tratamiento de la infección por tuberculosis, tuberculosis sensible y resistente*”. Guía de Práctica Clínica. Quito: Ministerio de Salud Pública, Subsecretaría de Vigilancia, Prevención y Control de la Salud, Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control para Enfermedades Transmisibles - MSP; 2024, Disponible en: <http://salud.gob.ec>

Hecho en Ecuador

Autoridades

Dr. Franklin Encalada, Ministro de Salud Pública
Mgs. Sara Tama, Viceministra de Gobernanza de la Salud
Mgs. Wendy Gavica, Viceministra de Atención Integral en Salud
Mgs. Elizabeth Guambo, Coordinadora General de Sostenibilidad del Sistema y Recursos, Encargada
Mgs. Ricardo Vizueta, Subsecretario de Vigilancia, Prevención y Control de la Salud
Dr. Jhonatan Guacho Bonilla, Subsecretario de Redes de Atención Integral en Primer Nivel, Encargado
Mgs. Carlos Pillajo, Subsecretario de Atención de Salud Móvil, Hospitalaria y Centros Especializados
Dr. José Garnica, Subsecretario de Rectoría del Sistema Nacional de Salud
Dra. Raquel Vélez, Directora Nacional de Estrategias de Prevención y Control para Enfermedades Transmisibles
Esp. María Cañarte, Directora Nacional de Hospitales, Encargada
Esp. Gabriel Villavicencio, Director Nacional de Atención Integral en Salud, Encargado
Ab. Katherine Troya, Directora Nacional de Políticas, Normatividad y Modelamiento de Salud

Panel de expertos de la GPC

Dr. Nelson Cevallos. Médico internista, Hospital General Enrique Garcés - Clínica VIH, Quito
Dr. Manolo Maestre. Neumólogo pediatra, Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca
Mgs. Rita García. Médica. Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña, Guayaquil
Dra. Sandra Salazar. Médica neumóloga, Hospital General Guasmo Sur, Guayaquil
Dr. Francisco Guerra. Médico neumólogo, Hospital Militar, Quito
Dr. Juan Gaviria. Médico infectólogo, Hospital General del Sur de Quito - IESS, Quito
Dr. Freddy Torres. Médico internista, Hospital Carlos Andrade Marín - IESS, Quito
Dra. Vivian Arreaga. Médica internista, Hospital Teodoro Maldonado Carbo - IESS, Guayaquil
Dr. Juan José Romero. Médico infectólogo, Hospital Vozandes, Quito
Dr. Carlos Rosero. Médico neumólogo, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito

Equipo de redacción y autores

Mgs. Adriana Chacón. Médico General de Primer Nivel de Atención 2, Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control para Enfermedades Transmisibles
Dr. Galo Salgado. Especialista, Gestión Interna de Enfermedades Transmisibles, Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control para Enfermedades Transmisibles – MSP
Mgs. Carla Ayala. Enfermera 4, Hospital General Docente de Calderón, Quito
Dr. Nelson Cevallos. Médico internista, Hospital General Enrique Garcés - Clínica VIH, Quito
Dra. Clarita Freile, Médica social, experta en tuberculosis, Quito
Dr. Carlos Rosero. Médico neumólogo, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito
Dr. Hugo Pereira. Médico salubrista, docente, Universidad Central del Ecuador y Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Equipo consultor

Mgs. Danilo Solano. Consultor OPS, Ecuador

Equipo de revisión y validación

Dr. Jimmy Martin. Director, Dirección Nacional de Investigación en Salud - MSP

Med. Mario López. Especialista, Dirección Nacional de Hospitales - MSP

Dra. Karina Jaramillo. Especialista, Dirección Nacional de Atención Integral en Salud - MSP

Mgs. Karol Sandoval. Directora, Dirección Nacional de Discapacidades, Rehabilitación y Cuidados Paliativos - MSP, Encargada¹

Mgs. Daniela Chávez. Especialista, Dirección Nacional de Políticas, Normatividad y Modelamiento de Salud - MSP

Dr. Francisco León. OPS Regional

Dr. Rafael Laniado. OPS Regional – Comité Luz Verde

Dra. Joanna Acebo. Presidenta - Sociedad Ecuatoriana de Pediatría de Pichincha

Dr. Felipe Moreno, Quito

¹ En su momento, revisora como delegada de la Dirección Nacional de Atención Integral en Salud - MSP

Contenido

1. Presentación.....	7
2. Introducción y Justificación	8
3. Objetivos.....	9
3.1. Objetivo General.....	9
3.2. Objetivos Específicos	9
4. Alcance.....	9
5. Glosario de términos.....	9
6. Abreviaturas	13
7. Resumen de las recomendaciones	14
Tratamiento de la Infección por Tuberculosis (ITB).....	14
Tratamiento de Tuberculosis Sensible	14
Tratamiento de Tuberculosis Resistente	15
8. Declaración de financiamiento	16
9. Declaración de conflictos de interés.....	16
10. Metodología	16
11. Preguntas Clínicas (PICO) y Recomendaciones para el tratamiento de la infección por tuberculosis, tuberculosis sensible y resistente.....	18
11.1. Tratamiento de la Infección por Tuberculosis (ITB)	18
11.2. Tratamiento de Tuberculosis Sensible	20
11.2.1. Tratamiento de Tuberculosis sensible con un régimen de seis meses.....	20
11.2.2. Tratamiento de TB sensible y terapia antirretroviral (TARV) en personas que viven con VIH.....	22
11.2.3. Uso de corticoesteroides en el tratamiento de la meningitis y la pericarditis tuberculosas.....	24
11.3. Tratamiento de la Tuberculosis resistente a medicamentos	26
11.3.1. Tratamiento de Tuberculosis resistente a la Isoniacida.....	26
11.3.2. Tratamiento de Tuberculosis TB RR/MDR sensible a fluoroquinolonas.	28
11.3.3. Tratamiento para la TB - MDR con resistencia adicional a fluoroquinolonas.	32
11.3.4. Monitoreo de la respuesta al tratamiento en pacientes con TB RR/MDR....	34
11.3.5. Terapia antirretroviral en personas con TB-DR.....	36
11.3.6. Cirugía en el tratamiento de la TB- MDR.	37
11.3.7. Medidas para el cuidado y apoyo a personas con TB RR/MDR.....	39
12. Anexos	41
Anexo 1. Eventos adversos: Clasificación en grados, causalidad, definiciones	41
Anexo 2. Recomendaciones de dosis por kg de peso para el tratamiento TB DR en adultos con drogas de segunda línea.	41

Anexo 3. Reanudación de la medicación antituberculosis después de una reacción cutánea.....	42
Anexo 4. Reanudación de la medicación anti-TB después de una hepatitis medicamentosa.....	43
Anexo 5. Recomendaciones para el tratamiento de TB sensible infantil con drogas de primera línea hasta 25 kg de peso	44
Anexo 6. Esquemas de tratamiento para casos de TB sensible	45
Anexo 7. Criterios del sistema de puntaje Stegen, Kaplan y Toledo.....	46
Anexo 8. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 1.....	47
Anexo 9. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 1.....	48
Anexo 10. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 2.....	49
Anexo 11. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 2.....	50
Anexo 12. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 3.....	51
Anexo 13. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 3.....	52
Anexo 14. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 4.....	53
Anexo 15. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 4.....	54
Anexo 16. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 5.....	55
Anexo 17. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 5.....	57
Anexo 18. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 6.....	58
Anexo 19. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 6.....	59
Anexo 20. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 7.....	60
Anexo 21. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 7.....	61
Anexo 22. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 8.....	62
Anexo 23. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 8.....	64
Anexo 24. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 9.....	65
Anexo 25. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 9.....	67
Anexo 26. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 10.....	68
Anexo 27. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 10.....	70
Anexo 28. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 11.....	71
Anexo 29. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 11.....	74
Anexo 30. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 12.....	75
Anexo 31. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 12.....	76
Anexo 32. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 13.....	77
Anexo 33. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 13.....	80
Anexo 34. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 14.....	81
Anexo 35. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 14.....	85
13. Referencias.....	86

1. Presentación

La tuberculosis, corresponde a una enfermedad infecciosa, que continúa siendo un problema de salud pública; el COVID-19 y las desigualdades socioeconómicas han incrementado el número de casos y aún más en población vulnerable, como son niños, adultos mayores, PVVS, personas con comorbilidades, entre otros.

Según reportes de la OMS, para el año 2022 se estimaron 10.6 millones de personas que enfermaron de TB y 1.3 millones fallecieron por esta causa; de ellas 167.000 tenían coinfección con el VIH. En las Américas, se estimaron 325.000 casos de TB y se notificaron 242.000 (74%).

La Estrategia Fin de la TB, tiene como propósito terminar con la epidemia de TB en el mundo para el 2035, teniendo metas de alto nivel:

- Reducir el número de muertes por TB en 95% comparado con el dato del año 2015;
- Reducir los nuevos casos en un 90% entre 2015 y 2035;
- Garantizar que ninguna familia enfrente costos catastróficos debidos a la tuberculosis.

Desde esta Cartera de Estado se está fortaleciendo el acceso a diagnóstico rápido de TB, a través de métodos moleculares, así como esquemas de tratamiento orales y acortados para mejorar las tasas de éxito y mejorar la adherencia a la toma de medicamentos, tanto para el tratamiento de infección por TB, así como para la tuberculosis sensible y para la TB resistente.

Con el fin de aportar con la mejor evidencia científica, se ha construido la presente Guía de Práctica Clínica (GPC), para el tratamiento de infección por TB, y el tratamiento para la TB sensible y resistente a los medicamentos, misma que ha sido adaptada de las guías de práctica clínica de la OMS/OPS contando con su autorización, así como con la participación de expertos nacionales de todo el Sistema nacional de Salud (SNS), y la validación técnica con expertos clínicos, sociedades médicas, y la validación técnica de OPS regional.

Dr. Franklin Encalada
MINISTRO DE SALUD PÚBLICA

2. Introducción y Justificación

Los avances en la región de las Américas y en el país para el control de la tuberculosis (TB) han sido muy importantes; sin embargo, esta enfermedad todavía representa un importante desafío para la salud pública. De acuerdo con la información de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2022 se estimaron para la Región de las Américas con una población aproximada de 1 billón de habitantes, un total de 325 000 casos nuevos y 35.000 defunciones por TB, de las cuales 11.000 correspondieron a la coinfección por TB-VIH. En TB RR/MDR se diagnosticaron 5136 casos, de los cuales el 90% inició tratamiento, de acuerdo los reportes OPS/OMS.

Según OMS para el año 2022, las estimaciones de Ecuador fueron 8200 casos nuevos de TB, de estas se diagnosticaron 6872 casos, alcanzado un 82% de cumplimiento en relación a la estimación.

Para la coinfección TB/VIH, la estimación fue de 1200 casos nuevos, el país notificó 764 casos, alcanzando el 64% de las proyecciones de OMS; con respecto a la notificación de casos resistentes a los medicamentos antituberculosis se notificaron a nivel nacional 401 casos TBDMR, que representa una tasa de incidencia de 2 por 100 000 habitantes.

De acuerdo a la cohorte de tratamiento de TB sensible para el año 2021, la tasa de éxito es de 69,2% a nivel nacional; y la tasa de mortalidad es de 1.8 por 100 000 habitantes.

Tomando en cuenta los pilares de la Estrategia Fin a la TB, planteada por la OMS y el Plan Decenal de Salud, y enmarcados en la metodología vigente para producción de documentos basados en la mejor evidencia científica disponible, se ha realizado la adaptación de la Guía de Práctica Clínica de OMS, utilizando metodología GRADE.

La presente guía recomienda la mejor evidencia científica para el tratamiento de la infección por tuberculosis, tuberculosis sensible a medicamentos de primera línea y de la tuberculosis resistente a los medicamentos de primera y segunda línea.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

- Proveer recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible para el tratamiento adecuado de la infección por tuberculosis, tuberculosis sensible y resistente a los medicamentos, así como para el manejo de situaciones especiales, como es el caso de las personas que viven con VIH.

3.2. Objetivos Específicos

- Proveer recomendaciones para el manejo terapéutico de la infección por tuberculosis.
- Proveer recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis **sensible** a medicamentos de primera línea en población general y en población seropositiva.
- Proveer recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis **resistente** a medicamentos de primera y segunda línea en población general y en población seropositiva.

4. Alcance

El presente documento, es de obligatorio cumplimiento para todo el Sistema Nacional de Salud, y está dirigida a todos los profesionales involucrados en el tratamiento de la infección por tuberculosis y la tuberculosis activa sensible y/o resistente a los medicamentos, en los diferentes niveles de atención del Sistema Nacional de Salud.

En su aplicación en la práctica asistencial en salud, se debe considerar el juicio clínico del profesional, las necesidades y preferencias individuales de cada paciente, la mejor evidencia científica disponible, así como los recursos disponibles, y la normativa vigente.

5. Glosario de términos

Adolescente: una persona de 10 a 19 años (1).

Adulto: una persona mayor de 19 años (1).

Apoyo al tratamiento: la terminología de apoyo en este documento se usa para describir un enfoque para apoyar pacientes que están tomando dosis prescritas de medicamentos para la TB con el fin de ayudar a garantizar el cumplimiento de tratamiento y maximizar su eficacia. Debe proporcionarse en el contexto de la atención centrada en las personas y debe basarse en las necesidades, la aceptabilidad y las preferencias individuales del paciente. Incluye aspectos de apoyo, motivación y comprensión de los pacientes sin coerción. Históricamente, este grupo de intervenciones se denominó “tratamiento directamente observado” o TDO (2).

Contacto: cualquier persona que estuvo expuesta a una persona con tuberculosis (1).

Esquema acortado de tratamiento de la TB-MDR: se refiere a un ciclo de tratamiento para la TB-RR/MDR que dura menos de 12 meses y que está estandarizado en gran medida (3).

Esquemas alargados de tratamiento de la tuberculosis multirresistente (TB-MDR): se refiere a ciclos de tratamiento, que se emplean para tratar la tuberculosis resistente a la rifampicina o la tuberculosis multirresistente (TB-RR/MDR). Duran al menos 18 meses y están diseñados utilizando una jerarquía de los medicamentos recomendados, que incluye un número mínimo de medicamentos considerados efectivos en función de las pautas de resistencia a los medicamentos o de los antecedentes del paciente (3).

Evento adverso: es cualquier acontecimiento médico desfavorable que puede presentarse en un paciente con TB durante el tratamiento con un producto farmacéutico, pero que no necesariamente guarda una relación causal con el tratamiento (3).

Evento adverso grave: es un evento adverso que da lugar a la muerte o a una situación potencialmente mortal; a una hospitalización o a que se prolongue la hospitalización; a una discapacidad persistente o significativa; o a una anomalía congénita. Se incluyen los eventos adversos graves que no dan lugar inmediatamente a uno de estos resultados, pero que requieren una intervención para evitar que se produzca dicho resultado. Los eventos adversos graves pueden requerir una intervención drástica, como suspender el medicamento que presuntamente causó el evento (3).

Investigación de contactos: es un proceso sistemático para identificar personas con TB no diagnosticadas previamente entre los contactos de un caso índice. La investigación de contactos consiste en la identificación y priorización y evaluación clínica. También puede incluir pruebas de ITB para identificar candidatos para el tratamiento preventivo de la TB (1).

Investigación operativa o investigación para la implementación: se ha definido como la utilización de técnicas sistemáticas de investigación para la toma de decisiones en los programas con el fin de lograr un resultado determinado (9). En el contexto del presente documento, también se refiere a la investigación aplicada dirigida a desarrollar la base crítica de evidencia para sustentar la adopción efectiva, sostenida e incorporada de determinadas intervenciones dentro de un sistema de salud, con objeto de mejorar la salud o los resultados en los pacientes. Dicha investigación aborda las brechas de conocimientos entre la eficacia, la efectividad y la práctica actual, para generar los mayores beneficios en el control de las enfermedades (10). La investigación operativa también proporciona información a los encargados de tomar decisiones, que les permite mejorar el desempeño de sus programas de salud (3).

Medicamento (o fármaco) de segunda línea para la tuberculosis: es un medicamento empleado para el tratamiento de la TB farmacorresistente. Algunos medicamentos de primera línea que se utilizan para tratar la TB farmacosensible (etambutol, isoniazida y pirazinamida) también pueden emplearse en los esquemas para la TB-MDR (3).

Niño: una persona menor de 10 años (1).

Pre-XDR-TB: TB causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que es resistente a rifampicina (y puede ser también resistente a isoniacida) y que también es resistente a al menos a una fluoroquinolona (levofloxacin o moxifloxacin) (2).

Probabilidad de efectividad de un medicamento: se evalúa por lo general sobre la base de uno o varios de los siguientes elementos: sensibilidad confirmada en el paciente en cuestión; sensibilidad confirmada en el presunto caso fuente; ninguna resistencia conocida a otro fármaco que tenga resistencia cruzada con el medicamento; uso poco frecuente del medicamento en una zona (posiblemente respaldado por niveles bajos de resistencia según las actividades de vigilancia); y que el medicamento no se haya usado antes en un esquema que haya fracasado en ese mismo paciente(3).

Pruebas de sensibilidad a los medicamentos (PSF): son pruebas in vitro en las que se usan técnicas moleculares genotípicas para detectar las mutaciones que confieren resistencia o métodos fenotípicos para determinar la sensibilidad a un determinado medicamento (3).

Tratamiento empírico: es el tratamiento que se inicia antes de la confirmación por laboratorio de la pauta de farmacoresistencia. Los esquemas de tratamiento empíricos pueden ser estandarizados (en los que la composición y la duración son fijas en gran medida) o individualizados (es decir, adaptados a la situación epidemiológica local o a las necesidades particulares de un paciente o un grupo de pacientes determinados). En general, cuanto más información se tenga sobre la pauta de farmacoresistencia, menos se considerará que un esquema es un tratamiento empírico y será más probable que el tratamiento resulte efectivo. Así pues, contar con toda la gama de pruebas moleculares rápidas permite iniciar la administración a los pacientes de un esquema definitivo con una alta probabilidad de curación (3).

TB confirmada bacteriológicamente: TB diagnosticada en una muestra biológica mediante baciloscopia, cultivo o una prueba molecular aprobada por la OMS (1).

Tratamiento para la tuberculosis multirresistente: se refiere a las opciones de tratamiento para los pacientes con TB-RR/MDR (3).

Tuberculosis (TB) extensa o avanzada: es la presencia de enfermedad cavitaria bilateral o daño extenso del parénquima en la radiografía de tórax. En menores de 15 años, la enfermedad avanzada suele definirse por la presencia de cavidades o afección bilateral en la radiografía de tórax (3).

Tuberculosis fármacorresistente (TB - DR): Tuberculosis farmacoresistente (TB-DR): enfermedad por TB causada por cepas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a cualquier fármaco contra la TB. (3)

Tuberculosis extensamente resistente (TB XDR): es la tuberculosis que es resistente a rifampicina (y puede ser también resistente a isoniacida), y también resistente al menos a una fluoroquinolona (levofloxacin o moxifloxacin) y al menos a otra droga del "Grupo A" (bedaquilina o linezolid). (3)

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

Tuberculosis multirresistente (TB MDR): es causada por las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que son resistentes al menos a la isoniácida y a la rifampicina (3).

Tuberculosis resistente a la rifampicina o multirresistente (TB-RR/MDR): es el término que se utiliza para agrupar los casos de TB MDR y TB RR como TB RR/MDR; tanto los casos de TB MDR como los de TB RR pueden tratarse con esquemas para la TB MDR. El término TB-RR/MDR generalmente se refiere a todos los pacientes afectados ya sea por TB multirresistente o por TB resistente a la rifampicina (3).

Tuberculosis resistente a la isoniácida (TB-Hr): es causada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la isoniácida y sensibles a la rifampicina (3).

Tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR): es causada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la rifampicina. Estas cepas pueden ser sensibles o resistentes a la isoniácida (es decir, TB-MDR), o bien resistentes a otros medicamentos de primera o de segunda línea contra la TB (3).

6. Abreviaturas

BCG	Bacilo de Calmette-Guérin (vacuna)
E	Etambutol
GDG	Grupo de elaboración de la guía
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation.
H	Isoniacida (por sus siglas en inglés)
IC	Intervalo de confianza
IGRA	Prueba de liberación de interferón gamma (por sus siglas en inglés)
ITB	Infección por tuberculosis
Lfx	Levofloxacin
MTB	Mycobacterium tuberculosis
OR	Razón de probabilidades (odds ratio)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PICO	Población, Intervención, Comparación y Resultado (por sus siglas)
PPD	Prueba de tuberculina intradérmica
Pre-XDR-TB	Tuberculosis pre extensamente resistente
PVV	Personas que viven con VIH/sida
R	Rifampicina
RR	Riesgo relativo
SNS	Sistema Nacional de Salud
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculosis
TB-Hr	TB sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida
TBM	Tuberculosis meníngea
TB-DR	Tuberculosis farmacorresistente
TB-MDR	Tuberculosis multirresistente
TB-RR	Tuberculosis resistente a rifampicina
TB-XDR	Tuberculosis extensamente resistente
TDO	Tratamiento directamente observado
TPI	Tratamiento preventivo (o monoterapia) con isoniacida
TPT	Tratamiento preventivo de la tuberculosis
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
Z	Pirazinamida

7. Resumen de las recomendaciones

Tratamiento de la Infección por Tuberculosis (ITB)

- **Recomendación 1:** Para el tratamiento de la ITB, se recomienda administrar un régimen de 3 meses (12 semanas), de rifapentina más isoniacida (3HP) una vez por semana. **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada.**

Nota: En población menor de 2 años y en casos especiales referirse a la tabla 4. Solo los esquemas de los **casos especiales** están sujetos al análisis del Comité Técnico de TB conforme al Acuerdo Ministerial N° 00143-2021.

Tratamiento de Tuberculosis Sensible

- **Recomendación 2:** En todos los pacientes con tuberculosis pulmonar sensible, se recomienda administrar el esquema 2HRZE/4HR de seis meses de forma diaria. **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia alta.**

Nota: En casos especiales tales como reacciones adversas a los medicamentos para el tratamiento de TB sensible referirse a los anexos 1, 3, 4; en casos especiales, con bajo peso, referirse al anexo 2, en el caso de TB extrapulmonar y/o antes tratados, referirse al anexo 6, en casos pediátricos, referirse a los anexos 5 y 7.

- **Recomendación 3:** Se recomienda extender la fase intensiva del esquema 2HRZE/4HR cuando exista una baciloscopia positiva al final de dicha fase. **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada.**
- **Punto de buena práctica:** El panel de expertos consideró que ante un resultado positivo de baciloscopia al segundo mes, mantener la fase intensiva del tratamiento hasta obtener resultados de pruebas de sensibilidad a medicamentos.
- **Recomendación 4:** En todas las personas con tuberculosis pulmonar sensible con coinfección TB/VIH, se recomienda administrar de forma diaria el esquema 2HRZE/4HR de seis meses. **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia alta.**
- **Recomendación 5:** En todas las personas con tuberculosis pulmonar sensible con coinfección TB/VIH, se recomienda iniciar TARV en las dos semanas siguientes al inicio del tratamiento para la TB. Excepto, en los casos de tuberculosis meníngea en donde se recomienda iniciar entre 4 - 8 semanas del inicio del tratamiento para TB. **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia alta.**
- **Recomendación 6:** Se recomienda administrar corticosteroides (dexametasona o prednisolona) como coadyuvantes para el tratamiento de las personas con meningitis tuberculosa. **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada.**

- **Recomendación 7:** Se sugiere utilizar corticosteroides como coadyuvantes para el tratamiento de las personas con pericarditis tuberculosa. **Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja.**

Tratamiento de Tuberculosis Resistente ²

- **Recomendación 8:** En personas diagnosticadas con tuberculosis monorresistente a isoniacida con sensibilidad confirmada a rifampicina al inicio del tratamiento, se sugiere utilizar el esquema de rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina ((H)RZE Lfx) durante 6 meses. **Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja.**
- **Recomendación 9:** Si la resistencia a isoniacida se conoce a partir de dos meses o en el transcurso del tratamiento, se sugiere extender la duración de la fase intensiva del tratamiento (HRZE) hasta completar 6 meses y evitar el uso de quinolonas. **Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja.**
- **Recomendación 10:** Se sugiere administrar un esquema de tratamiento oral acortado con bedaquilina (BDQ) de 9-12 meses de duración, en afectados elegibles con TB RR/MDR que no han recibido tratamiento anterior con medicamentos de segunda línea, o lo han recibido menos de 1 mes, y en los cuales se ha excluido la resistencia a las fluoroquinolonas. **Recomendación condicional, certeza de la evidencia: muy baja.**

Nota: En casos especiales tales como eventos adversos y dosis por kilo de peso para el tratamiento de TB resistente referirse a los anexos 1 y 2. El esquema de tratamiento estará sujeto al análisis del Comité Técnico de TB del país, así como la propuesta de un esquema individualizado según amerite.

- **Recomendación 11:** En personas con TB-pre XDR, o TB- MDR que no responde al tratamiento, se sugiere utilizar un régimen de tratamiento que dura de 6 a 9 meses, compuesto por bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL). **Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja.**

Nota: El esquema de tratamiento estará sujeto al análisis del Comité Técnico de TB del país, así como la propuesta de un esquema individualizado según amerite, así también para casos de TB XDR.

- **Recomendación 12:** En personas con tuberculosis resistente a múltiples medicamentos o, a rifampicina TB-MDR/RR, se recomienda realizar cultivo de esputo, además de una baciloscopía mensual para monitorear la respuesta al tratamiento. **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada.**
- **Recomendación 13:** En personas con VIH y TB-DR, que requieren medicamentos antituberculosis de segunda línea, se recomienda administrar la terapia antirretroviral lo antes posible (posterior a las dos semanas de iniciado el

²El Ministerio de Salud Pública podrá sugerir nuevos esquemas de tratamiento en base a las actualizaciones de OMS/OPS, evidencia disponible actual, considerando disponibilidad, accesibilidad y posterior resolución del Comité técnico de TB del país, conforme al Acuerdo Ministerial N° 00143-2021, y la normativa vigente.

tratamiento antituberculosis). **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia muy baja.**

- **Recomendación 14:** Se sugiere no realizar cirugía torácica para el tratamiento de la TB-MDR de forma sistemática. **Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja.**
- **Punto de buena práctica:** En casos específicos la cirugía podría realizarse de acuerdo a la disponibilidad de buenas instalaciones quirúrgicas, cirujanos capacitados y experimentados, y una selección cuidadosa de los casos.
- **Recomendación 15:** Se recomienda administrar tratamiento bajo la modalidad directamente observado en la medida de lo posible al menos 5 días en pacientes ambulatorios y hospitalizados, como alternativa en casos especiales se sugiere la aplicación del tratamiento observado por video (VOT). **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia baja.**

8. Declaración de financiamiento

Se declara que a través de la Organización Mundial de la Salud (OPS), se brindó la consultoría de un experto metodólogo para la construcción de la presente guía.

9. Declaración de conflictos de interés

Los autores han declarado no tener conflicto de interés para la construcción de la presente guía.

10. Metodología

La metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), es un enfoque sistemático, que puede ser aplicado en la elaboración de Guías de Práctica Clínica, evaluando la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones (50).

El proceso de construcción comienza con la definición de las preguntas clínicas (PICO), revisión de evidencia relevante local e internacional, evaluación y síntesis de la evidencia, formulación y graduación de las recomendaciones complementado los marcos EtD.

La fuerza de las recomendaciones se clasifica en dos categorías: fuerte (a favor o en contra) y condicional (a favor o en contra) de la intervención (Tabla 1, Tabla 2).

El presente documento es una adaptación de la evidencia actual que presentan las directrices de OMS/OPS para el manejo del tratamiento de tamizaje y diagnóstico de TB, para lo cual se recibió la autorización de adaptación y el apoyo técnico de un consultor metodológico para tal fin.

Tabla 1. Certeza de la evidencia

Certeza de la evidencia	Definición
ⓈⓈⓈⓈ Alta	Es muy improbable que investigaciones adicionales cambien la confianza en la estimación del efecto.
ⓈⓈⓈ○ Moderada	Es probable que investigaciones adicionales tengan un impacto importante en la confianza en el efecto y puedan cambiar la estimación.
ⓈⓈ○○ Baja	Es muy probable que investigaciones adicionales tengan un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto y puedan cambiar la estimación.
Ⓢ○○○ Muy baja	Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

Fuente : Balshem, et al. 2011 ; Andrews et al. 2013 ; WHO, 2022. (5-7)

Tabla 2. Graduación de recomendaciones

Perspectiva	Recomendación fuerte	Recomendación condicional
Pacientes	La mayoría de las personas en esta situación desearían seguir el curso de acción recomendado y sólo una pequeña proporción no lo haría. Es poco probable que se necesiten herramientas de decisión formales para ayudar a las personas a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.	La mayoría de las personas en esta situación desearían seguir el curso de acción sugerido, pero muchas no lo harían.
Profesionales de la salud	La mayoría de las personas deberían recibir la intervención. El cumplimiento de esta recomendación de acuerdo con las pautas podría utilizarse como criterio de calidad o indicador de desempeño.	Se debe reconocer que se dispone de diferentes opciones de tratamiento apropiadas para pacientes individuales y que existe el compromiso de ayudar a los pacientes a llegar a una decisión de tratamiento coherente con sus valores y preferencias.
Formuladores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	La elaboración de políticas requerirá un debate sustancial y la participación de diversos actores.

Fuente: Balshem H, et al. 2011 & Andrews J, et al. 2013 (5,6).

11. Preguntas Clínicas (PICO) y Recomendaciones para el tratamiento de la infección por tuberculosis, tuberculosis sensible y resistente

11.1. Tratamiento de la Infección por Tuberculosis (ITB)

Pregunta PICO 1: ¿Debe ser ofrecido el régimen de 3 meses (12 semanas) de rifapentina más isoniacida (3HP) como alternativa a la monoterapia para el tratamiento de la infección por tuberculosis en países de alta incidencia? (ver anexo 8 tabla SoF) (ver anexo 9 tabla EtD)

- **Recomendación 1:** Para el tratamiento de la ITB se recomienda administrar un régimen de 3 meses (12 semanas) de rifapentina más isoniacida (3HP) una vez por semana. **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada.**

Nota: En población menor de 2 años y en casos especiales referirse a la tabla 4. Solo los esquemas de los **casos especiales** están sujetos al análisis del Comité Técnico de TB conforme al Acuerdo Ministerial N° 00143-2021.

Resumen de Hallazgos

Una revisión sistemática que compara la efectividad de la monoterapia con isoniacida versus un régimen semanal de 12 semanas de rifapentina más isoniacida (3HP), incluyó cuatro ensayos controlados aleatorizados (ECA) (8–11). Los ensayos fueron analizados en tres subgrupos: adultos con y sin infección por VIH, y niños y adolescentes que no pudieron ser estratificados por su estado de VIH (1).

Dos de los estudios en la revisión sistemática involucraron a adultos con VIH de Sudáfrica, Perú y otros países con una incidencia de tuberculosis de menos de 100 por 100,000 habitantes. La incidencia de TB activa no fue significativamente diferente entre aquellos que recibieron un régimen de 3HP (una combinación de rifapentina e isoniacida una vez por semana durante tres meses) y aquellos que recibieron un régimen de 6H o 9H (un régimen de isoniacida diaria durante seis o nueve meses) (1).

Sin embargo, el riesgo de hepatotoxicidad fue significativamente menor con 3HP tanto en adultos PVV como en aquellos sin VIH. Además, el régimen de 3HP se asoció con una tasa de finalización más alta en todos los subgrupos, incluyendo adultos con y sin VIH, así como niños y adolescentes (2-17 años) (8–11) .

Un ECA comparó 3HP con monoterapia continua de isoniacida en adultos PVV y, aunque no se encontró una diferencia significativa en la incidencia de TB en un análisis por intención a tratar, un análisis por protocolo mostró una tasa más baja de infección de TB o muerte en aquellos que recibieron isoniacida continua. Todos los estudios involucraron la observación directa de la administración de 3HP. Otro estudio que involucró 112 mujeres embarazadas que recibieron 3HP encontró que las tasas de aborto espontáneo y defectos de nacimiento fueron similares a las de la población general (8,12).

Las rifamicinas son inductoras ciertas enzimas del citocromo P-450 que podrían interferir con el metabolismo de medicamentos que dependen de esta vía, lo que resulta en su eliminación acelerada. Esto incluye una variedad de medicamentos como antifúngicos, anticonvulsivos, corticosteroides, anticoagulantes orales, anticonceptivos orales o inyectables, antidepresivos tricíclicos, fluoroquinolonas y agentes hipoglucémicos orales, entre otros. Al prescribir regímenes que contengan rifamicinas, se debe tener precaución en las personas que viven con VIH y que reciben TARV debido a posibles interacciones medicamentosas.

Al prescribir regímenes que contengan rifamicinas para ITB en PVV que reciben TARV no se necesita ajuste de dosis. Se debe evitar el consumo concurrente de alcohol con el tratamiento de ITB.

Tabla 3. Dosis recomendada para los medicamentos del tratamiento de ITB. Tres meses de rifapentina e isoniacida semanal (3HP)

2–14 años					
Formulación del fármaco	10–15 kg	16–23 kg	24–30 kg	31–34 kg	>34 kg
Isoniacida, 100 mg*	3	5	6	7	7
Rifapentina, 150 mg	2	3	4	5	5
>14 años					
Formulación del fármaco	30–35 kg	36–45 kg	46–55 kg	56–70 kg	>70 kg
Isoniacida, 300 mg	3	3	3	3	3
Rifapentina, 150 mg	6	6	6	6	6
Formulación del fármaco	30–35 kg	36–45 kg	46–55 kg	56–70 kg	>70 kg
Isoniacida + Rifapentina en dosis fijas coformuladas (300 mg/300 mg)	3	3	3	3	3

* La formulación de 300mg puede ser usada para reducir la carga de tabletas.

Fuente: Consolidated Guidelines on Tuberculosis Treatment. Module 1: Prevention. Tuberculosis Preventive Treatment. WHO. 2020. (1).

Tabla 4. Dosis recomendada para los medicamentos del tratamiento de ITB. Régimen para menores de dos años y alternativos en casos especiales.

Régimen	Dosificación por peso
6 a 9 meses de isoniacida	10 años o mayor: 5mg/Kg/día
	< 10 años: 10 mg/ Kg /día (Rango 7-15 mg)
4 meses de rifampicina diaria (4R)	10 años o mayor: 10 mg/kg/día
1 mes de rifapentina e isoniacida diaria (28 dosis) (1HP)	≥13 años (independientemente del peso) Isoniacida, 300 mg/día Rifapentina, 600 mg/día
6 meses de levofloxacina diaria (tratamiento preventivo para TB-MDR)	>14 años, por peso corporal: < 46 kg, 750 mg/día;
	>45 kg, 1g/día
	<15 años (rango, aproximado 15-20 mg/kg/día) por peso corporal:
	5-9 kg: 150 mg/día
	10-15 kg: 200-300 mg/día 16-23 kg: 300-400 mg/día 24-34 kg: 500-750 mg/día

Fuente: Consolidated Guidelines on Tuberculosis Treatment. Module 1: Prevention. Tuberculosis Preventive Treatment. WHO. 2020. (1)

Evidencia local

Se realizó la búsqueda de evidencia local, no obstante, no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales que respondan a esta pregunta de investigación.

Sin embargo, conforme a la normativa del país, y basado en el Acuerdo Ministerial N° 00143-2021, se podrá sugerir nuevos esquemas de tratamiento en base a las actualizaciones de OMS/OPS, de acuerdo disponibilidad, accesibilidad y posterior resolución del Comité técnico de TB del país, y demás normativa vigente.

Consideración panel de expertos

Para cada pregunta clínica/recomendación se desarrolló los marcos GRADE EtD, en los que constan los juicios de los expertos clínicos que participaron en la construcción de esta guía.

11.2. Tratamiento de Tuberculosis Sensible

11.2.1. Tratamiento de Tuberculosis sensible con un régimen de seis meses

Pregunta PICO 2: Cuándo un país selecciona el esquema 2HRZE/4HR, ¿deben las personas tomar el tratamiento diariamente o de manera trisemanal durante la fase intensiva del mismo? (ver anexo 10 tabla SoF) (ver anexo 11 tabla EtD)

- **Recomendación 2:** En todos los pacientes con tuberculosis pulmonar sensible, se recomienda administrar el esquema 2HRZE/4HR de seis meses de forma diaria. **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia alta.**

***Nota:** En casos especiales tales como reacciones adversas a los medicamentos para el tratamiento de TB sensible referirse a los anexos 1, 3, 4; en casos especiales, con bajo peso, referirse al anexo 2, en el caso de TB extrapulmonar y/o antes tratados referirse al anexo 6; en casos pediátricos referirse a los anexos 5 y 7.*

Resumen de Hallazgos

Una revisión sistemática y metaanálisis, analizaron 57 ensayos controlados aleatorios realizados en diferentes partes del mundo desde 1965 hasta 2016, con un total de 21,472 participantes en 312 grupos. Para tener en cuenta los posibles factores de confusión, se llevó a cabo un análisis de regresión multivariante que trató cada grupo de los 57 ensayos como una cohorte separada. Sin embargo, el metaanálisis excluyó un estudio que evaluó un régimen que contenía rifampicina administrado dos veces por semana durante todo el tratamiento, ya que solo tenía 223 participantes (13).

El estudio encontró que los pacientes nuevos con TB que recibieron dosificación diaria durante todo su tratamiento no experimentaron un aumento significativo en la falla, recaída o resistencia adquirida a los medicamentos en comparación con los que

recibieron regímenes intermitentes. Los regímenes intermitentes incluyeron dosificación diaria seguida de tres veces por semana, dosificación diaria seguida de dos veces por semana o dosificación tres veces por semana durante todo el tratamiento. Sin embargo, el análisis reveló que los pacientes con el régimen de dosificación tres veces por semana durante todo el tratamiento tuvieron tasas de resistencia adquirida a los medicamentos que fueron 3.3 veces más altas que aquellos que recibieron administración diaria de medicamentos durante todo su tratamiento. Un metaanálisis adicional, indicó que el uso de un esquema de fase intensiva tres veces por semana en pacientes con resistencia a la isoniacida pretratamiento se asoció con un riesgo significativamente mayor de falla y resistencia adquirida a los medicamentos (14).

La administración diaria de la terapia contra la tuberculosis en centros de salud implica una carga mayor tanto para los pacientes como para los programas de tuberculosis en comparación con la terapia intermitente. Si bien la terapia intermitente requiere programas más sólidos y supervisión de mayor calidad del paciente, todos los regímenes deben proporcionarse con supervisión y apoyo completo al paciente. Sin embargo, la revisión no evaluó sistemáticamente las preferencias de los pacientes en cuanto a los horarios de dosificación.

La dosificación diaria se considera óptima ya que resulta en una mejor adherencia en condiciones programáticas. La dosificación "diaria" se define como al menos cinco veces por semana, aunque esta definición puede variar según los países. Además, los metaanálisis mostraron que la dosificación diaria fue superior a la dosificación tres veces por semana para pacientes con resistencia a la isoniacida antes del tratamiento y para prevenir la resistencia adquirida a los medicamentos en pacientes en general.

Evidencia local

Se realizó la búsqueda de evidencia local, no obstante, no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales que respondan a esta pregunta de investigación.

Consideración panel de expertos

Para cada pregunta clínica/recomendación se desarrolló los marcos GRADE EtD, en los que constan los juicios de los expertos clínicos que participaron en la construcción de esta guía.

Pregunta PICO 3: En adultos con reciente diagnóstico de TB pulmonar, ¿Qué tan efectiva es la extensión del tratamiento en la prevención de fallo terapéutico o recaída? (ver anexo 12 tabla SoF) (ver anexo 13 tabla EtD)

- **Recomendación 3:** Se recomienda, extender la fase intensiva del esquema 2HRZE/4HR cuando exista una baciloscopía positiva al final de dicha fase. **Recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada.**
- **Punto de buena práctica:** El panel de expertos consideró que ante un resultado positivo de baciloscopía al segundo mes, mantener la fase intensiva del tratamiento hasta obtener resultados de pruebas de sensibilidad a medicamentos.

Resumen de Hallazgos

Se identificó una revisión sistemática, un estudio relevante en Bangladesh sobre un régimen de 6 meses con rifampicina (2HRZE/4HR), en el que se asignó aleatoriamente a 1871 nuevos pacientes que permanecieron positivos a los 2 meses al brazo de extensión de 1 mes (extensión de la fase intensiva en 1 mes) o al brazo sin extensión (1870 nuevos pacientes).

Los resultados preliminares tras 1 año de seguimiento mostraron que los pacientes en el brazo de extensión de 1 mes tenían una tasa de recaída significativamente menor (riesgo relativo 0,37; IC 95% 0,21 - 0,66) que los pacientes en el brazo sin extensión. La menor disminución del fracaso en el brazo de extensión de 1 mes no fue estadísticamente significativa. Dada la naturaleza preliminar de los resultados y el seguimiento pasivo de los pacientes, la evidencia del estudio de Bangladesh se calificó con una certeza moderada. Además, el RR de fracaso permaneció alto con la prolongación 7,3 (IC 95% 4,7–11,5) o sin ella 4,2 (IC 95% 2,5–7,2) y se encontraron más casos de multidrogorresistencia después de la prolongación, pero la resistencia adquirida a RMP fue equivalente en todos los grupos. (15)

Evidencia local

Se realizó la búsqueda de evidencia local, no obstante, no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales que respondan a esta pregunta de investigación.

Consideración panel de expertos

Para cada pregunta clínica/recomendación se desarrolló los marcos GRADE EtD, en los que constan los juicios de los expertos clínicos que participaron en la construcción de esta guía.

11.2.2. Tratamiento de TB sensible y terapia antirretroviral (TARV) en personas que viven con VIH

Pregunta PICO 4: ¿Cuál debe ser la duración del tratamiento antituberculosis en las personas que viven con VIH? (ver anexo 14 tabla SoF) (ver anexo 15 tabla EtD)

- **Recomendación 4:** En todas las personas con tuberculosis pulmonar sensible con coinfección TB/VIH, se recomienda administrar de forma diaria el esquema 2HRZE/4HR de seis meses. **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia alta.**

Resumen de Hallazgos

La coinfección con tuberculosis y el virus de inmunodeficiencia humana plantea un tremendo desafío para el control de la TB, particularmente en entornos de recursos limitados. La probabilidad de desarrollar TB activa entre las personas viviendo con VIH es 18 veces mayor. Entre los 10.6 millones de nuevos casos estimados en 2021, se estimó que poco más de 187 000 eran seropositivos (16). En individuos coinfectados con VIH y TB, tratar la TB es una prioridad máxima debido a las preocupaciones de salud pública,

especialmente en casos donde la baciloscopia es positiva. El régimen de tratamiento estándar de 6 meses es efectivo para eliminar las bacterias y tiene bajas tasas de fracaso del tratamiento, similares a las observadas en individuos VIH negativos. Un estudio examinó 6 ensayos controlados aleatorios y 21 estudios de cohortes a través de una revisión sistemática y metaanálisis. Proporcionó estimaciones agrupadas de fallos, recaídas y muertes por la duración de la rifampicina y la fase intensiva diaria versus intermitente. El análisis reveló una reducción significativa en los fallos y recaídas en los brazos donde algunos o todos los pacientes recibieron TARV. El estudio también encontró que el fracaso del tratamiento o la recaída eran de 1,8 a 2,5 veces más probables con dosis intermitentes en la fase intensiva que con dosis diarias. Además, los regímenes de rifampicina de 2 meses y 6 meses presentaban un riesgo de recaída 3 veces y 2,2 veces más alto, respectivamente, en comparación con 8 o más meses de rifampicina. Aunque extender el tratamiento más allá de 6 meses se asocia con tasas más bajas de recaída, otros factores como desafíos operativos, posibles daños como la resistencia adquirida a la rifampicina y períodos más largos de opciones limitadas de TARV se dieron mayor peso. Algunos estudios han sugerido que pueden ser necesarias duraciones de tratamiento más largas en pacientes VIH para prevenir la recaída. No obstante, los resultados de estos estudios son discutibles, y las directrices más recientes recomiendan tratar a las personas infectadas por VIH con TB susceptible a medicamentos con el régimen estándar de 6 meses utilizado en pacientes VIH negativos (17).

Evidencia local

Se realizó la búsqueda de evidencia local, no obstante, no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales que respondan a esta pregunta de investigación.

Consideración panel de expertos

Para cada pregunta clínica/recomendación se desarrolló los marcos GRADE EtD, en los que constan los juicios de los expertos clínicos que participaron en la construcción de esta guía.

Pregunta PICO 5: En las personas viviendo con VIH que están recibiendo (o han iniciado recientemente) tratamiento de la tuberculosis, ¿Cuándo debe iniciarse el tratamiento antirretroviral? (ver anexo 16 tabla SoF) (ver anexo 17 tabla EtD)

- **Recomendación 5:** En todas las personas con tuberculosis pulmonar sensible con coinfección TB/VIH, se recomienda iniciar TARV en las dos semanas siguientes al inicio del tratamiento para la TB. Excepto, en los casos de tuberculosis meníngea en donde se recomienda iniciar entre 4 - 8 semanas del inicio del tratamiento para TB. **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia alta.**

Resumen de Hallazgos

Proporcionar terapia integrada es esencial para personas con coinfección TB/VIH, ya que ambas enfermedades requieren manejo simultáneo. Los pacientes infectados con VIH y TB tienen un alto riesgo de mortalidad relacionada con la TB, especialmente durante los primeros meses de iniciado el tratamiento antituberculosis. Los estudios han demostrado que el inicio temprano de la terapia antirretroviral mejora la supervivencia de personas infectadas por VIH y TB. Por lo tanto, es crucial manejar ambas enfermedades de manera

más efectiva durante este período crítico para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes (18).

La Organización Mundial de la Salud ha recomendado en estos casos iniciar el tratamiento contra la tuberculosis primero, seguido del tratamiento antirretroviral (TARV) lo antes posible dentro de las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento anti-TB. En el caso de personas con tuberculosis y una inmunosupresión grave, con recuentos de células CD4 por debajo de 50 células/mm³, la TARV debe administrarse dentro de las primeras dos semanas de iniciado el tratamiento contra la tuberculosis. Sin embargo, se recomienda precaución para las personas con meningitis tuberculosa, ya que el inicio inmediato de la TARV puede provocar efectos adversos más graves. En el caso de los niños con enfermedad activa por tuberculosis (excluyendo la meningitis tuberculosa), se debe iniciar la TARV lo antes posible y dentro de las primeras ocho semanas tras el inicio del tratamiento antituberculosis, independientemente del recuento de células CD4 y la etapa clínica. Esto es particularmente crucial para las personas con recuentos muy bajos de células CD4, que tienen un alto riesgo de mortalidad. Sin embargo, no se debe obligar a las personas a iniciar la TARV de inmediato y deben recibir apoyo para tomar una decisión informada sobre cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral. La iniciación tardía de la TARV en personas con coinfección, especialmente aquellas con recuentos de células CD4 muy bajos, se asocia con un mayor riesgo de mortalidad (19).

Evidencia local

Se realizó la búsqueda de evidencia local, no obstante, no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales que respondan a esta pregunta de investigación.

Consideración panel de expertos

Para cada pregunta clínica/recomendación se desarrolló los marcos GRADE EtD, en los que constan los juicios de los expertos clínicos que participaron en la construcción de esta guía.

11.2.3. Uso de corticoesteroides en el tratamiento de la meningitis y la pericarditis tuberculosas.

Pregunta PICO 6: ¿El uso adyuvante de corticoesteroides en la meningitis tuberculosa, provee beneficios sobre la morbilidad? (ver anexo 18 tabla SoF)
(ver anexo 19 tabla EtD)

- **Recomendación 6:** Se recomienda administrar corticosteroides (dexametasona o prednisolona) como coadyuvantes para el tratamiento de las personas con meningitis tuberculosa. **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada.**

Resumen de Hallazgos

Los corticosteroides se utilizan con frecuencia en combinación con medicamentos antituberculosis para tratar esta afección. Estos medicamentos ayudan a reducir la inflamación de la superficie del cerebro y los vasos sanguíneos asociados, lo que se cree que disminuye la presión intracraneal y reduce el riesgo de muerte. Sin embargo, algunos

médicos están preocupados de que el uso de corticosteroides pueda mejorar las tasas de supervivencia mientras aumenta la gravedad de la discapacidad en las personas que sobreviven.

Una revisión sistemática incluyó nueve ensayos que involucraron a 1337 personas que recibieron dexametasona, metilprednisolona o prednisolona en combinación con medicamentos antituberculosis. Los resultados del análisis indican que los corticosteroides disminuyen el riesgo de muerte en un 25% entre dos meses y dos años después de iniciado el tratamiento. Sin embargo, el uso de corticosteroides tiene poco o ningún efecto sobre el número de personas que sobreviven a la meningitis tuberculosa y sufren daño cerebral que causa discapacidad. Este evento es poco frecuente y, aunque consideramos la estimación más pesimista de un ligero aumento en el riesgo con los corticosteroides, no es significativo cuantitativamente en comparación con la reducción de muertes. Un ensayo realizó el seguimiento de los participantes durante cinco años y, al final del estudio, no hubo diferencia en el efecto sobre la muerte entre los dos grupos (20).

Una revisión sistemática adicional encontró que la administración de esteroides además del tratamiento antituberculosis a personas con meningitis tuberculosa reduce las tasas de mortalidad, discapacidad grave y recaída de la enfermedad. Los beneficios del uso de esteroides fueron más prominentes en etapas más avanzadas de la meningitis tuberculosa. Además, las personas que recibieron esteroides experimentaron tasas más bajas de eventos adversos y eventos adversos graves, incluyendo hepatitis grave (21–25).

Evidencia local

Se realizó la búsqueda de evidencia local, no obstante, no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales que respondan a esta pregunta de investigación.

Consideración panel de expertos

Para cada pregunta clínica/recomendación se desarrolló los marcos GRADE EtD, en los que constan los juicios de los expertos clínicos que participaron en la construcción de esta guía.

Pregunta PICO 7: ¿El uso adyuvante de corticoesteroides en la pericarditis tuberculosa, provee beneficios sobre la morbilidad? (ver anexo 20 tabla SoF)
(ver anexo 21 tabla EtD)

- **Recomendación 7:** Se sugiere utilizar corticosteroides como coadyuvantes para el tratamiento de las personas con pericarditis tuberculosa. **Recomendación condicional, certeza de la evidencia baja.**

Resumen de Hallazgos

Una revisión sistemática encontró que administrar esteroides a personas con pericarditis tuberculosa tuvo un impacto positivo en la reducción de la mortalidad, la pericarditis constrictiva y en mejorar la adherencia al tratamiento. Sin embargo, al analizar los estudios individuales, el estudio más grande y reciente, el estudio IMPI no mostró ningún beneficio con el tratamiento con esteroides (26).

Evidencia local

Se realizó la búsqueda de evidencia local, no obstante, no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales que respondan a esta pregunta de investigación.

Consideración panel de expertos

Para cada pregunta clínica/recomendación se desarrolló los marcos GRADE EtD, en los que constan los juicios de los expertos clínicos que participaron en la construcción de esta guía.

11.3. Tratamiento de la Tuberculosis resistente a medicamentos ³.

11.3.1. Tratamiento de Tuberculosis resistente a la Isoniacida

Pregunta PICO 8: En personas con TB resistente a la isoniacida (aparte de la TB MDR), ¿Qué esquemas y duración de tratamiento, se asocia a una mayor probabilidad de éxito con menor riesgo de efectos adversos, en comparación con la administración de rifampicina pirazinamida-etambutol durante seis meses o más? (ver anexo 22 tabla SoF) (ver anexo 23 tabla EtD)

- **Recomendación 8:** En personas diagnosticadas con tuberculosis monorresistente a isoniacida con sensibilidad confirmada a rifampicina al inicio del tratamiento, se sugiere utilizar el esquema de rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina ((H)RZE Lfx) durante 6 meses. **Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja.**
- **Recomendación 9:** Si la resistencia a isoniacida se conoce a partir de dos meses o en el transcurso del tratamiento, se sugiere extender la duración de la fase intensiva del tratamiento (HRZE) hasta completar 6 meses y evitar el uso de quinolonas. **Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja.**

Resumen de Hallazgos

En el tratamiento estándar para personas con tuberculosis sensible a la rifampicina y resistente a la isoniacida (TB-Hr) se ha utilizado una combinación de rifampicina, etambutol y pirazinamida, a veces con isoniacida incluida. La evidencia utilizada para realizar las recomendaciones se basó principalmente en un análisis individual de datos de personas de 33 bases de datos con un total de 5418 afectados por TB resistente a la isoniacida, recopilados de estudios observacionales realizados en diferentes regiones a nivel mundial. Se revisaron varios regímenes de tratamiento que incluían isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, y se comparó su efectividad en diferentes duraciones. Además, se evaluó la evidencia para determinar si la adición de fluoroquinolonas a los regímenes de tratamiento (H)RZE podría mejorar los resultados para los pacientes.

³ El Ministerio de Salud Pública podrá sugerir nuevos esquemas de tratamiento en base a las actualizaciones de OMS/OPS, evidencia disponible actual, considerando disponibilidad, accesibilidad y posterior resolución del Comité técnico de TB del país, conforme al Acuerdo Ministerial N° 00143-2021, y la normativa vigente.

Los resultados del análisis que comparó la efectividad de los regímenes de tratamiento (H)RZE para diferentes duraciones mostraron que un régimen de 6 meses (6(H)RZE) fue más exitoso que un régimen de más de 6 meses (>6(H)RZE). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en los resultados del tratamiento de las personas que recibieron un régimen de 6 meses de RZE (6RZE) y aquellos que recibieron un régimen de más de 6 meses (>6RZE). Desafortunadamente, debido a que no se disponía de datos sobre la dosificación intermitente de los regímenes de (H)RZE, no fue posible sacar conclusiones sobre el uso de regímenes alternos versus diarios.

Cuando las fluoroquinolonas se incluyeron en los regímenes (H)RZE para afectados con TB-Hr, las tasas de éxito del tratamiento fueron más altas en comparación con aquellos tratados con 6(H)RZE o >6(H)RZE sin la adición de fluoroquinolonas (aOR: 2.8; 95% CL: 1.1–7.3). La adición de fluoroquinolonas a los regímenes (H)RZE también redujo el número de muertes (aOR: 0.4; 95% CL: 0.2–1.1) y la adquisición de resistencia adicional durante la progresión a MDR-TB, aunque este efecto se observó en un pequeño número de participantes (0.5% en ≥ 6 (H)RZE más fluoroquinolonas versus 3.8% sin fluoroquinolonas). Finalmente, en 118 personas en regímenes que contienen fluoroquinolonas que recibieron pirazinamida por menos de 4 meses, las probabilidades de éxito del tratamiento fueron más altas que en aquellos que recibieron un régimen de 6 meses (6(H)RZE), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Para el desarrollo de las recomendaciones, se evaluó el equilibrio general entre los beneficios y los riesgos de un régimen de (H)RZE-Lfx, teniendo en cuenta los valores y preferencias, los resultados clínicos y los posibles riesgos de toxicidad aumentada. Se concluyó que un régimen consistente en seis meses de RZE más fluoroquinolonas se asoció con tasas de éxito de tratamiento más altas, con o sin la adición de isoniacida. La diferencia entre los regímenes de 6(H)RZE y >6(H)RZE fue pequeña y favoreció ligeramente al régimen de seis meses, pero no fue estadísticamente significativa.

Se consideraron las preocupaciones de seguridad relacionadas con el (H)RZE-Lfx, especialmente en cuanto al daño hepático asociado con el uso prolongado de regímenes multidrogas que contienen pirazinamida. Sin embargo, la reducción de la duración del tratamiento con pirazinamida a tres meses o menos resultó en peores resultados de tratamiento, especialmente en los regímenes TB-Hr sin fluoroquinolonas. La adición de estreptomina u otros agentes inyectables no proporcionó beneficios significativos y se relacionó con eventos adversos más graves. Por lo tanto, el régimen (H)RZE-Lfx debería usarse sin estreptomina ni ningún otro agente inyectable, a menos que haya una razón convincente para usarlos.

Se reconoció que los usuarios valoran un régimen de seis meses con una mayor probabilidad de un resultado exitoso de tratamiento y la implementación de un régimen sin agentes inyectables. El uso del régimen 6(H)RZE probablemente aumentará la equidad en salud, ya que el costo de los componentes es relativamente bajo en comparación con los esquemas recomendados para MDR/RR-TB, y aumenta la probabilidad de curación. Además, la exclusión de estreptomina y otros agentes inyectables reduce posibles barreras a la administración del régimen.

Subpoblaciones

Niños: La revisión sistemática reveló que solo el 2% de los afectados con TB resistente a isoniacida eran niños, por lo tanto, no fue factible generar una estimación distinta del efecto para población pediátrica. Sin embargo, es razonable inferir que los resultados y

sugerencias se pueden extender a los niños a partir de los adultos, dado que los componentes del régimen han sido medicamentos tradicionales para la TB pediátrica durante numerosos años.

Coinfección TB/VIH: El impacto de una duración de tratamiento más larga para la tuberculosis en personas que viven con VIH, con o sin TARV, ha sido estudiado en personas con TB susceptible a medicamentos. Se ha encontrado que las personas infectadas con VIH que no recibieron TARV y recibieron 6 meses de tratamiento tuvieron una tasa de recaída 2,4 veces mayor que aquellas que recibieron tratamiento prolongado (hasta 9 meses). Sin embargo, para los pacientes con TB susceptible a medicamentos que iniciaron TARV, no hubo un beneficio significativo en extender los regímenes que contienen rifampicina más allá de los 6 meses. Por lo tanto, se recomienda el régimen 6(H)RZE-Lfx en personas viviendo con VIH (17).

TB extrapulmonar: No se analizaron datos para personas con tuberculosis resistente exclusivamente extrapulmonar. Es probable que la composición del régimen propuesto sea efectiva incluso en estos pacientes.

Evidencia local

Se realizó la búsqueda de evidencia local, no obstante, no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales que respondan a esta pregunta de investigación.

Consideración panel de expertos

Para cada pregunta clínica/recomendación se desarrolló los marcos GRADE EtD, en los que constan los juicios de los expertos clínicos que participaron en la construcción de esta guía.

11.3.2. Tratamiento de Tuberculosis TB RR/MDR sensible a fluoroquinolonas.

Pregunta PICO 9: En las personas con TB-RR/MDR, ¿Un esquema de tratamiento totalmente oral de nueve a doce meses de duración y que contiene bedaquilina mejora de forma segura los resultados en comparación con otros esquemas que se ajustan a las directrices de la OMS? (ver anexo 24 tabla SoF) (ver anexo 25 tabla EtD)

- **Recomendación 10:** Se sugiere administrar un esquema de tratamiento oral acortado con bedaquilina (BDQ) de 9-12 meses de duración, en afectados elegibles con TB RR/MDR que no han recibido tratamiento anterior con medicamentos de segunda línea, o lo han recibido menos de 1 mes, y en los cuales se ha excluido la resistencia a las fluoroquinolonas. **Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja.**

Nota: En casos especiales tales como eventos adversos y dosis por kilo de peso para el tratamiento de TB resistente referirse a los anexos 1 y 2. El esquema de tratamiento estará sujeto al análisis del Comité Técnico de TB del país, así como la propuesta de un esquema individualizado según amerite.

Resumen de Hallazgos

La revisión de evidencia se basó principalmente en datos programáticos de Sudáfrica registrados en el Registro Electrónico de Tuberculosis Resistente a los Medicamentos (EDRWeb), cuyos datos programáticos sobre regímenes sin inyectables se compartieron con OMS. Estos esquemas se implementaron en 2017, y la mayoría de las personas elegibles se inscribieron en un régimen más corto que reemplazó el inyectable con bedaquilina. Además, se realizaron análisis comparativos secundarios utilizando datos individuales de un conjunto de datos global de personas con TB-MDR / RR tratados en 38 países. El enfoque se centró en el rendimiento de un régimen más corto estandarizado que reemplazó el agente inyectable con bedaquilina e incluyó levofloxacina o moxifloxacina, clofazimina, isoniazida de alta dosis, etambutol, pirazinamida y etionamida o protionamida. Los pacientes en este régimen no recibieron agentes inyectables, cicloserina, terizidona, ácido p-aminosalicílico, delamanida o linezolid. Las personas no se inscribieron en el régimen corto oral si tenían enfermedad extensa, TB extrapulmonar grave, resistencia a fluoroquinolonas, exposición previa a tratamiento de segunda línea durante más de un mes o DST basada en LPA que mostraba mutaciones en ambos genes inhA y katG.

Durante el análisis primario, el régimen acortado se comparó con otros regímenes de tratamiento. Estos incluyeron un régimen más corto estandarizado con un agente inyectable, regímenes más largos con al menos una nueva droga contra la tuberculosis, particularmente bedaquilina, y regímenes más largos sin nuevas drogas, basados en las directrices de la OMS de 2016. Sin embargo, no se contó con datos sobre los regímenes más largos totalmente orales recomendados por la OMS en 2018 para su análisis y comparación.

Se consideró un total de 10.152 registros de personas con TB-MDR/TB-RR que iniciaron el tratamiento de la tuberculosis entre enero y junio de 2017, de los cuales 891 recibieron el régimen que contenía bedaquilina totalmente oral (intervención) y se incluyeron en el análisis primario. Los otros grupos incluyeron 987 participantes tratados con un régimen más corto que incluía un agente inyectable, 1437 participantes tratados con regímenes más largos (2016) y 474 tratados con regímenes más largos que incluían al menos bedaquilina.

El uso de un régimen más corto, oral y que contiene bedaquilina en la TB-MDR/TB-RR en Sudáfrica se encontró que está relacionado con tasas de éxito del tratamiento más altas en comparación con un régimen más corto y estandarizado. El análisis primario de los datos programáticos reveló tasas de éxito del 73% para el régimen todo oral versus el 60% para el régimen más corto y estandarizado. La razón de momios ajustada (RMA) para el éxito versus el fracaso/recurrencia fue de 2,1 con un intervalo de confianza del 95% (IC) de 1,1 a 4,0, y la RMA para el éxito versus la muerte fue de 1,6 con un IC del 95% de 1,2 a 2,1. El régimen todo oral también se asoció con una menor pérdida de seguimiento que el régimen más corto y estandarizado que incluía un agente inyectable, con una RMA para la pérdida de seguimiento versus todos los demás resultados de 0,5 y un IC del 95% de 0,4 a 0,7. El régimen más corto, todo oral y que contiene bedaquilina fue efectivo para los casos con baciloscopia positiva y tanto para personas VIH positivas como negativas.

El análisis también encontró que no hubo diferencias significativas en los resultados entre el régimen más corto que contenía bedaquilina completamente oral y el régimen más

largo que no contenía inyectables, pero sí bedaquilina. Sin embargo, se observaron algunos efectos beneficiosos modestos a favor del régimen más corto completamente oral, especialmente en las tasas de éxito en comparación con el fracaso/recurrencia, todos los resultados desfavorables y la pérdida de seguimiento.

Tabla 5. Medicamentos usados en esquemas alargados - individualizados

Grupos y etapas	Medicamento	
Grupo A: Incluir los tres medicamentos	Levofloxacin o Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquilina	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grupo B: Agregar uno o ambos medicamentos	Clofazimina	Cfz
	Cicloserina o Terizidona	CS Trd
Grupo C: Agregar para completar el esquema y cuando no se puede usar medicamentos de los grupos A y B	Etambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pirazinamida	Z
	Imipenem-cilastatina o Meropenem	Ipm- Cln Mpm
	Amikacina o (Estreptomycin)	Am (S)
	Etionamida o Protionamida	Eto Pto
	Ácido p-aminosalicílico	Pas

Fuente: Consolidated Guidelines on Tuberculosis Treatment. Module 4: Drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update (3)

Tabla 6. Medicamentos del régimen todo oral acortado con Bedaquilina

Fase	Fármaco	Concentración	Dosis (mg/kg (dosis máxima) /día	Frecuencia	Número de dosis	Duración del tratamiento
Intensiva	Bedaquilina	100 mg	400 mg/vo/día	Diaria (7días)	14	14 días
	Levofloxacin	250 mg	15-20 mg/kg (750mg-1 g) /vo/día	Diaria (7días)	14	14 días
	Linezolid	600 mg	10-12 mg/kg (600 mg) /vo/día	Diaria (7días)	14	14 días
	Clofazimina	100 mg	2-5 mg/kg (100 mg) /vo/día	Diaria (7días)	14	14 días
	Bedaquilina	100 mg	200 mg/kg/vo/día	Trisemanal (lunes-miércoles-viernes)	66	22 semanas
	Levofloxacin	250 mg	15-20 mg/kg (750 mg -1 g) /vo/día	Diaria (De lunes a viernes)	110	22 semanas
	Linezolid	600 mg	10-12 mg/kg	Diaria (De	110	22 semanas

			(600 mg) /vo/día	lunes a viernes)		
	Clofazimina	100 mg	2-5 mg/kg (100 mg) /vo/día	Diaria (De lunes a viernes)	110	22 semanas
Consolidación	Levofloxacina	250 mg	15-20 mg/kg (750 mg -1 g) /vo/día	Diaria (De lunes a viernes)	60	12 semanas
	Linezolid	600 mg	10-12 mg/kg (600 mg) /vo/día	Diaria (De lunes a viernes)	60	12 semanas
	Clofazimina	100 mg	2-5 mg/kg (100 mg) /vo/día	Diaria (De lunes a viernes)	60	12 semanas

Fuente: Lineamientos para los esquemas de tratamiento acortado, oral y ambulatorio. MSP. 2021 (27).

Subgrupos

TB/VIH: Los datos analizados procedían de áreas con alta prevalencia del VIH (un poco más del 70% del conjunto de datos). Más del 95% de PVV que comenzaron el tratamiento con un régimen oral que contenía bedaquilina también recibieron TARV. Los resultados del tratamiento mostrados en el análisis indicaron que el régimen funcionó de manera similar en personas infectadas por el VIH. Sin embargo, los datos no proporcionaron información sobre los ajustes del régimen para controlar las complicaciones derivadas de las reacciones adversas a los medicamentos o las interacciones medicamentosas. Por lo tanto, es recomendable estar al tanto de posibles interacciones farmacológicas superpuestas o toxicidades farmacológicas no capturadas en los datos. Por ejemplo, efavirenz reduce los niveles de bedaquilina y no debe tomarse conjuntamente. Alternativamente, los inhibidores de la proteasa potenciados pueden aumentar las concentraciones de bedaquilina, lo que genera una mayor necesidad de monitorear los efectos del QT relacionados con el fármaco. Además, los efectos secundarios como neuropatía, enzimas hepáticas elevadas y efectos en el sistema nervioso central (SNC) pueden deberse a los medicamentos contra el VIH o la TB o sus interacciones.

Embarazo y lactancia: El régimen evaluado contenía etionamida, que generalmente no se recomienda para mujeres embarazadas debido a los informes de efectos adversos sobre el desarrollo fetal en estudios con animales y la falta de ensayos adecuados en humanos. Aunque se necesita más evidencia para identificar los riesgos específicos asociados con el uso de medicamentos antituberculosis durante el embarazo y la lactancia, los regímenes de tratamiento individualizados a largo plazo se pueden adaptar para evitar toxicidades conocidas hasta que se disponga de datos de seguridad más completos.

Evidencia local

Se realizó la búsqueda de evidencia local, no obstante, no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales que respondan a esta pregunta de investigación.

Sin embargo, conforme a la normativa del país, y basado en el Acuerdo Ministerial N° 00143-2021, se podrá sugerir nuevos esquemas de tratamiento en base a las actualizaciones de OMS/OPS, de acuerdo disponibilidad, accesibilidad y posterior resolución del Comité técnico de TB del país, y demás normativa vigente.

Consideración panel de expertos

Para cada pregunta clínica/recomendación se desarrolló los marcos GRADE EtD, en los que constan los juicios de los expertos clínicos que participaron en la construcción de esta guía.

11.3.3. Tratamiento para la TB - MDR con resistencia adicional a fluoroquinolonas.

Pregunta PICO 10: En las personas con tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) o en las personas que son intolerantes al tratamiento o presentan TB MDR que no responde, ¿Un esquema de tratamiento de seis a nueve meses de duración compuesto de bedaquilina, pretomanid y linezolid mejora, de manera segura, los resultados en comparación con otros esquemas que se ajustan a las directrices de la OMS? (ver anexo 26 tabla SoF) (ver anexo 27 tabla EtD)

- **Recomendación 11:** En personas con TB-pre XDR, o TB- MDR que no responde al tratamiento, se sugiere utilizar un régimen de tratamiento que dura de 6 a 9 meses, compuesto por bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL). **Recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja.**

Nota: El esquema de tratamiento estará sujeto al análisis del Comité Técnico de TB del país, así como la propuesta de un esquema individualizado según amerite, así también para casos de TB XDR.

Resumen de Hallazgos

La guía de OMS reporta que, esta es una nueva recomendación para una población de pacientes específica, que complementa otras recomendaciones de la OMS sobre el uso de ciclos de tratamiento más largos para pacientes con TB-RR/MDR con resistencia adicional a las fluoroquinolonas quienes generalmente reciben ciclos de tratamiento más prolongados que incluyen medicamentos de los grupos A, B y C, según su perfil de sensibilidad al fármaco y otros parámetros (3).

Por lo tanto, es importante considerar que esta recomendación de BPaL requiere tomar en cuenta varias condiciones, como la selección adecuada de pacientes, disponibilidad de pruebas de sensibilidad a medicamentos y dosificación de linezolid (3).

El estudio Nix-TB, llevado a cabo por TB Alliance, estudio de cohorte observacional de fase III, tenía como objetivo evaluar la seguridad, eficacia, tolerabilidad y propiedades farmacocinéticas de un régimen de tratamiento de 6 meses con BPaL que podría extenderse a 9 meses para pacientes que se saltaron dosis o que permanecieron positivos en cultivos, o que volvieron a ser positivos entre los meses 4 y 6 de tratamiento. El estudio se llevó a cabo en tres sitios en Sudáfrica desde 2014 hasta 2019, con el primer paciente inscrito en abril de 2015. Los participantes elegibles tenían 14 años o más, pesaban al menos 35 kg, tenían un resultado documentado de VIH y tenían tuberculosis resistente a múltiples medicamentos confirmada bacteriológicamente con

cultivo de esputo positivo XDR-TB o tuberculosis resistente a múltiples medicamentos/RR-TB confirmada bacteriológicamente, pero eran intolerantes o no respondían al tratamiento previo para la tuberculosis resistente a múltiples medicamentos/RR-TB.

El estudio Nix-TB utilizó un régimen de tratamiento que consistió en la administración de pretomanida a 200 mg una vez al día, bedaquilina a 400 mg una vez al día durante las primeras 2 semanas de tratamiento (días 1-14), y luego 200 mg tres veces a la semana después, Linezolid también se inició a 1200 mg al día. Se realizó un monitoreo cercano de los eventos microbiológicos, clínicos y adversos durante el estudio. Estos datos se compararon con un subconjunto de datos, que incluyó 13,273 registros de pacientes individuales de 55 estudios o centros en 38 países diferentes. Para el análisis primario, el grupo de comparación incluyó pacientes que recibieron regímenes de tratamiento más prolongados (con una duración media de tratamiento de 21,0-25,5 meses) y tanto bedaquilina como linezolid como parte del régimen.

El grupo de comparación consistió en datos de 456 pacientes en Bielorrusia, India, Francia, la Federación Rusa y Sudáfrica. Para equiparar los grupos de intervención y comparación, se realizó un emparejamiento exacto para la resistencia a XDR, MDR y fluoroquinolonas, así como para el estado de VIH. También se utilizó el emparejamiento de puntuación de propensión para variables como la edad, el sexo, el resultado de cultivo inicial, la extensión de la enfermedad (determinada por el resultado inicial de baciloscopia o por las radiografías de tórax que mostraban cavitación o enfermedad bilateral si el resultado de baciloscopia estaba ausente) y el nivel de ingresos del país (utilizando el método del Atlas del Banco Mundial). Los resultados del tratamiento analizados incluyeron los resultados definidos por el investigador para el grupo de intervención (es decir, para el estudio Nix-TB) y los resultados basados en gran medida en las definiciones de la OMS para el grupo de comparación. Para garantizar igualdad de oportunidades en los resultados del tratamiento, el estudio evaluó los resultados del grupo de intervención después de completar el tratamiento y los resultados del grupo comparador al final del tratamiento. El grupo comparador incluyó subgrupos de pacientes en regímenes de tratamiento más largos que incluían bedaquilina, linezolid o ninguno de los dos.

Se presentaron pruebas adicionales que incluyeron datos farmacocinéticos modelados basados en el desarrollo de un modelo farmacocinético toxicodinámico destinado a cuantificar la relación entre las características farmacocinéticas de la linezolid y la toxicidad como parte de un régimen BPaL de 6 meses. Los datos modelados presentaron información de 88 pacientes que recibieron linezolid como parte del estudio Nix-TB, incluidos siete pacientes que habían fallecido. Sin embargo, los análisis excluyeron a 21 individuos del estudio Nix-TB. Dieciséis de ellos tenían historias de dosificación incompletas porque aún estaban recibiendo tratamiento en curso en el momento del análisis y cinco tenían una historia de dosificación no verificable.

Subpoblaciones

TB/VIH: Es crucial considerar las interacciones entre medicamentos al administrar medicamentos combinados para la tuberculosis y el VIH, en particular las interacciones documentadas entre bedaquilina y efavirenz. El efavirenz reduce significativamente la exposición al pretomanid, por lo que, si se va a usar pretomanid o el régimen BPaL, se deben considerar agentes antirretrovirales alternativos. Los regímenes que incluyen zidovudina deben usarse con precaución, ya que tanto la zidovudina como la linezolid pueden causar toxicidad del nervio periférico y tienen conocida toxicidad cruzada de mielo supresión (3).

Embarazo y lactancia: El uso de bedaquilina durante el embarazo ha sido asociado con un menor peso medio al nacer en los bebés, pero esto no fue clínicamente significativo a lo largo del tiempo. Las mujeres que toman BPAL no deben amamantar (30).

TB extrapulmonar: Se debe tratar como tuberculosis pulmonar hasta que exista mayor evidencia (3).

Pacientes con opciones limitadas de tratamiento: Los pacientes pueden tener perfiles extensos de resistencia a los medicamentos que pueden hacer que sea desafiante, e incluso poco probable, crear un plan de tratamiento basado en las recomendaciones actuales de la OMS. En tales casos, la vida del paciente puede estar en riesgo. Por lo tanto, en situaciones en las que no es posible diseñar un régimen efectivo basado en las recomendaciones existentes, se podría considerar el régimen BPAL como último recurso, siempre y cuando se alinee con los estándares éticos prevalecientes. Si se elige el uso de BPAL, este debe ir acompañado de un consentimiento informado del paciente, asesoramiento sobre posibles beneficios y riesgos, y monitoreo y manejo activo de cualquier evento adverso. También se debe informar a los pacientes que se han observado toxicidades reproductivas en estudios con animales, y que los efectos potenciales sobre la fertilidad masculina humana aún no han sido evaluados adecuadamente en este momento (3).

Evidencia local

Se realizó la búsqueda de evidencia local, no obstante, no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales que respondan a esta pregunta de investigación.

Conforme a la normativa del país, y basado en el Acuerdo Ministerial N° 00143-2021, se podrá sugerir nuevos esquemas de tratamiento en base a las actualizaciones de OMS/OPS, de acuerdo disponibilidad, accesibilidad y posterior resolución del Comité técnico de TB del país, y demás normativa vigente.

Consideración panel de expertos

Para cada pregunta clínica/recomendación se desarrolló los marcos GRADE EtD, en los que constan los juicios de los expertos clínicos que participaron en la construcción de esta guía.

11.3.4. Monitoreo de la respuesta al tratamiento en pacientes con TB RR/MDR

Pregunta PICO 11: En las personas con TB RR/MDR que siguen esquemas de tratamiento alargados o acortados configurados según las directrices de la OMS, ¿es más probable que el seguimiento mediante cultivos mensuales, además de la baciloscopia, detecte la falta de respuesta al tratamiento? (ver anexo 28 tabla SoF) (ver anexo 29 tabla EtD)

- **Recomendación 12:** En personas con tuberculosis resistente a múltiples medicamentos o, a rifampicina TB-MDR/RR, se recomienda realizar cultivo de

esputo además de una baciloscopia mensual para monitorear la respuesta al tratamiento. **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia moderada.**

Resumen de Hallazgos

Investigaciones previas han sugerido que el cultivo mensual es el mejor método para detectar rápidamente la no respuesta y fue recomendado por la OMS en 2011 (3). Para evaluar la respuesta al tratamiento de la TB, se utiliza comúnmente la conversión bacteriológica sostenida de positiva a negativa. El cultivo es una prueba más sensible que la microscopía directa para la confirmación bacteriológica de la TB y permite la prueba fenotípica para la sensibilidad a drogas, lo que es crucial en el diagnóstico de la TB. Sin embargo, el cultivo requiere una organización logística significativa y un laboratorio bien equipado para garantizar el crecimiento bacteriano adecuado y minimizar la contaminación cruzada. Además, los resultados del cultivo se retrasan varias semanas o meses, a diferencia de los resultados relativamente inmediatos de la microscopía directa. Si bien las técnicas moleculares pueden proporcionar un diagnóstico rápido, no pueden reemplazar al cultivo o la baciloscopia para monitorear el estado bacteriológico durante el tratamiento (31,32).

Se analizó un subconjunto de datos informado a la OMS por Sudáfrica para la actualización de 2018 para investigar el valor del cultivo y la baciloscopia, así como la frecuencia óptima de monitoreo. Los datos observacionales de Sudáfrica incluyeron un total de 26.522 pacientes, con 3762 pacientes con TB-MDR / RR que cumplían con los criterios para el análisis. Estos pacientes fueron tratados con regímenes de TB-MDR más largos entre 2010 y 2015 y tuvieron datos de baciloscopias y cultivos mensuales durante todo el tratamiento. El análisis se centró en determinar si el cultivo mensual era necesario para detectar el fracaso del tratamiento en pacientes con TB-MDR / RR en tratamiento, y si se podían determinar las probabilidades de fracaso del tratamiento en pacientes que no se convirtieron a los 6 meses o más tarde. El estudio no pudo abordar la adquisición de resistencia a medicamentos adicionales ni el efecto de la frecuencia de cultivo / baciloscopia en pacientes con el régimen más corto de TB-MDR. La evidencia se evaluó utilizando criterios predefinidos y se calificó como de certeza moderada en términos de precisión de la prueba.

Se revisó un análisis comparativo adicional entre dos los métodos de pruebas para la tuberculosis: la baciloscopias y los cultivos mensuales. El propósito del análisis fue determinar la frecuencia mínima de pruebas necesaria para predecir con precisión el fracaso o recaída del tratamiento sin retrasar innecesariamente la revisión del tratamiento. Los resultados mostraron que el cultivo mensual tenía una sensibilidad más alta (0,93) que la baciloscopia mensual (0,51) pero una especificidad ligeramente menor (0,97 versus 0,99). De manera similar, el cultivo mensual tuvo un mejor rendimiento que las pruebas cada dos meses, con una sensibilidad del 0,93 en comparación con el 0,73. El cultivo aumentó el número de pacientes detectados con un resultado bacteriológico verdaderamente positivo en 13 por cada 1000 pacientes y redujo los resultados falsos negativos en 13 por cada 1000 pacientes en comparación con la baciloscopia sola. Sin embargo, el cultivo mensual también dio lugar a 17 resultados verdaderamente negativos menos y 17 resultados falsos positivos más por cada 1000 pacientes para el fracaso del tratamiento, lo que podría prolongar el tratamiento innecesariamente.

Aunque el cultivo mensual agrega cierta incomodidad a los pacientes y programas, el impacto es relativamente pequeño dado que tomar esputo y otras muestras biológicas suele ser una práctica rutinaria y no invasiva. Además, los resultados falsos positivos es

poco probable que dañen a los pacientes porque las decisiones de tratamiento generalmente se basan en al menos dos resultados positivos consecutivos. Las probabilidades de fracaso del tratamiento aumentaron constantemente con cada mes adicional sin conversión bacteriológica, desde 3,6 al final del primer mes hasta 45 en el octavo mes cuando se utiliza el cultivo. No obstante, no hay un punto de corte claro para cambiar el tratamiento, ya que depende de la decisión clínica minimizar el riesgo de fracaso y limitar el riesgo de prolongar un régimen fallido.

Evidencia local

Se realizó la búsqueda de evidencia local, no obstante, no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales que respondan a esta pregunta de investigación.

Conforme a la normativa del país, y basado en el Acuerdo Ministerial N° 00143-2021, se podrá sugerir nuevos esquemas de tratamiento en base a las actualizaciones de OMS/OPS, de acuerdo disponibilidad, accesibilidad y posterior resolución del Comité técnico de TB del país, y demás normativa vigente.

Consideración panel de expertos

Para cada pregunta clínica/recomendación se desarrolló los marcos GRADE EtD, en los que constan los juicios de los expertos clínicos que participaron en la construcción de esta guía.

11.3.5. Terapia antirretroviral en personas con TB-DR

Pregunta PICO 12: En los pacientes con VIH y TB-DR, y que reciben tratamiento antirretroviral, ¿Es más o menos probable que el uso de medicamentos con efectos adversos superpuestos y posiblemente aditivos en comparación con no administrarlo, dé lugar a la curación u otros resultados? (ver anexo 30 tabla SoF) (ver anexo 31 tabla EtD)

- **Recomendación 13:** En personas con VIH y TB-DR, que requieren medicamentos antituberculosis de segunda línea, se recomienda administrar la terapia antirretroviral lo antes posible (posterior a las dos semanas de iniciado el tratamiento antituberculosis). **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia: muy baja.**

Resumen de Hallazgos

Se revisaron diez estudios para evaluar los resultados del tratamiento en pacientes que recibieron tanto TARV como medicamentos antituberculosis de segunda línea. Ninguno de los datos provino de ensayos controlados aleatorios (RCT). De los 217 pacientes con TB resistente a los medicamentos cuyos datos de pacientes individuales estuvieron disponibles, 127 recibieron TARV. La calidad de la evidencia de los estudios observacionales individuales varió de baja a muy baja. Cuando se combinaron los datos individuales de pacientes de los estudios de cohorte longitudinales, se demostró que los pacientes que recibieron TARV junto con su tratamiento antituberculosis tuvieron un menor riesgo de muerte y una mayor probabilidad de cura y resolución de los signos y síntomas de la TB, en comparación con aquellos que no recibieron TARV. Existe una

evidencia de muy baja calidad para otros resultados que son importantes para la toma de decisiones, como efectos adversos graves de los medicamentos de segunda línea para la TB resistente a los medicamentos, ocurrencia de conversión de esputo o cultivo, interacciones de la TARV con los medicamentos antituberculosis y abandono del tratamiento. Los datos disponibles no permitieron la evaluación de varios otros resultados de interés, incluyendo evitar la adquisición de resistencia a medicamentos adicionales, prevenir la transmisión de la TB, mantener una cura sin recaídas, establecer la duración óptima del tratamiento de la TB-MDR, evitar tratamientos innecesarios de TB-MDR, reducir costos y mejorar el acceso de la población a una atención adecuada (33–41).

La recomendación de utilizar ART está fuertemente respaldada por evidencia que indica sus beneficios significativos en pacientes con TB activa, particularmente aquellos que están altamente inmunocomprometidos (recuento de células CD4 <50 células/mm³). La ausencia de datos específicos para pacientes con TB-DR que reciben medicación antituberculosis de segunda línea significa que la decisión sobre cuándo iniciar ART debería seguir el mismo enfoque utilizado para pacientes con TB sensible a medicamentos y VIH positivos. Por lo tanto, ART debería iniciarse posterior a las dos semanas de iniciado el tratamiento antituberculosis.

Evidencia local

Se realizó la búsqueda de evidencia local, no obstante, no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales que respondan a esta pregunta de investigación.

Consideración panel de expertos

Para cada pregunta clínica/recomendación se desarrolló los marcos GRADE EtD, en los que constan los juicios de los expertos clínicos que participaron en la construcción de esta guía.

11.3.6. Cirugía en el tratamiento de la TB- MDR.

Pregunta PICO 13: En personas que reciben tratamiento para la TB-MDR, ¿Es probable que la intervención quirúrgica programada de lugar a la curación y otros resultados? (ver anexo 32 tabla SoF) (ver anexo 33 tabla EtD)

- **Recomendación 14:** Se sugiere no realizar cirugía torácica para el tratamiento de la TB-MDR de forma sistemática. **Recomendación condicional, certeza de la evidencia: muy baja.**
- **Punto de buena práctica:** En casos específicos la cirugía podría realizarse de acuerdo a la disponibilidad de buenas instalaciones quirúrgicas, cirujanos capacitados y experimentados, y una selección cuidadosa de los casos.

Resumen de Hallazgos

La cirugía ha sido utilizada para tratar pacientes con tuberculosis desde antes del desarrollo de la quimioterapia, y en muchos países sigue siendo una opción viable. Con los desafíos planteados por los tratamientos inadecuados para la TB-MDR/XDR y el riesgo de complicaciones graves, la cirugía pulmonar está siendo reconsiderada como una forma de reducir la cantidad de tejido pulmonar dañado, disminuir los niveles

bacterianos y mejorar los resultados. Se llevaron a cabo dos estudios para evaluar la efectividad de la cirugía electiva como complemento a la terapia médica combinada para la TB-MDR. El primer estudio, examinó los resultados de 26 estudios de cohorte, y el segundo estudio fue una revisión sistemática y metaanálisis.

Los datos recopilados de estos estudios analizaron las tasas de éxito del tratamiento para pacientes que se sometieron a resección pulmonar parcial y neumonectomía. La evidencia fue calificada como de muy baja a baja certeza en función de criterios predefinidos. Si bien un metaanálisis a nivel de estudio encontró que la cirugía mejoró la cura y los resultados exitosos del tratamiento, el pronóstico fue mejor para los pacientes que tuvieron una resección pulmonar parcial después de la conversión de cultivo, pero este efecto no se observó en pacientes que se sometieron a neumonectomía. Sin embargo, es probable que exista un sesgo en los datos, ya que solo los pacientes considerados aptos para la cirugía habrían sido sometidos al procedimiento, y ningún paciente con coinfección por VIH se sometió a cirugía de resección pulmonar en el estudio IPD (3).

De acuerdo a la evidencia, las ventajas anticipadas de la cirugía dependen en gran medida de los grupos de población específicos que se eligen (3). Sin embargo, el análisis no proporcionó una diferenciación del paciente ideal para el procedimiento o del tipo óptimo de intervención. Se proyecta que el efecto sería moderado para el paciente típico considerado adecuado para la cirugía (3).

Es importante destacar que los pacientes con tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB) que se sometieron a cirugía tuvieron probabilidades significativamente menores de éxito en comparación con otros pacientes (aOR 0,4, 95% CL: 0,2-0,9). Es probable que exista un sesgo en estos resultados, ya que los pacientes que optaron por la cirugía podrían haber tenido otros factores que predisponen a resultados desfavorables, que no se tuvieron en cuenta en el análisis (3).

En general, la cirugía puede ser un complemento útil para la terapia médica para la TB-MDR, pero se necesita más investigación para evaluar completamente su efectividad, especialmente entre pacientes infectados con VIH. Las tasas de mortalidad no diferían significativamente entre aquellos que recibieron cirugía y aquellos que recibieron solo tratamiento médico. Los resultados pueden estar sesgados, ya que el riesgo de muerte podría haber sido significativamente mayor en pacientes a quienes se recomendó la cirugía si no hubieran sido sometidos al procedimiento (3).

Evidencia local

Se realizó la búsqueda de evidencia local, no obstante, no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales que respondan a esta pregunta de investigación.

Consideración panel de expertos

Para cada pregunta clínica/recomendación se desarrolló los marcos GRADE EtD, en los que constan los juicios de los expertos clínicos que participaron en la construcción de esta guía.

11.3.7. Medidas para el cuidado y apoyo a personas con TB RR/MDR.

Pregunta PICO 14: En las personas con TB, ¿hay alguna intervención para promover la adhesión al tratamiento contra la TB que tenga mayor o menor probabilidad de éxito? (ver anexo 34 tabla SoF) (ver anexo 35 tabla EtD)

- **Recomendación 15:** Se recomienda administrar tratamiento bajo la modalidad directamente observado en la medida de lo posible al menos 5 días en pacientes ambulatorios y hospitalizados, como alternativa en casos especiales se sugiere la aplicación del tratamiento observado por video (VOT). **Recomendación fuerte, certeza de la evidencia: baja.**

Resumen de Hallazgos

El tratamiento de la tuberculosis (TB) tiene una duración mínima de seis meses y si no se completa adecuadamente, puede resultar en pacientes que no se recuperen y desarrollen resistencia a los medicamentos. La observación directa del tratamiento (DOT), una estrategia respaldada por la OMS mejora la adherencia al tratamiento y consiste en que los trabajadores sanitarios, observen y registren cada dosis que toman los pacientes.

Una revisión sistemática que incluyó 5662 participantes en seis ensayos realizados en Sudáfrica, Tailandia, Taiwán, Pakistán y Australia compararon la observación directa del tratamiento (DOT) con la terapia autoadministrada para el tratamiento de la tuberculosis. Los ensayos incluyeron la aplicación del DOT en el hogar por miembros de la familia, trabajadores sanitarios de la comunidad (que generalmente eran supervisados), personal sanitario en el hogar y en centros de salud. La curación de la TB fue baja con la terapia autoadministrada en todos los estudios (rango del 41% al 67%), y la observación directa no mejoró significativamente esto (RR 1,08; IC del 95%: 0,91 a 1,27; cinco ensayos, 1645 participantes, evidencia de calidad moderada). Sin embargo, en un análisis de subgrupos estratificado por la frecuencia de contacto entre los servicios de salud en el brazo de autotratamiento, el DOT diario puede mejorar la curación de la TB en comparación con el tratamiento autoadministrado, en el que los pacientes del grupo autoadministrado solo visitaron la clínica una vez al mes (RR 1,15; IC del 95%: 1,06 a 1,25; dos ensayos, 900 participantes); pero cuando el contacto en el control se hizo más frecuente, este efecto no fue evidente (cada dos semanas: RR 0,96, IC del 95%: 0,83 a 1,12; un ensayo, 497 participantes; cada semana: RR 0,90, IC del 95%: 0,68 a 1,21; dos ensayos, 248 participantes). La finalización del tratamiento mostró un patrón similar, con un rango del 59% al 78% en los grupos de autotratamiento, y la observación directa no mejoró esto significativamente (RR 1,07; IC del 95%: 0,96 a 1,19; seis ensayos, 1839 participantes, evidencia de calidad moderada).

La evidencia sugiere que el DOT por sí solo no garantiza la adherencia al tratamiento, este debe ir acompañado de otras medidas de apoyo que aseguren la culminación de los regímenes. Estas intervenciones deben seleccionarse en función de la evaluación de las necesidades individuales del paciente, los recursos de los proveedores y las condiciones de aplicación (42).

Para VOT solo hubo dos estudios de cohortes de países de altos ingresos y no hubo datos de países de ingresos bajos y medios (4). Estos estudios compararon el DOT en persona con VOT realizado en tiempo real. Las ventajas del uso de VOT son su potencial para observar la adherencia al tratamiento desde la distancia, e incluso cuando las

personas viajan y no pueden visitar o ser visitadas por un DOT proveedor. VOT también es más flexible para los horarios de las personas al ofrecer observación virtual en diferentes momentos del día (4).

Evidencia local

Se realizó la búsqueda de evidencia local, no obstante, no se identificaron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales que respondan a esta pregunta de investigación.

Consideración panel de expertos

Para cada pregunta clínica/recomendación se desarrolló los marcos GRADE EtD, en los que constan los juicios de los expertos clínicos que participaron en la construcción de esta guía.

12. Anexos

Anexo 1. Eventos adversos: Clasificación en grados, causalidad, definiciones

Grado	Efecto adverso	Definición
Grado 1	Leve	Molestia pequeña o temporaria que no limita la actividad diaria normal. No requiere intervención médica ni tratamiento correctivo.
Grado 2	Moderado	Limitación parcial de la actividad diaria normal. En algunos casos (pero no en todos) requiere intervención médica o tratamiento correctivo. No es necesario suspender el tratamiento.
Grado 3	Grave	Limitación de la actividad diaria normal. Requiere intervención médica y tratamiento correctivo, a menudo, con hospitalización. Es posible que el fármaco causante del evento adverso deba suspenderse temporariamente hasta que los síntomas se resuelvan.
Grado 4	Potencialmente mortal	Limitación grave de la actividad diaria normal. Requiere intervención médica y tratamiento correctivo, con hospitalización. Es posible que el fármaco causante del evento adverso deba suspenderse de forma permanente.
Grado 5	Muerte	

Fuente y Adaptado de: Paquete de investigación ShORRT (Short, all-Oral Regimens for Rifampicin-resistant Tuberculosis) [Esquemas de tratamiento cortos y totalmente orales para la tuberculosis resistente a la rifampicina]. WHO/TDR. 2020. (43)

Anexo 2. Recomendaciones de dosis por kg de peso para el tratamiento TB DR en adultos con drogas de segunda línea.

Medicamento	Dosis(mg/kg) /día	Máxima Dosis/día
Bedaquilina	400 mg	400 mg
Linezolid	10-12 mg/kg	600 mg
Clofazimina	2-5 mg/kg	100 mg/día
Levofloxacin	15-20 mg/kg/día	750 mg-1g/día
Moxifloxacin	400 mg	400 mg
Pretomanid	15-20 mg/kg/día	200 mg
Delamanid	200 mg	200 mg
Cicloserina	10-15 mg/día	1000 mg

Fuente y Adaptado de: Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Organización Panamericana de la Salud; 2020. (3).

Anexo 3. Reanudación de la medicación antituberculosis después de una reacción cutánea.

Medicamento	Dosis diaria en miligramos*		
	Día 1	Día 2	Día 3
Isoniacida	50	100	150
Isoniacida/ Rifampicina	Día 4 200/75	Día 5 250/300	Día 6 300/600
Isoniacida/ Rifampicina/ Etambutol	Día 7 300/600/100	Día 8 300/600/400	Día 9 300/600/1200
Isoniacida/ Rifampicina/ Etambutol/ Pirazinamida	Día 10 300/600/1200/250	Día 11 300/600/1200/1000	Día 12 300/600/1200/1500

* La dosis total de cada medicamento debe ser calculada según el peso del afectado.

Fuente y Adaptado de: MSP. Manual de Normas y Procedimientos para el Manejo para el Control de la Tuberculosis en el Ecuador, 2010. (44).

Anexo 4. Reanudación de la medicación anti-TB después de una hepatitis medicamentosa

Medicamento	Dosis diaria en miligramos*		
	Día 1	Día 2	Día 3
Etambutol/ Isoniacida	1200/50	1200/50	1200/50
Etambutol/ Isoniacida	Día 4 1200/100	Día 5 1200/100	Día 6 1200/100
Etambutol/ Isoniacida	Día 7 1200/150	Día 8 1200/150	Día 9 1200/150
Etambutol/ Isoniacida	Día 10 1200/300	Día 11 1200/300	Día 12 1200/300
Etambutol/ Isoniacida/ Rifampicina	Día 13 1200/300/ 300	Día 14 1200/300/300	Día 15 1200/300/300
Etambutol/ Isoniacida/ Rifampicina	Día 16 1200/300/ 600	Día 17 1200/300/600	Día 18 1200/300/600**

* La dosis total de cada medicamento debe ser calculada según el peso del afectado.

Fuente y Adaptado de: MSP. Manual de Normas y Procedimientos para el Manejo para el Control de la Tuberculosis en el Ecuador, 2010 (44) & Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3ra Edición. Providencia, Santiago de Chile: Mediterráneo; 2012 (45).

Anexo 5. Recomendaciones para el tratamiento de TB sensible infantil con drogas de primera línea hasta 25 kg de peso

Fármaco	Régimen	Toxicidad
Isoniacida H	10 mg/kg (7-15 mg/kg) (300 mg/día)	TGOT/GPT, 1% hepatitis, Polineuropatía periférica. Convulsiones
Rifampicina R	15 mg/kg (10-20 mg/ kg) (600 mg/día)	Intolerancia gastrointestinal, artralgias, Síndrome gripal, 1% hepatitis. Nefritis intersticial, color anaranjado de secreciones
Pirazinamida Z	35 mg/kg (30-40 mg/ kg (2g)	Hiperuricemia, hepatitis, intolerancia gastrointestinal, artralgias, fotosensibilidad
Etambutol E	20 mg/kg (15-25 mg/kg) (2g) *	Neuritis óptica, alteración percepción de colores

*La concentración sérica máxima del etambutol es menor en niños que en adultos que han recibido la misma dosis mg/kg, por lo tanto, la dosis a ser administrada en niños es mayor que en adultos.

Fuente y Adaptado de: Echevarría, A. M., & Baquero-Artigao, F. 2016. (46).

Anexo 6. Esquemas de tratamiento para casos de TB sensible

Esquema de tratamiento	N° de dosis	Duración	Tipo de Caso TB sensible
2HRZE/4HR	150	6 meses	Nuevo, sin evidencia de presentar TB resistente.
2HRZE/4-7	150-225	6-9 meses	TB ósea u osteoarticular
HRZE	225	9 meses	Pérdida en el seguimiento recuperado, recaídas, con sensibilidad confirmada a rifampicina.
HRZE	150	6 meses	Personas privadas de la libertad y expersonas privadas de la libertad.
2HRZE/10HR	300	12 meses	Caso nuevo del SNC, inclusive en los afectados con coinfección TB/VIH.
2HRZE/10HR	300	12 meses	Caso de Mal de Pott (Espondilitis Tuberculosa) excepto TB ósea u osteoarticular
HRZE	300	12 meses	Caso extrapulmonar del SNC antes tratado con sensibilidad confirmada a rifampicina.

Fuente y Adaptado de: Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis Guía de Práctica Clínica (GPC). Ministerio de Salud Pública del Ecuador. 2018. (47).

Anexo 7. Criterios del sistema de puntaje Stegen, Kaplan y Toledo

De existir aún sospecha clínica con resultado de baciloscopía negativo y Rx anormal se recomienda aplicar los siguientes criterios del sistema de puntaje Stegen, Kaplan y Toledo:

PARÁMETROS	CRITERIOS	PUNTOS
Bacteriológico	Aislamiento de <i>M. tuberculosis</i>	7
Anatomo-patológico	Granuloma específico	4
Inmunológico	Reacción tuberculosa = o > a 5	3
Radiológico	Patrón sugestivo de TB	3
Clínico	Sintomatología sugestiva de TB	2
Epidemiológico	Antecedente de contactos con TB	2

Fuente y Adaptado de: Dr. Rubén F. Arispe Vidal. Diagnóstico de tuberculosis infantil (I): sistema de puntaje y algoritmo de manejo de contacto. Revista científica Ciencia Médica. Bolivia. 2010 (48).

Una vez aplicados los criterios de diagnóstico según la puntuación del sistema de puntaje Stegen, Kaplan y Toledo, se debe definir el criterio según los siguientes rangos:

PUNTAJE	CRITERIO
0 a 2	No es TB
3 a 4	Sospechoso de TB debe efectuarse más investigación
5 a 6	Sugestivo de TB (se puede realizar prueba terapéutica)
7 o más puntos	Certeza de TB

Fuente y Adaptado de: Dr. Rubén F. Arispe Vidal. Diagnóstico de tuberculosis infantil (I): sistema de puntaje y algoritmo de manejo de contactos. Revista científica Ciencia Médica. Bolivia. 2010 (48).

Anexo 8. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 1.

¿Debe ser ofrecido el régimen de 3 meses (12 semanas) de rifapentina más isoniacida (3HP) como alternativa a la monoterapia para el tratamiento de la Infección por Tuberculosis en países de alta incidencia?

No. estudios	Diseño del estudio	Calidad				Número de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	3 meses rifapentina más isoniacida semanal	6 o 9 meses de isoniacida	Relativo	Efecto Absoluto	(GRADE)	
Tuberculosis activa											
2	Estudios aleatorizados	No serio	No serio	No serio	Serio	26/534 (4.9%)	28/520 (5.4%)	RR 0.733 (0.234;2.295)	14 menos por 1000 (de 41 menos a 70 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
Mortalidad: Todas las causas											
2	Estudios aleatorizados	No serio	No serio	No serio	Serio	23/535 (4.3%)	30/513 (5.8%)	RR 0.746 (0.438;1.270)	15 menos por 1000 (de 16 más a 33 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante
Efectos adversos (Grado III o IV)											
2	Estudios aleatorizados	Serio	No serio	No serio	No serio	39/535 (7.3%)	59/513 (11.5%)	RR 0.627 (0.426;0.921)	43 menos por 1000 (de 9 menos a 66 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
Hepatotoxicidad											
2	Estudios aleatorizados	No serio	No serio	No serio	No serio	8/535 (1.5%)	30/513 (5.8%)	RR 0.256 (0.118;0.553)	44 menos por 1000 (de 26 menos a 52 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico
TB resistente a fármacos											
2	Estudios aleatorizados	No serio	No serio	No serio	Muy serio	3/534 (0.6%)	1/520 (0.2%)	RR 2.001 (0.259;15.436)	2 más por 1000 (de 1 menos a 28 más)	⊕⊕○○ Baja	Importante
Tasa de finalización del tratamiento											
2	Estudios aleatorizados	No serio	No serio	No serio	No serio	497/534 (93.1%)	397/520 (76.3%)	RR 1.255 (1.014;1.553)	195 más por 1000 (de 11 más a 422 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico

Fuente y Adaptado de: WHO, 2020. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention. Tuberculosis preventive treatment (1).

Anexo 9. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 1.

¿Debe ser ofrecido el régimen de 3 meses (12 semanas) de rifapentina más isoniacida (3HP) como alternativa a la monoterapia para el tratamiento de la Infección por Tuberculosis en países de alta incidencia?

RESUMEN DE JUICIOS							
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningún estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importantes			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	No lo sé
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningun impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varia	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé

Elaboración propia: Panel de expertos y equipo de redacción – autores GPC tamizaje y diagnóstico de la TB.

Anexo 10. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 2.

¿Cuándo un país selecciona el esquema 2HRZE/4HR, ¿deben las personas tomar el tratamiento diariamente o de manera trisemanal durante la fase intensiva del mismo?

Evaluación de la certeza							No. pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
No. estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dosificación diaria durante el tratamiento	Dosificación trisemanal	Relativo IC 95%	Absoluto IC 95%		
Riesgo de fallo en enfermedad drogo sensible												
68	Estudios observacionales	No es serio	serio	No es serio	serio	Ninguna	62/5947 (1.0%)	5/1950 (0.3%)	RR 2.6 (0.3 a 21.2)	4 más por 1,000 (de 2 menos a 52 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Riesgo de recaída en enfermedad drogo sensible												
67	Estudios observacionales	No es serio	serio	No es serio	No es serio	Ninguna	164/5457 (3.0%)	89/1801 (4.9%)	RR 2.1 (1.1 a 4.0)	54 más por 1,000 (de 5 más a 148 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Riesgo de resistencia adquirida en enfermedad drogo sensible												
58	Estudios observacionales	No es serio	serio	No es serio	No es serio	Ninguna	11/4700 (0.2%)	16/1778 (0.9%)	RR 10.0 (2.1 a 46.7)	81 más por 1,000 (de 10 más a 411 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Riesgo de fallo en enfermedad drogo sensible o susceptibilidad desconocida												
81	Estudios observacionales	No es serio	serio	No es serio	No es serio	Ninguna	112/8223 (1.4%)	28/2310 (1.2%)	RR 3.7 (1.2 a 12.6)	33 más por 1,000 (de 2 más a 141 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Riesgo de recaída en enfermedad drogo sensible o susceptibilidad desconocida												
78	Estudios observacionales	No es serio	serio	No es serio	No es serio	Ninguna	254/7475 (3.4%)	128/2130 (6.0%)	RR 2.2 (1.2 a 4.0)	72 más por 1,000 (de 12 más a 180 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Riesgo de resistencia adquirida en enfermedad drogo sensible o susceptibilidad desconocida												
58	Estudios observacionales	No es serio	serio	No es serio	No es serio	Ninguna	11/4700 (0.2%)	16/1778 (0.9%)	RR 10.0 (2.1 a 46.7)	81 más por 1,000 (de 10 más a 411 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico

Fuente y Adaptado de: WHO, 2022. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-susceptible tuberculosis treatment (49).

Anexo 11. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 2.

¿Cuándo un país selecciona el esquema 2HRZE/4HR, ¿deben las personas tomar el tratamiento diariamente o de manera trisemanal durante la fase intensiva del mismo?

	RESUMEN DE JUICIOS						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
EFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningun estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importantes			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	No lo sé
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningun impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varia	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé

Elaboración propia: Panel de expertos y equipo de redacción – autores GPC tamizaje y diagnóstico de la TB.

Anexo 12. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 3.

¿En adultos con reciente diagnóstico de TB pulmonar, qué tan efectiva es la extensión del tratamiento en la prevención de fallo terapéutico o recaída?

Evaluación de la certeza							No. pacientes		Efecto	Certeza	Importancia
No. estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Fase intensiva sin extensión	Fase intensiva con 1 mes de extensión	Relativo IC 95%		
Recaída											
1	Estudio aleatorizado	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	1871	1870	RR 2.3 (1.5-3.6)	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante
Fracaso											
1	Estudio aleatorizado	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	1871	1870	RR 0.95 (0.7-1.2)	⊕⊕⊕○ Moderada	Importancia limitada

Fuente y Adaptado de: WHO, 2022. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-susceptible tuberculosis treatment (49).

Anexo 13. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 3.

¿En adultos con reciente diagnóstico de TB pulmonar, qué tan efectiva es la extensión del tratamiento en la prevención de fallo terapéutico o recaída?

RESUMEN DE JUICIOS							
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningun estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importantes			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	No lo sé
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningun impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varia	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé

Elaboración propia: Panel de expertos y equipo de redacción – autores GPC tamizaje y diagnóstico de la TB.

Anexo 14. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 4.

¿Cuál debe ser la duración del tratamiento antifímico en las personas que viven con VIH?

Evaluación de la certeza							No. pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
No. estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Régimen de 4 meses con rifapentina y moxifloxacina	Régimen estándar para TB sensible	Relativo IC 95%	Absoluto IC 95%		
Fallo												
47	Estudios observacionales	serio	serio	No es serio	No es serio	Sesgo en la publicación fuertemente sospechoso	29/658 (4.4%)	55/1620 (3.4%)	RR 0.8 (0.4 a 1.5)	7 menos por 1,000 (de 17 más a 20 menos)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Recaída												
27	Estudios observacionales	serio	serio	No es serio	No es serio	Sesgo en la publicación fuertemente sospechoso	29/425 (6.8%)	119/830 (14.3%)	RR 2.4 (1.2 a 5.0)	96 más por 1,000 (de 14 más a 273 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Muerte												
47	Estudios observacionales	serio	serio	No es serio	No es serio	Sesgo en la publicación fuertemente sospechoso	107/765 (14.0%)	209/1829 (11.4%)	RR 0.9 (0.5 a 1.6)	11 menos por 1,000 (de 57 menos a 69 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico

Fuente y Adaptado de: WHO, 2022. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-susceptible tuberculosis treatment (49).

Anexo 15. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 4.

¿Cuál debe ser la duración del tratamiento antifímico en las personas que viven con VIH?

RESUMEN DE JUICIOS							
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningun estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importantes			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	No lo sé
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningun impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varia	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé

Elaboración propia: Panel de expertos y equipo de redacción – autores GPC tamizaje y diagnóstico de la TB.

Anexo 16. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 5.

¿En las personas viviendo con VIH que están recibiendo (o han iniciado recientemente) tratamiento de la tuberculosis, cuándo debe iniciarse el tratamiento antirretroviral?

REALITY Trial

Evaluación de la certeza							No. pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
No. estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Profilaxis mejorada	Tratamiento estándar	Relativo IC 95%	Absoluto IC 95%		
Mortalidad a las 24 semanas (seguimiento: 24 semanas)												
1	Estudios aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	80/908 (8.8%)	108/899 (12%)	RR 0.73 (0.55 a 0.98)	32 menos por 1,000 (de 2 menos a 54 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico
Mortalidad a las 24 semanas (subgrupo de edad 5 - <13 años)												
1	Estudios aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio ^a	Ninguno	1/26 (3.8%)	0/14 (0.0%)	No estimable		⊕⊕⊕⊕ Baja	Crítico
Mortalidad a las 48 semanas (seguimiento: 48 semanas)												
1	Estudios aleatorizados		No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	98/908 (10.8%)	127/899 (14.1%)	HR 0.76 (0.58 a 0.99)	32 menos por 1,000 (de 1 menos a 57 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico
Hospitalización (seguimiento: 48 semanas)												
1	Estudios aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	154/908 (17.0%)	186/899 (20.7%)	HR 0.82 (0.68 a 0.99)	3 cuatro menos por 1,000 (de 2 menos a 61 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico
Caso nuevo de enfermedad por TB (seguimiento: 48 semanas)												
1	Estudios aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	64/908 (7.0%)	92/899 (10.2%)	HR 0.69 (0.51 a 0.94)	31 menos por 1,000 (de 6 menos a 49 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico
Caso nuevo de criptococosis (seguimiento: 48 semanas)												
1	Estudios aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	9/908 (1.0%)	23/899 (2.6%)	HR 0.39 (0.18 a 0.83)	16 menos por 1,000 (de 4 menos a 21 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico
Caso nuevo de infección bacteriana severa (seguimiento: 48 semanas)												
1	Estudios aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	42/908 (4.6%)	33/899 (3.7%)	HR 1.26 (0.81 a 1.97)	9 más por 1,000 (de 7 menos a 34 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico
Efectos secundarios severos (seguimiento: 48 semanas)												

1	Estudios aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	191/908 (21.0%)	219/899 (24.4%)	HR 0.86 (0. 73 a 1.02)	30 menos por 1,000 (de 4 más a 59 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Importante
Adherencia al TARV (seguimiento: 24 semanas)												
1	Estudios aleatorizados	Serio ^b	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	847/908 (93.3%)	833/899 (92.7%)	RR 1.01 (0. 98 a 1.03)	9 más por 1,000 (de 19 menos a 28 más)	⊕⊕⊕O Moderada	Importante
Adherencia al TARV (seguimiento: 48 semanas)												
1	Estudios aleatorizados	Serio ^b	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	847/908 (93.3%)	833/899 (92.7%)	RR 1.01 (0. 98 a 1.03)	9 más por 1,000 (de 19 menos a 28 más)	⊕⊕⊕O Moderada	Importante
Incremento promedio de células CD4 a las 24 semanas												
1	Estudios aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	+113 células/mm ³ (95% C.I. 112.7 – 113.2)	+112 células/mm ³ (95% C.I. 111.7 – 112.2)	P=0.85		⊕⊕⊕⊕ Alta	Importancia limitada

Fuente y Adaptado de: WHO, 2022. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-susceptible tuberculosis treatment (49).

CI: Intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo, HR: Cociente de riesgo. **a.** Imprecisión: Muestra pequeña. **b.** Reportado en el estudio, sin enmascaramiento de participantes o personal.

Anexo 17. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 5.

¿En las personas viviendo con VIH que están recibiendo (o han iniciado recientemente) tratamiento de la tuberculosis, cuándo debe iniciarse el tratamiento antirretroviral?

	RESUMEN DE JUICIOS						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningun estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importantes			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	No lo sé
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningun impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varia	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé

Elaboración propia: Panel de expertos y equipo de redacción – autores GPC tamizaje y diagnóstico de la TB.

Anexo 18. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 6.

¿El uso adyuvante de corticoesteroides en la meningitis tuberculosa, provee beneficios sobre la morbilidad?

Evaluación de la certeza							No. pacientes		Efecto		Certeza
No. estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia con corticoesteroides dexametasona o prednisolona	Terapia sin corticoesteroides	Relativo IC 95%	Absoluto IC 95%	
Mortalidad											
5	Estudios aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	serio	Ninguna	118/454 (26.0%)	147/423 (34.8%)	RR 0.72 (0.52 a 1.00)	97 menos por 1,000 (de 0 a 167 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado
Fallecido o incapacitado											
4	Estudios aleatorizados	serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	172/425 (40.5%)	192/393 (48.9%)	RR 0.80 (0.67 a 0.97)	98 menos por 1,000 (de 15 a 161 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado
Recaída											
2	Estudios aleatorizados	serio	No es serio	No es serio	serio	Ninguna	41/303 (13.5%)	48/301 (15.9%)	RR 0.84 (0.58 a 1.24)	26 menos por 1,000 (from 38 more to 67 fewer)	
Eventos adversos											
2	Estudios aleatorizados	serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	211/335 (63.0%)	231/301 (76.7%)	RR 0.85 (0.77 a 0.94)	115 menos por 1,000 (de 46 a 177 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado

Fuente y Adaptado de: WHO, 2022. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-susceptible tuberculosis treatment (49).

Anexo 19. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 6.

¿El uso adyuvante de corticoesteroides en la meningitis tuberculosa, provee beneficios sobre la morbimortalidad?

RESUMEN DE JUICIOS							
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningun estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importantes			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	No lo sé
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningun impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varia	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé

Elaboración propia: Panel de expertos y equipo de redacción – autores GPC tamizaje y diagnóstico de la TB.

Anexo 20. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 7.

¿El uso adyuvante de corticoesteroides en la pericarditis tuberculosa, provee beneficios sobre la morbilidad y mortalidad?

Evaluación de la certeza							No. pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
No. estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento para TB más corticoesteroides	Tratamiento para TB sin corticoesteroides	Relativo IC 95%	Absoluto IC 95%		
Muerte												
5	Estudios aleatorizados	No es serio	serio	serio	serio	Ninguna	142/897 (15.8%)	142/882 (16.1%)	RR 0.54 (0.23 a 1.26)	74 menos por 1,000 (de 42 más a 124 menos)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	Crítico
Adherencia al tratamiento												
2	Estudios aleatorizados	serio	Muy serio	serio	No es serio	Ninguna	744/888 (83.8%)	785/907 (86.5%)	RR 0.91 (0.75 a 1.12)	78 menos por 1,000 (de 104 más a 216 menos)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	Importante
Pericarditis constrictiva												
3	Estudios aleatorizados	No es serio	No es serio	No es serio	Muy serio	Ninguna	36/768 (4.7%)	56/747 (7.5%)	RR 0.72 (0.32 a 1.58)	21 menos por 1,000 (de 43 más a 51 menos)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Importante

Fuente y Adaptado de: WHO, 2022. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-susceptible tuberculosis treatment (49).

Anexo 21. Tablas de resumen de juicios (EtD) para pregunta PICO 7.

¿El uso adyuvante de corticoesteroides en la pericarditis tuberculosa, provee beneficios sobre la morbilidad?

RESUMEN DE JUICIOS							
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningun estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importantes			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	No lo sé
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningun impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varia	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé

Elaboración propia: Panel de expertos y equipo de redacción – autores GPC tamizaje y diagnóstico de la TB.

Anexo 22. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 8.

En personas con TB resistente a la isoniacida (aparte de la TB MDR), ¿Qué esquemas y duración de tratamiento, se asocia a una mayor probabilidad de éxito con menor riesgo de efectos adversos, en comparación con la administración de rifampicina pirazinamida-etambutol durante seis meses o más?

- 6 meses (H)RZE comparado con 6 meses o más de (H)RZE para adultos y niños con Tuberculosis resistente a isoniacida

Evaluación de la certeza							No. pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
No. estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	6 meses (H)RZE	6 meses o más de (H)RZE	Relativo IC 95%	Absoluto IC 95%		
Éxito terapéutico versus fallo/recaída para 6 meses (H)RZE comparado con más de 6 meses de (H)RZE												
15	Estudios observacionales	serio	No es serio	No es serio	Serio	Una fuerte asociación de los factores de confusión residuales plausibles reduciría el efecto demostrado	254/262 (96.9%)	999/1088 (91.8%)	OR ajustado 2.4 (1.0 a 5.5)	40 más por 1,000 (de 0 más a 80 más)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	Crítico
Análisis de subgrupo: Éxito terapéutico versus fallo/recaída para 6 meses RZE comparado con más de 6 meses de RZE												
15	Estudios observacionales	serio	No es serio	No es serio	Serio	Una fuerte asociación de los factores de confusión residuales plausibles reduciría el efecto demostrado	136/142 (95.8%)	701/785 (89.3%)	OR ajustado 2.5 (0.9 a 7.5)	50 más por 1,000 (de 10 menos a 100 menos)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Crítico
Resistencia adquirida a rifampicina para 6 meses (H)RZE comparado con más de 6 meses de (H)RZE												
10	Estudios observacionales	serio	No es serio	No es serio	Serio	Una fuerte asociación de los factores de confusión residuales plausibles reduciría el efecto demostrado	8/219 (3.7%)	41/1054 (3.9%)	OR ajustado 0.4 (0.2 a 1.1)	20 menos por 1,000 (de 60 menos a 20 más)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	Crítico

Fuente y Adaptado de: WHO, 2020. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment (2).

- 6 meses o más de (H)RZE más fluoroquinolona comparado con 6 meses (H)RZE o más para adultos y niños con Tuberculosis resistente a isoniacida

Evaluación de la certeza							No. pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
No. estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	6 meses o más de (H)RZE más fluoroquinolona	6 meses o más de (H)RZE	Relativo IC 95%	Absoluto IC 95%		
Éxito terapéutico versus fallo/recaída para 6 meses o más de (H)RZE más fluoroquinolona, comparado con 6 meses o más de (H)RZE												
15	Estudios observacionales	serio	No es serio	No es serio	serio	Una fuerte asociación de los factores de confusión residuales plausibles reduciría el efecto demostrado	245/251 (97.6%)	1253/1350 (92.8%)	OR ajustado 2.8 (1.1 a 7.3)	50 más por 1,000 (de 0 más a 90 más)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Crítico
Muerte versus éxito/fallo terapéutico/recaída en (H)RZE-FQ vs (H)RZE												
15	Estudios observacionales	serio	No es serio	No es serio	No es serio	Los factores de confusión residuales plausibles reducirían el efecto demostrado	25/524 (4.8%)	97/2174 (4.5%)	OR ajustado 0.7 (0.4 a 1.1)	20 menos por 1,000 (de 50 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Crítico
Muerte versus éxito/fallo terapéutico/recaída en RZE-FQ vs RZE (análisis de subgrupo en pacientes sin uso de isoniacida)												
14	Estudios observacionales	serio	No es serio	No es serio	Muy serio	Los factores de confusión residuales plausibles reducirían el efecto demostrado	8/219 (3.7%)	41/1054 (3.9%)	OR ajustado 0.4 (0.2 a 1.1)	20 menos por 1,000 (de 60 menos a 20 más)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	Crítico
Resistencia adquirida a rifampicina en 6 meses o más de (H)RZE más fluoroquinolona comparado con 6 meses o más de (H)RZE												
10	Estudios observacionales	serio	serio	No es serio	serio	Una fuerte asociación de los factores de confusión residuales plausibles reduciría el efecto demostrado	1/221 (0.5%)	44/1160 (3.8%)	OR ajustado 0.1 (0.0 a 1.2)	30 menos por 1,000 (de 60 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	Crítico
Éxito terapéutico versus fallo/recaída en 6 meses o más de RZE más fluoroquinolona comparado con 6 meses o más de RZE: análisis de subgrupo en pacientes sin isoniacida												
14	Estudios observacionales	serio	No es serio	No es serio	serio	Una fuerte asociación de los factores de confusión residuales plausibles reduciría el efecto demostrado	131/135 (97.0%)	837/927 (90.3%)	OR ajustado 5.4 (1.8 a 16.6)	130 más por 1,000 (de 40 menos a 230 más)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Crítico
Éxito terapéutico versus fallo/recaída en 6 meses o más de (H)RZE más fluoroquinolona comparado con 6 meses o más de (H)RZE: análisis de subgrupo en pacientes usando moxifloxacin/levofloxacin/gatifloxacin como fluoroquinolonas												
15	Estudios observacionales	serio	No es serio	No es serio	Muy serio	Los factores de confusión residuales plausibles reducirían el efecto demostrado	161/165 (97.6%)	1253/1350 (92.8%)	OR ajustado 2.9 (0.9 a 9.3)	60 más por 1,000 (de 20 menos a 140 más)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	Crítico

Fuente y Adaptado de: WHO, 2020. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment (2).

Anexo 23. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 8.

En personas con TB resistente a la isoniacida (aparte de la TB MDR), ¿Qué esquemas y duración de tratamiento, se asocia a una mayor probabilidad de éxito con menor riesgo de efectos adversos, en comparación con la administración de rifampicina pirazinamida-etambutol durante seis meses o más?

RESUMEN DE JUICIOS							
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningun estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importantes			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	No lo sé
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningun impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varia	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé

Elaboración propia: Panel de expertos y equipo de redacción – autores GPC tamizaje y diagnóstico de la TB

Anexo 24. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 9.

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

Evaluación de la certeza							No. pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
No. estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Régimen acortado oral de 9 - 12 meses con Bedaquilina	Régimen acortado recomendado por OMS con inyectables	Relativo IC 95%	Absoluto IC 95%		
Éxito de tratamiento vs Fallo/recaída (Seguimiento promedio: 18 meses)												
1	Estudios observacionales	Serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	631/653 (96.6%)	573/621 (92.3%)	OR 2.1 (1.1 to 4.0)	3 más por 100 (de 1 más a 6 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Éxito de tratamiento vs Muerte (Seguimiento promedio: 18 meses)												
1	Estudios observacionales	Serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	631/791 (79.8%)	573/792 (72.3%)	OR 1.20 (0.95 a 1.60)	2 más por 100 (de 1 menos a 5 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Éxito de tratamiento vs Muerte/fallo/recaída (Seguimiento promedio: 18 meses)												
1	Estudios observacionales	Serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	631/813 (77.6%)	573/840 (68.2%)	OR 1.7 (1.3 to 2.2)	10 más por 100 (de 5 más a 15 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Éxito de tratamiento vs Todos los desenlaces no favorables (Seguimiento promedio: 18 meses)												
1	Estudios observacionales	Serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	631/891 (70.8%)	573/987 (58.1%)	OR 1.9 (1.6 a 2.4)	14 más por 100 (de 9 más a 19 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Pérdida vs Todos los desenlaces (Seguimiento promedio: 18 meses)												
1	Estudios observacionales	Serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	88/891 (9.9%)	171/987 (17.3%)	OR 0.5 (0.4 a 0.7)	7 menos por 100 (de 11 menos a 4 menos)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Baciloscopia positiva: Éxito de tratamiento vs Fallo/recaída (Seguimiento promedio: 18 meses)												
1	Estudios observacionales	Serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	267/274 (97.4%)	197/221 (89.1%)	OR 4.4 (1.6 a 11.9)	8 más por 100 (de 3 más a 13 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Baciloscopia positiva: Éxito de tratamiento vs Muerte (Seguimiento promedio: 18 meses)												
1	Estudios observacionales	Serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	267/341 (78.3%)	197/269 (73.2%)	OR 1.3 (0.8 a 2.1)	5 más por 100 (de 3 menos a 12 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Baciloscopia positiva: Éxito de tratamiento vs Fallo/recaída/ muerte (Seguimiento promedio: 18 meses)												
1	Estudios observacionales	Serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	267/348 (76.7%)	197/293 (67.2%)	OR 1.7 (1.1 a 2.6)	10 más por 100 (de 2 más a 17 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico

Baciloscopia positiva: Éxito de tratamiento vs Todos los desenlaces desfavorables (Seguimiento promedio: 18 meses)												
1	Estudios observacionales	Serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	267/378 (70.6%)	197/345 (57.1%)	OR 2.3 (1.6 a 3.3)	16 más por 100 (de 9 más a 24 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Baciloscopia positiva: Pérdida vs Todos los desenlaces (Seguimiento promedio: 18 meses)												
1	Estudios observacionales	Serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguna	33/378 (8.7%)	63/345 (18.3%)	OR 0.4 (0.2 a 0.6)	11 menos por 100 (de 16 menos a 5 menos)	⊕○○○ Muy baja	Crítico

Fuente y Adaptado de: WHO, 2020. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment (2).

Anexo 25. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 9.

En las personas con TB-RR/MDR, ¿Un esquema de tratamiento totalmente oral de nueve a doce meses de duración y que contiene bedaquilina mejora de forma segura los resultados en comparación con otros esquemas que se ajustan a las directrices de la OMS?

RESUMEN DE JUICIOS							
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningun estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importantes			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	No lo sé
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningun impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varia	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé

Elaboración propia: Panel de expertos y equipo de redacción – autores GPC tamizaje y diagnóstico de la TB.

Anexo 26. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 10.

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

Evaluación de la certeza							No. pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
No. estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Régimen de tratamiento de 6-9 meses compuesto por Bedaquilina, pretomanid y linezolid	Regímenes largos que contienen bedaquilina y linezolid en adición a otros antifímicos	Relativo IC 95%	Absoluto IC 95%		
Éxito de tratamiento versus Fallo terapéutico /recaída (seguimiento medio: 24 meses)												
1	Estudios observacionales	Muy serio	Serio	Serio	Muy serio	Ninguna	96/99 (97.0%)	375/409 (91.7%)	OR 3.3 (0.8 a 13.7)	6 más por 100 (de 2 menos a 14 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Éxito de tratamiento versus Fallecido (seguimiento medio: 24 meses)												
1	Estudios observacionales	Muy serio	Serio	Serio	Muy serio	Ninguna	96/103 (93.2%)	375/408 (91.9%)	OR 1.0 (0.1 a 8.2)	1 más por 100 (de 7 menos a 8 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Éxito de tratamiento versus Fallo terapéutico /Recaída/Fallecido (seguimiento medio: 24 meses)												
1	Estudios observacionales	Muy serio	Serio	Serio	Muy serio	Ninguna	96/106 (90.6%)	375/442 (84.8%)	OR 1.8 (0.7 a 4.4)	6 más por 100 (de 4 menos a 16 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Éxito de tratamiento versus todos los desenlaces desfavorables (seguimiento medio: 24 meses)												
1	Estudios observacionales	Muy serio	Serio	Serio	Muy serio	Ninguna	96/108 (88.9%)	375/456 (82.2%)	OR 1.2 (0.5 a 3.2)	2 más por 100 (de 7 menos a 12 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Efectos adversos												
1	Estudios observacionales	Muy serio	Serio	Serio	Muy serio	Ninguna	Régimen BPAL: 1 (0,9%) paciente falleció, 27 (25%) pacientes experimentaron otros acontecimientos adversos graves, incluidas hospitalizaciones y acontecimientos potencialmente mortales, y 53 (49%) pacientes experimentaron al menos un acontecimiento adverso de grado 3-4. Interrupción de medicamentos por acontecimientos adversos: relacionados con los tres medicamentos en 1 paciente, y relacionados con el linezolid (dosis inicial de 1200 mg/día) interrumpido en otros 35 (32%) pacientes. Sólo 20 (18%) pacientes completaron un ciclo completo de 1200 mg/día. En los estudios IPD (el 90% recibió 600 mg/día o menos), la tasa conjunta de interrupción permanente de LZD fue del 17,9%, y en el estudio EndTB (todos los pacientes recibieron 600 mg/día o menos), la tasa de interrupción de LZD fue del 13,1%. En EndTB: 9 personas de 1094 (0,8%) fallecieron por un EA posiblemente/probablemente relacionado con el fármaco, incluidas dos personas con muerte súbita cardíaca y prolongación del QT.			⊕○○○ Muy baja	Crítico	

Fuente y Adaptado de: WHO, 2020. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment (2).

EA: acontecimiento adverso; BPaL: bedaquilina, pretomanida y linezolid; IC: intervalo de confianza; DPI: datos de pacientes individuales; LZD: linezolid; TB multirresistente o resistente a rifampicina; OR: odds ratio.

a. Un estudio de cohortes comparado con un metanálisis IPD de 55 estudios.

b. Se trató de un estudio de cohortes pequeño y no cegado con un solo brazo, con una selección sustancial en la cohorte; no se dispuso de datos de seguimiento hasta los 24 meses para todos los pacientes, por lo que los criterios de valoración del fracaso clínico pueden estar subestimados.

c. Hubo diferencias importantes entre los grupos de intervención y de comparación (en la selección, las características y la intensidad de la atención), todo lo cual podría haber afectado a la comparación.

d. Se trataba de un estudio de cohortes pequeño, bien dotado de recursos, con un solo brazo y no cegado, que se comparó con cohortes y datos programáticos recogidos de forma rutinaria en el IPD. Todas las comparaciones entre la intervención y el comparador fueron indirectas.

e. Se trataba de un estudio pequeño (108 pacientes en total en el análisis por intención de tratar modificado). Fue difícil realizar un emparejamiento adecuado en el análisis, por lo que algunos análisis secundarios se vieron aún más limitados por los números pequeños.

f. Los resultados y los costes se simularon utilizando un modelo que extrae estimaciones de parámetros de múltiples fuentes, incluidas las odds ratio ajustadas para el éxito frente a la muerte o el fracaso descritas anteriormente.

g. El efecto absoluto se calcula tras emparejar las poblaciones de intervención y de comparación y realizar una regresión binomial con un enlace de identidad.

h. Un estudio de cohortes (comparado con el metanálisis IPD de 30 estudios que contienen información sobre acontecimientos adversos y el estudio observacional EndTB).

i. Dentro de la IPD, los datos de acontecimientos adversos sólo se comunican de forma consistente para los individuos que suspendieron de forma permanente el fármaco de interés; además, determinados medicamentos pueden ser objeto de un seguimiento más estrecho para detectar toxicidades (por ejemplo, bedaquilina y linezolid).

j. Se trata de un estudio pequeño (109 pacientes en el análisis de seguridad) en comparación con 30 estudios diferentes en la IPD, que pueden variar en la intensidad y la exhaustividad de la notificación de acontecimientos adversos en el análisis de seguridad.

Anexo 27. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 10.

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

RESUMEN DE JUICIOS							
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningun estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importantes			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	No lo sé
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningun impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varia	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé

Elaboración propia: Panel de expertos y equipo de redacción – autores GPC tamizaje y diagnóstico de la TB.

Anexo 28. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 11.

En las personas con TB RR/MDR que siguen esquemas de tratamiento alargados o acortados configurados según las directrices de la OMS, ¿Es más probable que el seguimiento mediante cultivos mensuales, además de la baciloscopia, detecte la falta de respuesta al tratamiento?

Cultivo una vez al mes vs baciloscopia una vez al mes

Cultivo mensual		Baciloscopia mensual	
Sensibilidad	0.93 (95% CI: 0.87 a 0.97)	Sensibilidad	0.51 (95% CI: 0.41 a 0.60)
Especificidad	0.97 (95% CI: 0.96 a 0.97)	Especificidad	0.99 (95% CI: 0.98 a 0.99)

Prevalencia	3.03%
--------------------	-------

Desenlace	No. de estudios (No. de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que afectan la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes evaluados		Precisión del Test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Impresión	Sesgo de publicación	Cultivo mensual	Baciloscopia mensual	
Verdaderos Positivos (Pacientes con TB pulmonar activa)	1 estudio 3762 pacientes	Estudio de cohorte	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	28 (26 a 29)	15 (13 a 18)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> OO Baja
								13 VP más en cultivo mensual		
								2 (1 a 4)	15 (12 a 17)	
Falsos negativos (Pacientes erróneamente clasificados negativos para TB pulmonar activa)								13 FN menos en cultivo mensual		
Verdaderos negativos (Pacientes sin TB pulmonar activa)	1 estudio 3762 pacientes	Estudio de cohorte	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	940 (933 a 944)	957 (953 a 961)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> OO Baja
								17 VN menos en cultivo mensual		
								308 (169 a 488)	294 (161 a 465)	
Falsos positivos (Pacientes)										

erroneamente clasificados como positivos para TB pulmonar activa)									17 FP más en cultivo mensual
---	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------------

Fuente y Adaptado de: WHO, 2020. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment (2).

- La población en estudio tiene una prevalencia de HIV del 60.2%.
- Los datos fueron recogidos de un único registro de Sudáfrica.

Cultivo una vez al mes vs cultivo cada dos mes

Cultivo mensual		Cultivo cada dos mes	
Sensibilidad	0.93 (95% CI: 0.87 a 0.97)	Sensibilidad	0.73 (95% CI: 0.64 a 0.81)
Especificidad	0.97 (95% CI: 0.96 a 0.97)	Especificidad	0.99 (95% CI: 0.98 a 0.99)

Prevalencia	3.03%
--------------------	-------

Desenlace	No. de estudios (No. de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que afectan la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes evaluados		Precisión del Test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Impresión	Sesgo de publicación	Cultivo mensual	Cultivo cada dos meses	
Verdaderos Positivos (Pacientes con TB pulmonar activa)	1 estudio 3762 pacientes	Estudio de cohorte	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	28 (26 a 29)	22 (19 a 24)	⊕⊕⊕⊕ Baja
								6 VP más en cultivo mensual		
								2 (1 a 4)	8 (6 a 11)	
Falsos negativos (Pacientes erróneamente clasificados negativos para TB pulmonar activa)								6 FN menos en cultivo mensual		
Verdaderos negativos (Pacientes sin TB pulmonar activa)	1 estudio 3762 pacientes	Estudio de cohorte	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	940 (933 a 944)	954 (950 a 958)	⊕⊕⊕⊕ Baja
								14 VN menos en cultivo mensual		

Falsos positivos (Pacientes erróneamente clasificados como positivos para TB pulmonar activa)								30 (26 a 37)	16 (12 a 20)	
								14 FP más en cultivo mensual		

- a. La población en estudio tiene una prevalencia de HIV del 60.2%.
- b. Los datos fueron recogidos de un único registro de Sudáfrica.

Anexo 29. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 11.

En las personas con TB RR/MDR que siguen esquemas de tratamiento alargados o acortados configurados según las directrices de la OMS, ¿Es más probable que el seguimiento mediante cultivos mensuales, además de la baciloscopia, detecte la falta de respuesta al tratamiento?

PROBLEMA	RESUMEN DE JUICIOS						
	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningun estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importantes			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	No lo sé
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningun impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varia	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé

Elaboración propia: Panel de expertos y equipo de redacción – autores GPC tamizaje y diagnóstico de la TB.

Anexo 30. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 12.

En personas con infección por el VIH y TB farmacorresistente que reciben TARV, ¿Es más o menos probable que el uso de medicamentos con efectos adversos superpuestos y posiblemente aditivos, en comparación con su evitación, dé lugar a la curación u otros resultados?

Evaluación de la certeza							Número de pacientes		Efecto	Certeza
No. de estudios	Diseño de estudio	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Sesgo de publicación	Sin TARV	Con TARV	Relativo (95% CI)	
Curación (Fracaso terapéutico)										
9	Estudios observacionales	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Posible	110/15638 (0.7%)	33/72 (46%)	HR 3.17 (1.46 a 6.90)	⊕⊕○○ Baja
Muerte por TB										
10	Estudios observacionales	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Posible	48/83 (58%)	34/124 (27%)	HR 0.41 (0.26 a 0.63)	⊕⊕○○ Baja
Adherencia al tratamiento (Pérdida de seguimiento o interrupción de tratamiento por falta de adherencia)										
9	Estudios observacionales	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Posible	9/53 (17%)	6/72 (8%)	HR 0.48 (0.18 a 1.31)	⊕○○○ Muy baja
Conversión de baciloscopia durante el tratamiento										
5	Estudios observacionales	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Posible	15/23 (65%)	11/13 (85%)	HR 2.21 (0.97 a 5.04)	⊕⊕○○ Baja
Conversión del cultivo durante el tratamiento										
6	Estudios observacionales	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Posible	24/56 (43%)	28/71 (39%)	HR 1.04 (0.61 a 1.80)	⊕○○○ Muy baja
Evitar toxicidad y efectos adversos de los medicamentos para TB										
7	Estudios observacionales	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Posible	8/51 (16%)	19/59 (32%)	HR 1.79 (0.79 a 4.06)	⊕○○○ Muy baja
Resolución de síntomas de TB; habilidad para retomar actividades de la vida cotidiana										
9	Estudios observacionales	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Posible	9/72 (13%)	34/86 (40%)	HR 2.59 (1.34 a 5)	⊕⊕○○ Baja

Fuente y Adaptado de: WHO, 2020. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment (2).

Anexo 31. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 12.

En las personas con TB RR/MDR que siguen esquemas de tratamiento alargados o acortados configurados según las directrices de la OMS, ¿Es más probable que el seguimiento mediante cultivos mensuales, además de la baciloscopia, detecte la falta de respuesta al tratamiento?

	RESUMEN DE JUICIOS						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningun estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importantes			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	No lo sé
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningun impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varia	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé

Elaboración propia: Panel de expertos y equipo de redacción – autores GPC tamizaje y diagnóstico de la TB.

Anexo 32. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 13.

En personas que reciben tratamiento para la TB-MDR, ¿Es probable que la intervención quirúrgica programada dé lugar a la curación y otros resultados?

- Pacientes con cirugía comparados con pacientes sin cirugía para el tratamiento de la TB MDR o XDR.

Evaluación de la certeza							Número de pacientes		Efecto		Certeza
No. de estudios	Diseño de estudio	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	con cirugía	sin cirugía	Relativo (95%)	Absoluto (95%)	
Curado (seguimiento de 0.5 a 10 años)											
5	Estudios observacionales	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	118 /157 (75.2%)	308/561 (54,9%)	OR 3.03 (1.59 a 5.78)	238 más por 1000 (de 110 más a 327 más)	⊕○○○ Muy baja
Éxito de tratamiento (seguimiento de 0.25 a 7 años)											
14	Estudios observacionales	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	371 /453 (81.9%)	1197/2006 (59.7%)	OR 2.62 (1.94 a 3.54)	198 más por 1000 (de 145 más a 243 más)	⊕○○○ Muy baja
Fallecido (seguimiento 0.5 a 10 años)											
5	Estudios observacionales	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Ninguno	11/191 (5.8%)	52/270 (7.2%)	OR 0.82 (0.41 a 1.64)	12 menos por 1000 (de 41 menos a 41 más)	⊕○○○ Muy baja
Pérdida de seguimiento (seguimiento 0.5 a 10 años)											
4	Estudios observacionales	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	6/156 (3.8%)	77/613 (12.6%)	OR 0.35 (0.15 a 0.81)	78 menos por 1000 (de 21 menos a 105 menos)	⊕○○○ Muy baja
Falla terapéutica (seguimiento 0.5 a 10 años)											
5	Estudios observacionales	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	8/191 (4.2%)	82/720 (11.4%)	OR 0.38 (0.18 a 0.81)	67 menos por 1000 (de 20 menos a 91 menos)	⊕○○○ Muy baja

Transferido (seguimiento no reportado)										
2	Estudios observacionales	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	0/139 (0.0%)	6/305 (2.0%)	no estimable	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Efectos adversos de la cirugía (seguimiento 1.5 a 10 años)										
1	Estudios observacionales	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alta sospecha de sesgo	2/66 (3%) Los pacientes fallecieron debido a complicaciones quirúrgicas.			⊕⊕⊕⊕ Muy baja

Fuente y Adaptado de: WHO, 2020. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment (2).

- Pacientes con resección parcial pulmonar comparados con pacientes sin cirugía para el tratamiento de la TB MDR

Evaluación de la certeza							Número de pacientes		Efecto		Certeza
No. de estudios	Diseño de estudio	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	con cirugía	sin cirugía	Relativo (95%)	Absoluto (95%)	
Éxito de tratamiento versus fracaso terapéutico o recaída											
26	Estudios observacionales	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	185 /204 (90.7%)	1134/1398 (81.1%)	OR 2.4 (0.4 a 15.6)	100 más por 1000 (de 174 más a 179 menos)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Éxito de tratamiento versus fracaso terapéutico o recaída o fallecido											
26	Estudios observacionales	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	185/214 (86.4%)	1134/1702 (66.6%)	OR 2.0 (0.4 a 9.5)	133 más por 1000 (de 222 menos a 284 más)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Éxito de tratamiento versus fracaso terapéutico o recaída o fallecido o pérdida en el seguimiento											
26	Estudios observacionales	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	185/229 (80.8%)	1134/2193 (51.7%)	OR 3.5 (1.5 a 8.1)	272 más por 1000 (de 99 más a 380 más)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Fallecido versus fracaso terapéutico o recaída o éxito de tratamiento											
26	Estudios observacionales	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	10/214 (4.7%)	304/1702 (17.9%)	OR 0.6 (0.2 a 2.2)	63 menos por 1000 (de 137 menos a 145 más)	⊕⊕⊕⊕ Baja

Fuente y Adaptado de: WHO, 2020. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment (2).

- Pacientes con neumonectomía comparados con pacientes sin cirugía para el tratamiento de la TB MDR

Evaluación de la certeza							Número de pacientes		Efecto		Certeza
No. de estudios	Diseño de estudio	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	con cirugía	sin cirugía	Relativo (95%)	Absoluto (95%)	
Éxito de tratamiento versus fracaso terapéutico o recaída											
26	Estudios observacionales	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	72 /91 (79.1%)	1134/1398 (81.1%)	OR 0.8 (0.1 a 6.0)	4 menos por 100 (de 15 más a 51 menos)	⊕⊕○○ Baja
Éxito de tratamiento versus fracaso terapéutico o recaída o fallecido											
26	Estudios observacionales	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	72/105 (68.6%)	1134/1702 (66.6%)	OR 0.7 (0.1 a 3.0)	8 menos por 100 (de 19 mas a 50 menos)	⊕⊕○○ Baja
Éxito de tratamiento versus fracaso terapéutico o recaída o fallecido o pérdida en el seguimiento											
26	Estudios observacionales	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	72/117 (61.5%)	1134/2193 (51.7%)	OR 1.4 (0.7 a 3.2)	83 más por 1000 (de 89 menos a 257 más)	⊕⊕○○ Baja
Fallecido versus fracaso terapéutico o recaída o éxito de tratamiento											
26	Estudios observacionales	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	14/105 (13.3%)	304/1702 (17.9%)	OR 1.8 (0.6 a 5.1)	103 más por 1000 (de 63 menos a 347 más)	⊕⊕○○ Baja

Fuente y Adaptado de: WHO, 2020. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment (2).

Anexo 33. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 13.

En personas que reciben tratamiento para la TB-MDR, ¿Es probable que la intervención quirúrgica programada dé lugar a la curación y otros resultados?

RESUMEN DE JUICIOS							
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningun estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importantes			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	No lo sé
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningun impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varia	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé

Elaboración propia: Panel de expertos y equipo de redacción – autores GPC tamizaje y diagnóstico de la TB.

Anexo 34. Tablas de resumen de hallazgos (SoF) para pregunta PICO 14.

En las personas con TB, ¿Hay alguna intervención para promover la adhesión al tratamiento contra la TB que tenga mayor o menor probabilidad de éxito?

Evaluación de la certeza							Número de pacientes		Efecto		Certeza
No. de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	Tratamiento autoadministrado	Tratamiento directamente observado	Relativo (95%)	Absoluto (95%)	
Mortalidad (Estudios de cohorte)											
19	Estudios observacionales	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	471/6955 (6.8%)	2681/81500 (3.3%)	No estimable	20 más por 1,000 (de 0 a 40 más)	⊕○○○ Muy baja
Mortalidad (Ensayo controlado aleatorizado)											
5	Estudios aleatorizados	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Muy alto riesgo	Ninguno	27/731 (3.7%)	43/961 (4.5%)	No estimable	10 menos por 1000 (de 30 a 10 más)	⊕○○○ Muy baja
Éxito de tratamiento (Estudios de cohorte)											
15	Estudios observacionales	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	3370/5061 (66.6%)	10311/13858 (74.4%)	RR 0.79 (0.72 to 0.88)	156 menos por 1000 (de 89 a 208 menos)	⊕○○○ Muy baja
Éxito de tratamiento (Ensayo controlado aleatorizado)											
5	Estudios aleatorizados	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	566/775 (73.0%)	747/1001 (74.6%)	RR 0.94 (0.89 to 0.98)	45 menos por 1000 (de 15 a 82 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado
Tratamiento completo (Estudios de cohorte)											
14	Estudios observacionales	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	1193/2997 (39.8%)	2276/8682 (26.2%)	No estimable	20 más por 1000 (de 40 a 80 más)	⊕○○○ Muy baja
Tratamiento completo (Ensayo controlado aleatorizado)											
5	Estudios aleatorizados	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	139/842 (16.5%)	267/1140 (23.4%)	RR 0.79 (0.56 to 1.11)	49 menos por 1000 (de 26 a 103 menos)	⊕⊕○○ Baja
Curado (Estudios de cohorte)											

17	Estudios observacionales	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alta asociación	1083/3689 (29.4%)	5067/10676 (47.5%)	RR 0.61 (0.47 to 0.77)	185 menos por 1000 (de 109 menos a 252 menos)	⊕○○○ Muy baja
Curado (Ensayo controlado aleatorizado)											
4	Estudios aleatorizados	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	432/689 (62.7%)	587/914 (64.2%)	RR 0.98 (0.83 to 1.17)	13 menos por 1000 (de 109 menos a 109 más)	⊕○○○ Muy baja
Fallo terapéutico (Estudios de cohorte)											
17	Estudios observacionales	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	422/4511 (9.4%)	519/11802 (4.4%)	No estimable	20 más por 1000 (de 0 menos a 50 más)	⊕○○○ Muy baja
Fallo terapéutico (Ensayo controlado aleatorizado)											
4	Estudios aleatorizados	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	21/1036 (2.0%)	24/1220 (2.0%)	No estimable	0 menos por 1000 (de 10 más a 10 menos)	⊕⊕○○ Baja
Pérdida en el seguimiento (Estudios de cohorte)											
20	Estudios observacionales	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	2590/27540 (9.4%)	2544/81897 (3.1%)	No estimable	60 más por 1000 (de 20 más a 90 más)	⊕○○○ Muy baja
Pérdida en el seguimiento (Ensayo controlado aleatorizado)											
4	Estudios aleatorizados	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	138/689 (20.0%)	166/914 (18.2%)	RR 1.28 (0.93 to 1.76)	51 más por 1000 (de 13 menos a 138 mas)	⊕⊕○○ Baja
Recaída (Estudios de cohorte)											
6	Estudios observacionales	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	103/937 (11.0%)	36/992 (3.6%)	No estimable	60 más por 1000 (de 30 menos a 150 más)	⊕○○○ Muy baja
Recaída (Ensayo controlado aleatorizado, seguimiento medio: 24 meses)											
1	Estudios aleatorizados	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Muy alto riesgo	Ninguno	15/290 (5.2%)	23/259 (8.9%)	RR 0.58 (0.31 to 1.09)	37 menos por 1000 (de 8 más a 61 menos)	⊕○○○ Muy baja
Adherencia (Estudios de cohorte)											

2	Estudios observacionales	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Asociación fuerte	961/1392 (69.0%)	1634/1936 (84.4%)	RR 0.83 (0.80 to 0.86)	143 menos por 1000 (de 118 menos a 169 menos)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Adherencia (Ensayo controlado aleatorizado)											
1	Estudios aleatorizados	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	78/86 (90.7%)	84/87 (96.6%)	RR 0.94 (0.87 to 1.02)	58 menos por 1000 (de 19 más a 126 menos)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Conversión de baciloscopia (Estudios de cohorte)											
2	Estudios observacionales	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	49/60 (81.7%)	324/407 (79.6%)	RR 0.92 (0.78 to 1.08)	64 menos por 1000 (de 64 más a 175 menos)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Conversión de baciloscopia (Ensayo controlado aleatorizado)											
1	Estudios aleatorizados	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Ninguno	345/422 (81.8%)	366/414 (88.4%)	RR 0.92 (0.87 to 0.98)	71 menos por 1000 (de 18 menos a 115 menos)	⊕⊕⊕⊕ Moderado
Desarrollo de resistencia a medicamentos											
3	Estudios observacionales	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Ninguno	202/2644 (7.6%)	71/3284 (2.2%)	No estimable	50 menos por 1000 (de 0 menos a 90 menos)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja

Fuente y Adaptado de: WHO, 2020. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment (2).

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo

- Múltiples estudios con falta de comparabilidad de los de los grupos de intervención y control, evaluación deficiente de los resultados y selección de los grupos de intervención y control de poblaciones diferentes
- Heterogeneidad significativa entre los estudios con $p < 0.00001$, $I^2 = 90\%$
- Intervalo de confianza no excluye beneficio apreciable o daño apreciable.
- Todos los estudios identificados no están cegados. Un estudio tiene una generación de secuencias aleatorias. 3 estudios tuvieron una pérdida de seguimiento $>20\%$
- Número relativamente pequeño de eventos en los grupos de intervención y de control. La estimación del efecto sugiere que no hay beneficio ni daño.
- Heterogeneidad significativa entre los estudios con $p < 0.00001$, $I^2 = 93\%$
- Heterogeneidad significativa entre los estudios con $p < 0.00001$, $I^2 = 97\%$
- Heterogeneidad significativa entre los estudios, $p = 0,04$, $I^2 = 64\%$
- Heterogeneidad significativa entre estudios con $p < 0,00001$, $I^2 = 90\%$
- Heterogeneidad significativa entre los estudios con $p < 0.00001$, $I^2 = 95\%$
- No hay información sobre la generación de secuencias aleatorias ocultación de la asignación o cegamiento.
- Sólo 15 (5,2%) eventos en el grupo de intervención y 23 (8,9%) en los grupos de control. La estimación del efecto sugiere beneficio potencialmente grande o ningún efecto.
- Un estudio definió la adherencia como cualquier persona con un resultado en la fase continua, el otro estudio la definió como completar $>90\%$ de las dosis de tratamiento
- Método de aleatorización no robusto, no ciego

- o. Un estudio sin datos sobre la comparabilidad de la intervención y control.
- p. Estudio no cegado. No hay información sobre ocultación de la asignación o cegamiento de la evaluación de resultados.
- q. Estudios con bajas calificaciones NOS en selección, comparabilidad y resultado
- r. Heterogeneidad significativa entre los estudios con $p < 0,00001$, $I^2 = 94\%$

Anexo 35. Tablas de resumen de juicios (EdT) para pregunta PICO 14.

En las personas con TB, ¿Hay alguna intervención para promover la adhesión al tratamiento contra la TB que tenga mayor o menor probabilidad de éxito?

	RESUMEN DE JUICIOS						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
EFFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningun estudio incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importantes			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varia	No lo sé
COSTO EFECTIVIDAD	Favorece la comparacion	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varia	No lo sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningun impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varia	No lo sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sé

Elaboración propia: Panel de expertos y equipo de redacción – autores GPC tamizaje y diagnóstico de la TB

13. Referencias

1. World Health Organization. Consolidated Guidelines on Tuberculosis Treatment. Module 1: Prevention. Tuberculosis Preventive Treatment. Who. Geneva, Switzerland; 2020. 99 p.
2. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-susceptible Tuberculosis Treatment. World Health Organization. Geneva, Switzerland; 2020. 1–120 p.
3. World Health Organization. Consolidated Guidelines on Tuberculosis Treatment. Module 4: Drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organisation. Geneva, Switzerland; 2020. 99 p.
4. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017. 160 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf>
5. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401–6.
6. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719–25.
7. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. Global Tuberculosis Report. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services; 2022.
8. Martinson N, Barnes G, Moulton L, Msandiwa R, Hausler H, Ram M. New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1):11–20.
9. Sterling TR, Villarino ME, Borisov SA, Shang N, Gordin F. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med*. 2011;365:687–96.
10. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *Aids*. 2016;30(10):1607–15.
11. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for Preventing Tuberculosis in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247.
12. Moro RN, Scott NA, Vernon A, Tepper NK, Goldberg S V., Schwartzman K, et al. Exposure to latent tuberculosis treatment during pregnancy the PREVENT TB and the iadhere trials. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(5):570–80.
13. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai 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):1–18.
14. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Pai 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).

15. Aung KJM, Declercq E, Ali MA, Naha S, Datta Roy SC, Taleb MA, 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.
16. UNAIDS. FACT SHEET—WORLD TUBERCULOSIS DAY 2022. 2022.
17. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with hiv infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55(8):1154–63.
18. Manosuthi W, Wiboonchutikul S, Sungkanuparph S. Integrated therapy for HIV and tuberculosis. *AIDS Res Ther.* 2016;13(1):1–12.
19. World Health Organization. GUIDELINES FOR MANAGING ADVANCED OF ANTIRETROVIRAL RAPID INITIATION HIV DISEASE AND THERAPY. Geneva, Switzerland; 2017.
20. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4).
21. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. *J Med Assoc Thai [Internet].* 1996;79(2):83–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cirp.2016.06.001><http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2016.12.055><https://doi.org/10.1016/j.ijfatigue.2019.02.006><https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.04.024><https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.127252><http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfatigue.2019.02.006>
22. Kumaravelu 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.
23. 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.
24. 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.
25. Comas I, Coscolla M, Luo T, Borrell S, Holt KE, Kato-Maeda M, et al. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans. *Nat Genet [Internet].* 2013;45(10):1176–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2744>
26. Mayosi BM, Ch B, Phil D, Ntsekhe M, Ph D, Bosch J, et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in Tuberculous Pericarditis. *N Engl J Med.* 2014;371(12):1121–30.
27. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Lineamientos para los esquemas de tratamiento acordado, oral y ambulatorio. Quito, Ecuador; 2021.
28. Seddon JA, Hesseling AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: An observational cohort study. *Thorax.* 2014;69(5):471–7.

29. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Switzerland; 2016. 1–201 p.
30. U.S. Food and Drug Administration. Approval Package for : Pretomanid Tablets, 200 mg [Internet]. 2019. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000Approv.pdf
31. Kurbatova E V., Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, Falzon D, et al. Frequency and type of microbiological monitoring of multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(11):1553–5.
32. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J [Internet].* 2016;48(4):1160–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00462-2016>
33. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schecter G, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: An outpatient-based approach. *Clin Infect Dis.* 2005;40(7):968–75.
34. Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L, et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet [Internet].* 2010;375(9728):1798–807. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60492-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60492-8)
35. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R, et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(11):1700–6.
36. El Sahly HM, Teeter LD, Pawlak RR, Musser JM, Graviss EA. Drug-resistant tuberculosis: A disease of target populations in Houston, Texas. *J Infect.* 2006;53(1):5–11.
37. Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, Sture I, Kammerer S, Chen MP, et al. Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000-2004. *Eur Respir J.* 2010;36(3):584–93.
38. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungousova OS, et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J.* 2007;30(4):623–6.
39. Patients H, Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Natiello M, Barrera L, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis in HIV-Negative Patients, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(8):965–9.
40. Shean KP, Willcox PA, Siwendu SN, Laserson KF, Gross L, Kammerer S, et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients. West Coast/Winelands, South Africa, 1992-2002. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(10):1182–9.
41. Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S, Mankatittham W, Sirinak C, Sattayawuthipong W, et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: An observational study. *BMC Infect Dis.* 2009;9:1–9.
42. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(5).

43. Organización Mundial de la Salud. Paquete de investigación ShORRT (Short, all-Oral Regimens for Rifampicin-resistant Tuberculosis) [Esquemas de tratamiento cortos y totalmente orales para la tuberculosis resistente a la rifampicina]. Vol. 2. Geneva, Switzerland; 2020.
44. Ministerio de Salud Pública. MANUAL DE NORMAS Y PROCEDIMIENTOS PARA EL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS. QUITO; 2010. 336 p.
45. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3ra Edició. Providencia, Santiago de Chile: Mediterraneo; 2012. 483 p.
46. Echavarría A, Baquero-Artiago F. Tuberculosis Pulmonar. PEDIATRÍA Integr. 2016;
47. Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis Guía de Práctica Clínica (GPC). 1st ed. Vol. 1. QUITO; 2018. 135 p.
48. Arispe R. Diagnóstico de tuberculosis infantil (I): sistema de puntaje y algoritmo de manejo de contacto. Rev Científica Cienc Médica. 2010;(2):2010.
49. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-susceptible tuberculosis treatment. WHO Press. 2022. 98 p.
50. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. “Manual Metodológico para Adoptar, Adaptar y Elaborar Guías de Práctica Clínica” Manual. Quito: Dirección Nacional de Normatización, MSP; 2022.

	Nombre	Instancia	Cargo	Firma
Aprobado:	Mgs. Sara Tama	Viceministerio de Gobernanza de la Salud	Viceministra de Gobernanza de la Salud	
	Mgs. Wendy Gavica	Viceministerio de Atención Integral en Salud	Viceministra de Atención Integral en Salud	 Firmado electrónicamente por: WENDY BRASILIA GAVICA VASQUEZ
Revisado:	Mgs. Elizabeth Guambo	Coordinación General de Sostenibilidad del Sistema y Recursos	Coordinadora General de Sostenibilidad del Sistema y Recursos (E)	 Firmado electrónicamente por: JOHANNA ELIZABETH GUAMBO COELLO
	Dr. Ricardo Vizueta	Subsecretaría de Vigilancia, Prevención y Control de la Salud	Subsecretario de Vigilancia, Prevención y Control de la Salud	 Firmado electrónicamente por: RICARDO JOSE VIZUETA MENDEZ
	Dr. Jhonatan Guacho Bonilla	Subsecretaría de Redes de Atención Integral en Primer Nivel	Subsecretario de Redes de Atención Integral en Primer Nivel (E)	 Firmado electrónicamente por: JHONATAN DAVID GUACHO BONILLA
	Mgs. Carlos Pillajo	Subsecretaría de Atención de Salud Móvil, Hospitalaria y Centros Especializados	Subsecretario de Atención de Salud Móvil, Hospitalaria y Centros Especializados	 Firmado electrónicamente por: CARLOS ALBERTO PILLAJO VILLACRESES
	Dr. José Garnica	Subsecretaría de Rectoría del Sistema Nacional de Salud	Subsecretario de Rectoría del Sistema Nacional de Salud	 Firmado electrónicamente por: JOSE OLMEDO GARNICA VARGAS
	Dra. Raquel Vélez	Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control para Enfermedades Transmisibles	Directora Nacional De Estrategias De Prevención Y Control Para Enfermedades Transmisibles	 Firmado electrónicamente por: RAQUEL DEL PILAR VELEZ MUNOZ

	Nombre	Instancia	Cargo	Firma
Revisado:	Dr. Jimmy Martin	Dirección Nacional de Investigación en Salud	Director Nacional de Investigación en Salud	 Firmado electrónicamente por: JIMMY DANIEL MARTIN DELGADO
	Esp. María Cañarte	Dirección Nacional de Hospitales	Directora Nacional de Hospitales (E)	 Firmado electrónicamente por: MARIA GABRIELA CANARTE SANTANA
	Esp. Gabriel Villavicencio	Dirección Nacional de Atención Integral en Salud	Director Nacional de Atención Integral en Salud (E)	 Firmado electrónicamente por: GABRIEL ANDRES VILLAVICENCIO SANCHEZ
	Ab. Katherine Troya	Dirección Nacional de Políticas, Normatividad y Modelamiento de Salud	Directora Nacional de Políticas, Normatividad y Modelamiento de Salud	 Firmado electrónicamente por: KATHERINE TATIANA TROYA TERRANOVA
	Mgs. Daniela Chávez	Dirección Nacional de Políticas, Normatividad y Modelamiento de Salud	Especialista	 Firmado electrónicamente por: DANIELA DEL ROCIO CHAVEZ ARCOS
Elaborado por:	Mgs. Adriana Chacón	Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control para Enfermedades Transmisibles	Médico General de Primer Nivel de Atención 2	 Firmado electrónicamente por: ADRIANA PILAR CHACON MALDONADO
	Mgs. Carla Ayala	CZ9-HGDC Gestión de Calidad	Enfermero/a 4	 Firmado electrónicamente por: CARLA ALEXANDRA AYALA REYES
	Dr. Galo Salgado	Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control para Enfermedades Transmisibles	Especialista	 Firmado electrónicamente por: GALO GERARDO SALGADO SANCHEZ



EL NUEVO
ECUADOR 

Ministerio de Salud Pública



@SaludEcuador



@minsaec



@Salud_Ec