



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



### DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESQUEMA ACORTADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Noviembre, 2018



**IETSI** | INSTITUTO DE  
EsSalud | EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD
4. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.
5. Víctor Javier Suárez Moreno – Sub Gerente, Subdirección de Desarrollo de la Investigación – IETSI – ESSALUD.
6. Samuel Pecho Silva – Médico Neumólogo – Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los medicamentos evaluados.




## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.




## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de esquema acortado para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente. Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

## LISTA DE ABREVIATURAS

	AM	Amikacina
	TB	Tuberculosis
	TB-DR	Tuberculosis drogorresistente
	TB-MDR	Tuberculosis multidrogorresistente
	TB-RR	Tuberculosis resistente a rifampicina
	TB-MDR-RR	Tuberculosis multidrogorresistente o resistente a rifampicina
	H	Isoniazida
	Z	Pirazinamida
	E	Etambutol
	Km	Kanamicina
	Mfx	Moxifloxacino
	Pto	Protionamida
	Cfz	Clofazimina
	Lfx	Levofloxacina
	Eto	Etionamida
	Cs	Cicloserina
	CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud
	DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
	ECA	Ensayo clínico aleatorizado
	ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
	GCPS	Gerencia Central de Prestaciones de Salud

DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESQUEMA ACORTADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

	GPC	Guías de práctica clínica
	GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
	IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
	MA	Meta-análisis
	MeSH	Medical Subject Headings
	MINSA	Ministerio de Salud del Perú
	NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Excelencia
	OMS	Organización Mundial de la Salud
	PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
	PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
	RS	Revisiones sistemáticas
	VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>6</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
A. ANTECEDENTES .....	9
B. ASPECTOS GENERALES .....	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	15
<b>III. METODOLOGÍA .....</b>	<b>19</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	19
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	19
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	20
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>21</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	22
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	24
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	24
ii. ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO O NO PUBLICADOS.....	26
iii. NORMAS TÉCNICAS EN SALUD (NTS).....	26
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>30</b>
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>34</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>36</b>
<b>VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>37</b>
<b>ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA .....</b>	<b>41</b>



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por una bacteria del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. El complejo incluye al *M. tuberculosis*, el principal agente causante de la tuberculosis que, debido a sus características microbiológicas, se requieren de combinaciones o esquemas específicos de antibióticos y tratamientos prolongados.
- A nivel mundial, se estimó que en 2016 se presentaron 1.3 millones de muertes por TB en personas VIH-negativas, y de 374,000 en VIH-positivas; además, 10.4 millones de personas contrajeron la enfermedad.
- El tratamiento inicial de la TB es mediante un esquema combinado de medicamentos antituberculosos de primera línea junto con medidas informativas y educativas, seguimiento continuo, vigilancia de eventos adversos y atención médica; con el objetivo de cumplir el tratamiento recomendado. No obstante, algunos pacientes podrían adquirir resistencia a dichos medicamentos antituberculosos.
- En el Perú, la tuberculosis puede ser tipificada como sensible o resistente a medicamentos antituberculosos de primera o segunda línea, entre las que hallan la TB multidrogorresistente (TB-MDR), la TB extensamente resistente (TB-XDR) y otras formas de drogorresistencia. Un caso de TB-MDR es una forma de TB resistente que se define como una resistencia simultánea a isoniazida y rifampicina por pruebas convencionales.
- La TB-MDR es un problema de salud pública en el Perú, teniendo en cuenta que cada año cerca de 490,000 de casos de TB-MDR ocurren en el mundo, de los cuales un 9 % será afectado por una TB-XDR. Sumado a esta carga de enfermedad, el tratamiento actual de la TB-MDR es prolongado y puede desencadenar efectos secundarios, por lo cual algunos pacientes no continúan el tratamiento.
- En el año 2016 se publicó la actualización de la guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos, y en 2018 una comunicación rápida acerca de los cambios claves que incluirá esta guía. Así, se recomienda un nuevo esquema denominado "esquema acortado" que usualmente está compuesto por una fase intensiva de cuatro a seis meses de tratamiento diario con altas dosis de isoniazida (H), etambutol (E), pirazinamida (Z), moxifloxacino (Mfx), kanamicina (Km) (o amikacina, AM), protionamida (Pto) (o etionamida, Eto), y clofazimina (Cfz); seguida por, una fase de continuación de cinco meses de tratamiento diario con E-Z-Mfx-Cfz, en pacientes con las siguientes características: pacientes con TB-MDR o TB resistente a rifampicina (TB-RR), sin tratamiento previo con fármacos de



segunda línea, sin evidencia de resistencia a fluoroquinolonas inyectables de segunda línea o con poca probabilidad de tenerla.

- Recientemente, el Ministerio de Salud mediante Resolución Ministerial N° 752-2018/MINSA aprueban la modificación de subliterales de la NTS N° 104-MINSA/DGSP- V.01 "Norma Técnica de Salud para la atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis", donde se incluye al esquema acortado como una alternativa terapéutica en pacientes con TB-MDR o TB-RR bajo similares indicaciones de la guía de la OMS.
- En el presente dictamen se incluye una revisión de la literatura con relación a la mejor evidencia disponible de los últimos diez años, con respecto a la eficacia y seguridad del esquema acortado comparado con el esquema estandarizado en pacientes adultos con TB-MDR.
- A la fecha, no existen resultados de ECA fase III publicados en la literatura científica que comparen al esquema acortado con el esquema estándar. Se proyecta que los resultados finales de un estudio con estas características (primera etapa del estudio STREAM) estarán disponibles en el corto plazo. Por lo tanto, la única evidencia actualmente disponible respecto al uso del esquema acortado para la población de la pregunta PICO de interés proviene de un meta-análisis realizado por el equipo de autores de la guía de la OMS donde se incluyeron seis estudios observacionales realizados en Asia y África, el cual incluyó un bajo número total de pacientes, posee un alto grado de incertidumbre, no puede ser interpretada adecuadamente para desenlaces individuales de interés, y proviene de estudios que no han sido diseñados para determinar la eficacia y seguridad del uso del esquema acortado. Además, existe preocupación por parte de expertos en el tema acerca de si el uso de dicho esquema acortado incrementaría la resistencia antimicrobiana.
- Adicionalmente, los autores de la guía de la OMS consideran que, la recomendación del esquema acortado se basa en evidencia de muy baja certeza, es decir que la estimación del efecto es muy incierta, y además consideran que la aplicación de la recomendación es condicional. Otro detalle importante de esta guía son los desenlaces combinados en comparación que se emplearon en el meta-análisis de la guía de la OMS como, por ejemplo, éxito terapéutico vs falla, recaída, muerte o pérdida de seguimiento (de manera combinada), con lo cual existe incertidumbre respecto a los beneficios que se obtendrían con el esquema acortado para cada uno de los desenlaces que se incluyen en la pregunta PICO del presente dictamen.
- Así, no se ha encontrado evidencia científica que permita sustentar de manera sólida que hay un beneficio clínico neto del esquema acortado respecto al convencional con relación a desenlaces de relevancia, tales como, mayores



tasas de curación, menores tasas de recaídas, menores tasas de fracasos, mayor adherencia, menores eventos adversos, menor mortalidad. Siendo así, se espera que los resultados finales de la primera etapa del estudio STREAM próximos a ser publicados y la realización de otros ensayos aplicados a la población de interés con buen diseño y adecuado tiempo de seguimiento, permitan disponer de evidencia sólida que pueda respaldar el uso del esquema acortado en un grupo específico de pacientes con TB-MDR.

- Por lo expuesto, y dada la escasez de evidencia de calidad a la fecha, respecto a su beneficio clínico, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI recomienda diferir la decisión de implementar el esquema acortado para el tratamiento de la TB-MDR de la Norma Técnica de Salud (NTS) N° 104-MINSA/DGSP- V.01, hasta que se publiquen los resultados finales y se evalúen los resultados finales de la primera etapa del estudio STREAM u otra evidencia directa de buena calidad, que permita tener la certeza de la eficacia y seguridad del esquema acortado para el tratamiento de pacientes con TB-MDR en comparación con el esquema estándar. Sin embargo, los pacientes que cumplan con los criterios definidos por la NTS N° 104-MINSA/DGSP- V.01 podría recibir este tratamiento según la valoración de su médico especialista tratante, previa consejería acerca de los beneficios y riesgos del esquema acortado.





## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del nuevo esquema acortado recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente comparado con el esquema estandarizado que está vigente en el Perú (Ministerio de Salud 2013, 2018b). Esta evaluación, se realiza bajo solicitud de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud (GCPS), a través de la Carta N° 767-GCPS-ESSALUD-2018, en la cual, se solicita al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), la opinión técnica con respecto al esquema acortado para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente. La evaluación del uso de la dosis fija combinada (DFC) para tuberculosis sensible se realizó de manera separada, en otro dictamen de recomendación mencionado.

Asimismo, en la carta de la GCPS, se indica que la solicitud de opinión técnica con relación al uso del esquema acortado para tuberculosis multidrogorresistente surge con la necesidad de tomar una decisión institucional con respecto a su uso. Considerando que, la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DPCTB) del Ministerio de Salud ha iniciado la implementación del esquema acortado para el tratamiento de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente (Ministerio de Salud 2018a, Organización Panamericana de la Salud 2018). Sin embargo, al igual que el uso de la DFC, la decisión de esta implementación está siendo cuestionada por algunos médicos especialistas de EsSalud, bajo el argumento de la falta de evidencia sobre su eficacia y seguridad comparado con el esquema actual de tratamiento incluido en la Norma Técnica peruana.

En tal sentido, se llevó a cabo una reunión técnica con la participación de médicos de diferentes redes, especialistas en el manejo de tuberculosis, pertenecientes al Comité Nacional de la Estrategia de control y Prevención de la Tuberculosis, miembros de la Dirección de Prestación de Servicios de EsSalud, y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. La reunión sostenida tuvo como objetivo el desarrollar una pregunta PICO sobre el uso del esquema acortado para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente, y a su vez, facilitó el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la evidencia (Schardt, Adams, Owens, Keitz, & Fontelo, 2007). Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación, es la siguiente:

**Pregunta PICO:**

<b>P</b>	Paciente adulto con tuberculosis multidrogorresistente
<b>I</b>	Esquema acortado de la tuberculosis multidrogorresistente que consiste en isoniazida a altas dosis, etambutol, pirazinamida, moxifloxacino, kanamicina, protionamida y clofazimina (esquema recomendado por la Organización Mundial de la Salud y por la Norma Técnica peruana) durante 9 a 11 meses.
<b>C</b>	Esquema estandarizado con etambutol, pirazinamida, levofloxacino, kanamicina, etionamida, cicloserina durante 18 a 24 meses (esquema incluido en la Norma Técnica peruana).
<b>O</b>	Tasa de curación, tasa de recaídas, tasa de fracasos, adherencia al tratamiento, eventos adversos, mortalidad.

**B. ASPECTOS GENERALES**

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por una bacteria del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, que, a pesar de los avances en el campo de la salud y desarrollo de nuevos tratamientos, es la novena causa de muerte a nivel mundial (Raviglione 2016). El complejo incluye al *M. tuberculosis*, el principal agente causante de la tuberculosis que se caracteriza por ser acidorresistente a la coloración con fucsina dada por la abundancia de ácidos micólicos en su pared celular. Precisamente, esta característica genera que los antibióticos comunes sean inefectivos frente al *M. tuberculosis*, por lo cual se requieren de combinaciones o esquemas específicos de antibióticos y tratamientos prolongados (Raviglione 2016).

A nivel mundial, se estimó que en 2016 se presentaron 1.3 millones de muertes por TB en personas VIH-negativas, y de 374,000 en VIH-positivas; además, 10.4 millones de personas contrajeron la enfermedad (Organización Mundial de la Salud 2017a). Frente a este escenario se han planteado una serie de estrategias para mejorar las cifras de TB al 2030; no obstante, la resistencia a los esquemas actuales de tratamiento es un motivo de preocupación a nivel mundial por la elevada carga de enfermedad y nuevos contagios que se generan en los países afectados.

Generalmente, la TB afecta los pulmones y hasta en un tercio de los casos puede existir un compromiso extrapulmonar en cualquier otro órgano. La TB es curable en la mayoría de los casos, pero sin tratamiento, la enfermedad puede evolucionar a la muerte a los cinco años hasta en 65 % de los casos (Raviglione 2016). En cuanto a la forma de transmisión de la TB, esta ocurre mediante la diseminación aérea de gotitas producidas al toser por las personas afectadas (Raviglione 2016).

El tratamiento inicial de la TB es mediante un esquema combinado de medicamentos antituberculosos de primera línea (Tabla 1) junto con medidas informativas y educativas, seguimiento continuo, vigilancia de eventos adversos, y atención médica; con el objetivo de cumplir el tratamiento recomendado. Bajo estas condiciones, un gran número de casos logran curarse; no obstante, podría surgir la resistencia a los medicamentos antituberculosos como consecuencia de una prescripción inadecuada, la mala calidad de los medicamentos, o la falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente (Organización Mundial de la Salud 2018). Así, según el patrón de sensibilidad al tratamiento, la TB en el Perú puede ser tipificada como sensible o resistente a medicamentos antituberculosos de primera o segunda línea, entre las que hallan la TB multidrogorresistente (TB-MDR), la TB extensamente resistente (TB-XDR) y otras formas de drogorresistencia (Congreso de la República 2014).

**Tabla 1.** Clasificación de medicamentos antituberculosos

Grupo	Medicamentos
<b>Grupo 1:</b> Agentes de primera línea	Isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida, rifabutina, estreptomina.
<b>Grupo 2:</b> Agentes inyectables de segunda línea	Kanamicina, amikacina, capreomicina
<b>Grupo 3:</b> Fluoroquinolonas	Levofloxacina, moxifloxacina
<b>Grupo 4:</b> Agentes de segunda línea bacteriostáticos orales	Etionamida, cicloserina, ácido para-amino salicílico
<b>Grupo 5:</b> Agentes con evidencia limitada	Clofazimina, linezolid, amoxicilina/clavulánico, meropenem, imipenem/cilastatina, isoniazida en altas dosis, claritromicina, tionidazina.

**Fuente:** Resolución Ministerial N° 715-2013/MINSA (Ministerio de Salud 2013).

Un caso de TB-MDR es una forma de TB resistente que se define como una resistencia simultánea a isoniazida y rifampicina por pruebas convencionales (Ministerio de Salud 2013). Cada año cerca de 490,000 de casos de TB-MDR ocurren en el mundo, de los cuales un 9 % será afectado por una TB-XDR (Organización Mundial de la Salud 2017a). Los tratamientos para la TB-MDR se caracterizan por ser prolongados, afectar la calidad de vida, tener altos costos, elevada toxicidad, y desencadenar efectos secundarios potencialmente mortales o generadores de discapacidad (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) 2016).

En el Perú, la modificatoria de la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis publicada el 18 de agosto del presente año en

el diario oficial El Peruano (Ministerio de Salud 2018b), considera que, los esquemas de tratamiento para TB resistente son de cuatro tipos: estandarizado, empírico, individualizado y esquemas acortados. Estos tratamientos se basan en clasificación de los medicamentos antituberculosos propuesto por la OMS. Sin embargo, existen algunas diferencias entre los medicamentos incluidos en uno y otro grupo de los considerados por la OMS y la NTS, que se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Clasificación de medicamentos antituberculosos para el tratamiento de la tuberculosis resistente

Grupo	Clasificación OMS 2016	Clasificación NTS
<b>Grupo A:</b> Fluoroquinolonas	Levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin	Levofloxacin 15 mg/kg, moxifloxacin 10 mg/kg
<b>Grupo B:</b> Agentes inyectables de segunda línea	Amikacina, kanamicina, capreomicina, estreptomycin	Amikacina 15-20 mg/kg, kanamicina 15-20 mg/kg, capreomicina 15-20 mg/kg, estreptomycin 15-20 mg/kg
<b>Grupo C:</b> Otros agentes de segunda línea	Etionamida/protionamida, cicloserina/teridizona, linezolid, clofazimina	Etionamida/protionamida 15 mg/kg, cicloserina 15 mg/kg, linezolid 10 mg/kg, clofazimina 200-300 mg/día
<b>Grupo D:</b> Otros agentes	D1: Pirazinamida, etambutol, isoniazida en altas dosis D2: Bedaquilina, delamanid D3: Ácido <i>p</i> -aminosalicílico, imipenem/cilastatina, meropenem, amoxicilina/ácido clavulánico, tioacetazona	D1: Pirazinamida, etambutol, isoniazida en altas dosis D2: Bedaquilina, delamanid D3: Ácido <i>p</i> -aminosalicílico, imipenem/cilastatina, meropenem, amoxicilina/ácido clavulánico, tioridazina

OMS: Organización Mundial de la Salud; NTS: Norma Técnica de Salud.

**Fuente:** Clasificación OMS: WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update (World Health Organization 2016); Clasificación NTS: Resolución Ministerial N° 752-2018/MINSA (Ministerio de Salud 2018b).

Seguidamente, en 2018 la OMS publicó un documento en donde brinda una serie de cambios claves en el tratamiento de la TB-MDR o TB-RR (World Health Organization 2018). Además, se brinda una clasificación de medicamentos recomendados para su uso en esquemas largos de tratamiento de la TB resistente (usualmente de 18 a 20 meses), basado en tres categorías que se van agregando partiendo del grupo A y continuando hasta el C (Tabla 3).

**Tabla 3.** Clasificación OMS 2018 de grupos de medicamentos recomendados en esquemas largos de tratamiento de la tuberculosis resistente.

Grupo	Clasificación OMS 2018
<b>Grupo A:</b> Incluye tres medicamentos (a menos que no puedan ser usados)	Levofloxacina o moxifloxacino Bedaquilina Linezolid
<b>Grupo B:</b> Agregar ambos medicamentos (a menos que no puedan ser usados)	Clofazimina Cicloserina o terizidona
<b>Grupo C:</b> Agregar para completar el esquema y cuando los medicamentos del grupo A y B no puedan ser usados	Etambutol Delamanid Pirazinamida Imipenem-cilastatin o meropenem Amikacina (o estreptocina) Etionamida o protionamida Ácido p-aminosalicílico

OMS: Organización Mundial de la Salud

Nota: Si bien la clasificación no menciona a la isoniazida dentro de las opciones de estemas largos de tratamiento, esta se incluye dentro del esquema acortado como un medicamento usado a alta dosis.

**Fuente:** Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) (World Health Organization 2018).

A nivel internacional, el año 2016 se publicó la actualización de la guía de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos (World Health Organization 2016). Así, para el grupo de pacientes con TB-MDR que forman parte de la pregunta PICO del presente dictamen, la guía recomienda el esquema acortado de nueve a once meses de duración. Este esquema está usualmente compuesto por una fase intensiva de cuatro a seis meses de tratamiento diario con altas dosis de isoniazida (H), etambutol (E), pirazinamida (Z), moxifloxacino (Mfx), kanamicina (Km) (o amikacina, AM), protionamida (Pto) (o etionamida, Eto), y clofazimina (Cfz) (World Health Organization 2018); seguida por, una fase de continuación de cinco meses de tratamiento diario con E-Z-Mfx-Cfz, en pacientes con las siguientes características: pacientes con TB-MDR o TB-RR, sin tratamiento previo con fármacos de segunda línea, sin evidencia de resistencia a fluoroquinolonas inyectables de segunda línea o con poca probabilidad de tenerla (World Health Organization 2016). De forma abreviada, este esquema se describe por la OMS como: 4-6 meses Km (Am)-Mfx-Pto (Eto)-Cfz-Z-E-H (alta dosis) / 5 meses Mfx-Cfz-Z-E (World Health Organization 2018). Con base en lo anterior, kanamicina y amikacina están incluidos como opciones del esquema acortado, al igual que, protionamida y etionamida.

Según lo establecido en la guía de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos, la reciente actualización de la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis (NTS) (Ministerio de Salud 2018b), incluyó el esquema acortado como una de las cuatro opciones de tratamiento



para pacientes con tuberculosis resistente. Así, en la NTS el esquema acortado incluye las drogas propuestas por la OMS (4-6 meses Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-E-H (alta dosis) / 5 meses Mfx-Cfz-Z-E) y se indica en pacientes con TB-MDR o TB-RR que no han sido previamente tratados con fármacos de segunda línea y cuando la resistencia a fluoroquinolonas y a inyectables de segunda línea ha sido excluida o se considera muy improbable (Ministerio de Salud 2018b).



Cabe precisar, que NTS considera que el esquema acortado se implementará gradualmente en país (sin especificar plazos), por lo tanto, sería una alternativa al esquema estandarizado que está formado por una primera fase de seis a ocho meses con dosis diarias de etambutol (E), pirazinamida (Z), levofloxacin (Lfx), kanamicina (Km), etionamida (Eto), y cicloserina (Cs); seguida por, una segunda fase de 12 a 16 meses con dosis diarias de E-Z-Lfx-Eto-Cs (Ministerio de Salud 2018b), siempre y cuando se cumplan los criterios para su indicación en un grupo específico de pacientes con TB-MDR o TB-RR.



Posterior a la emisión de la actualización de la NTS, la OMS publicó un documento que incluyó dentro de los cambios claves en el tratamiento de la TB-MDR o TB-RR, algunas consideraciones respecto al esquema acortado. Así se precisa que, en estudios observacionales, los esquemas acortados se asociaron con un mayor riesgo de fracaso al tratamiento y recaída en comparación con los esquemas largos, especialmente cuando existe resistencia a los medicamentos claves en el esquema acortado o cuando los esquemas largos tenían uno o más medicamentos del Grupo A (Tabla 3) (World Health Organization 2018). Respecto a los esquemas largos, la OMS considera que ya no se recomienda a la kanamicina y capreomicina, debido al aumento en los fracasos y recaída (World Health Organization 2018). En suma, estos recientes cambios, deben ser evaluados para diseñar o actualizar el mejor esquema de tratamiento para pacientes con TB-MDR dentro del contexto peruano.



Luego del tratamiento, los pacientes con TB-MDR pueden tener las siguientes condiciones de egreso: curado, tratamiento completo, fracaso, o abandono (Ministerio de Salud 2013). Un paciente curado es aquel que concluyó el esquema de tratamiento con agentes de primera línea y cuenta con diez cultivos mensuales negativos consecutivos en los últimos 12 meses del tratamiento programado. La condición de tratamiento completo aplica para el paciente que completó el tratamiento programado sin evidencia de fracaso, pero no implica que cumple el criterio de curado. El fracaso es cuando un paciente no logra la conversión bacteriológica al sexto mes de tratamiento o en quien se produce reversión bacteriológica después del sexto mes; además, se puede otorgar esta condición cuando se demuestra la ampliación de la resistencia a una fluoroquinolona y un medicamento inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina). Finalmente, la condición de abandono es para aquel paciente que inicia tratamiento y lo discontinúa por 30 días consecutivos o más, incluyendo al paciente que toma tratamiento por menos de 30 días y lo discontinúa.

A pesar de las medidas o estrategias implementadas en el Perú los casos de TB-MDR entre el 2008 y 2015 tuvieron una tendencia al aumento. Así, en el año 2008 se diagnosticaron 1,120 casos y en el 2015 1,365 casos (Alarcón et al. 2017). Asimismo, los resultados del tratamiento, de la cohorte de casos de TB-MDR o TB-RR de 2014, señalan que de 1,414 casos de TB-RR que inician tratamiento, 363 (26.9 %) se curan, 333 (24.7 %) completan el tratamiento, 438 (32.5 %) abandonan el tratamiento, y 60 (4.4%) fallecen (Ministerio de Salud 2018c). En tal sentido, es importante que se implementen las mejores medidas destinadas a brindar una atención integral a la persona afectada con TB-MDR que ponga énfasis en aumentar las tasas de curación, reducir las recaídas, disminuir los fracasos al tratamiento, mejorar la adherencia terapéutica, prevención de contagios, y reducir la mortalidad.

La Ley sobre TB establece que, en el Seguro Social de Salud, el asegurado y derechohabiente del Seguro Social de Salud (EsSalud) afectado por tuberculosis en cualquiera de sus formas clínicas goza del derecho a recibir tratamiento gratuito para contrarrestar la enfermedad, así como, atención integral para alcanzar la rehabilitación o mejora de su salud (Congreso de la República 2014). Así, EsSalud brinda los esquemas de tratamiento sobre prevención y control de la tuberculosis que son aprobados por el Ministerio de Salud en su NTS (Ministerio de Salud 2013, 2018b), los mismos que deben cumplir los estándares normados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (Congreso de la República 2014). No obstante, las últimas recomendaciones plasmadas en la guía de la OMS y consecuentemente en la NTS, es cuestionada por algunos médicos especialistas de EsSalud quienes afirman que el esquema acortado no tiene evidencia que respalde su eficacia y seguridad en pacientes con TB-MDR. Con relación a lo expuesto previamente, la Gerencia Central de Prestaciones de Salud a través de la carta N ° 767-GCPS-ESSALUD-2018, le solicita al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) su opinión técnica con respecto al tratamiento con el esquema acortado para TB-MDR.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del esquema acortado (4-6 meses Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-E-H (alta dosis) / 5 meses Mfx-Cfz-Z-E) para el tratamiento de la TB-MDR.

## C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

### ***Kanamicina***

Kanamicina es un antibacteriano de amplio espectro del grupo de los aminoglucósidos que se obtiene de un *Streptomyces kanamyceticus* (Gao et al. 2017). Actúa mediante la unión a la subunidad S30 del ribosoma bacteriano, impidiendo la transcripción del DNA bacteriano, y la síntesis proteica. En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) considera a la kanamicina dentro del catálogo de productos estratégicos con una presentación de 500 y 1000 mg para administración

intravenosa o intramuscular para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente a medicamentos de primera línea (en asociación con otros antituberculosos) (Dirección General de Medicamentos 2014, n.d.-b). La dosis recomendada tanto en adultos y niños con depuración de creatinina normal es de 15 mg/kg/día dividido en dosis iguales cada 8-12 horas. Se recomienda durante el tratamiento realizar un seguimiento estricto al paciente por la alta frecuencia de presentación de eventos adversos a nivel renal, cócleo-vestibular y neuromuscular.



### **Moxifloxacino**

Moxifloxacino es un antibacteriano de amplio espectro del grupo de los quinolonas con actividad tanto para gram-positivos como gram-negativos (Dirección General de Medicamentos 2010). Actúa mediante la inhibición del ADN girasa y topoisomerasa IV que son necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) considera al moxifloxacino dentro del catálogo de productos estratégicos con una presentación de 400 mg para administración vía oral para el tratamiento de pacientes con TB-MDR (Dirección General de Medicamentos 2014, 2010). La dosis recomendada en adultos es de 400 mg/día, y en el Perú se han reportado como eventos adversos la presencia de artralgias, reacciones dérmicas e intolerancia gástrica.

### **Isoniazida**

Isoniazida es un antituberculoso ampliamente utilizado por ser el fármaco con mayor acción bactericida del M. tuberculosis con crecimiento acelerado. El mecanismo de acción de la isoniazida no ha sido claramente establecido y se le atribuye que sea por la inhibición de la síntesis de ácido micólico que lleva a una alteración de su pared celular. En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) considera a la isoniazida dentro del catálogo de productos estratégicos con una presentación de 100 y 300 mg para administración vía oral dentro del esquema primario para el tratamiento de la tuberculosis sensible y también para terapia preventiva con isoniazida (TPI) (Dirección General de Medicamentos 2014, Ministerio de Salud 2013). La dosis recomendada en adultos es de 5 mg/kg/día y de 10 mg/kg/día, en la primera y segunda fase, respectivamente, de un esquema de tratamiento antituberculoso de primera línea. Asimismo, como TPI la dosis recomendada es de 5 mg/kg/día (máximo 300 mg al día) en personas de 15 años o más, y de 10 mg/kg/día (máximo 300 mg al día) en mejores de 15 años por seis meses a un año. Durante el curso del tratamiento, se deben vigilar las concentraciones de transaminasas hepáticas, y la aparición de eventos adversos, tales como, una neuropatía periférica en pacientes de riesgo (se recomienda administrar suplementos de piridoxina), y hepatitis (Organización Mundial de la Salud 2017b). Cabe precisar, que el uso de isoniazida dentro del esquema acortado de la OMS para el tratamiento de la TB-MDR, se basa en una alta dosis de 15 a 20 mg/kg/día.



### **Etambutol**

Etambutol es un fármaco antituberculoso altamente específico y activo contra el complejo *Mycobacterium avium* en pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (Drew 2017). Su mecanismo de acción no está bien definido y se considera que tiene una actividad bacteriostática mediada por la inhibición de la enzima arabinosil transferasa que interviene en la formación de la pared celular micobacteriana (Drew 2017). En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) considera al etambutol dentro del catálogo de productos estratégicos con una presentación de 400 mg para administración vía oral para el tratamiento de pacientes con tuberculosis activa e infecciones por el complejo *Mycobacterium avium* (Dirección General de Medicamentos n.d.-a, 2014). La dosis recomendada en adultos es de tres tabletas de 400 mg con una dosis máxima de 1,2 gr/día en pacientes con depuración de creatinina normal. Dentro de los eventos adversos frecuentes se encuentra la neuritis óptica dependiente de la dosis que puede deteriorar la agudeza visual y la visión cromática hasta llegar a la ceguera (Fraunfelder, Sadun, and Wood 2006).

### **Pirazinamida**

Pirazinamida es un fármaco que tiene espectro bactericida solo contra *Mycobacterium tuberculosis* en el medio intracelular ácido de los macrófagos y en zonas de inflamación aguda (Dirección General de Medicamentos n.d.-c). Respecto a su mecanismo de acción, se presume que actúa mediante la interacción con la pirazinamidasa para convertirse en ácido pirazinoico que reduce el pH y con ello se genera la inhibición en el crecimiento del micobacterium (Drew 2018). En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) considera a la pirazinamida dentro del catálogo de productos estratégicos con una presentación de 500 mg para administración vía oral para el tratamiento de pacientes con TB (Dirección General de Medicamentos 2014, n.d.-c). La dosis recomendada en adultos es de tres tabletas de 500 mg/día o 25 mg/kg hasta una dosis máxima de 1,5 g/día por vía oral (Dirección General de Medicamentos n.d.-c). Se reporta que los eventos adversos más importantes son hepatotoxicidad, intolerancia gastrointestinal, poliartralgias e hiperuricemia asintomática.

### **Protionamida**

Protionamida es un derivado del ácido tioisonicotínico que mediante la activación enzimática en la micobacteria genera inhibición de la síntesis del ácido micólico (Donald and McIlleron 2009). En el Perú no se encuentra incluido dentro del PNUME ni en el catálogo de productos estratégicos (Dirección General de Medicamentos 2014); sin embargo, al tener una estructura farmacológica y mecanismo de acción muy similar con la etionamida (Donald and McIlleron 2009), la NTS considera que puede ser reemplazada por esta hasta que se encuentre disponible (Ministerio de Salud 2018b). La dosis recomendada en adultos es de 15-20 mg/día con una dosis máxima de 1 gr/día.



Dentro de los eventos adversos más frecuentes, se encuentran las náuseas, hipotiroidismo, alteraciones nerviosas y hepatotoxicidad (Donald and McIlleron 2009).

### Clofazimina

Clofazimina es un pigmento de riminofenazina liposoluble cuyo mecanismo de acción no está del todo claro, aunque se sugiere que interfiere a nivel de la membrana con procesos de intercambio iónico y respiración celular (Mirnejad et al. 2018). En el Perú se encuentra incluido dentro del PNUME como medicamento antileproso con una presentación de 50 y 100 mg para administración vía oral. La dosis recomendada en adultos con TB-MDR es de 50 a 100 mg/día. Los eventos adversos descritos con mayor frecuencia son: malestar gastrointestinal, decoloración de la piel, ictiosis y elevación de enzimas hepáticas (Xu, Jiang, and Xiao 2012). Cabe precisar que, en los últimos años algunas publicaciones reportan la presencia de una resistencia cruzada entre clofazimina y bedaquilina que debe ser tomada en cuenta dentro del tratamiento de pacientes con TB-MDR (Xu et al. 2017, Somoskovi et al. 2015, Ismail et al. 2018).

A continuación, se muestra una tabla resumiendo los medicamentos que componen el esquema acortado para el tratamiento de la tuberculosis resistente, junto con sus registros sanitarios y costos unitarios obtenidos del sistema SAP/R3 de EsSalud.

**Tabla 4.** Medicamentos que componen el esquema acortado para el tratamiento de la tuberculosis resistente.

Producto sanitario	Registro sanitario	Costo unitario* (S/)
Kanamicina 1g	EN03594	5.80
Moxifloxacino 400 mg	EN05021	5.13
Isoniazida 100 mg	EN00051	0.13
Etambutol 400 mg	EE00848	0,13
Pirazinamida 500 mg	EN02334	0.11
Protionamida	Sin registro sanitario	No disponible
Clofazimina 100 mg	Sin registro sanitario, pero incluido en el PNUME	No disponible

\*Obtenido del SAP/R3

Nota: La Resolución Ministerial N° 752-2018/MINSA considera que, para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME, la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública debe tener o gestionar su autorización ante la DIGEMID.

### III. METODOLOGÍA



#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura publicada en los últimos diez años, con respecto a la eficacia y seguridad del esquema acortado incluido en la NTS (4-6 meses Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-E-H (alta dosis) / 5 meses Mfx-Cfz-Z-E) comparado con el esquema estandarizado en pacientes adultos con TB-MDR. Asimismo, con el propósito de complementar la evidencia y describir las tecnologías sanitarias de interés que componen los esquemas, se revisó en primer lugar la información disponible por entes reguladores y normativos de autorización comercial o aprobación de uso en el Perú.



Se empleó el motor de búsqueda para las bases de datos bibliográficas de PubMed, MEDLINE vía OVID, EMBASE, Web of Science, Scopus, *Cochrane Library*, y LILACS. Se realizó adicionalmente, una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Health Care Research and Quality* (AHRQ), *National Guideline Clearinghouse* (NGC) de los Estados Unidos, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) de Canadá, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) de Escocia, el Ministerio de Salud de Perú, y de organismos o sociedades que brindan recomendaciones a nivel internacional (OMS y Organización Panamericana de la Salud).



Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún, en la página web *ISRCTN registry* o *www.clinicaltrials.gov* que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación (Jones et al. 2014).

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron términos relacionados a la población de interés, la intervención, el esquema comparado y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsquedas junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica, se describen en el Anexo 1.

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Los registros obtenidos luego de las búsquedas en cada una de las bases de datos bibliográficas fueron importados al programa de gestión de referencias EndNote™ X8 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) (Licencia personal N° 3151821399) donde se fusionaron y eliminaron duplicados. Seguidamente, se generó un archivo con extensión "Refman RIS" el cual fue importado al aplicativo web *Rayyan* (<http://rayyan.qcri.org/>) para hacer la evaluación de los registros en base a títulos y resúmenes que guarden relación con la pregunta PICO validada y seleccionar aquellos que serán evaluados a texto completo.

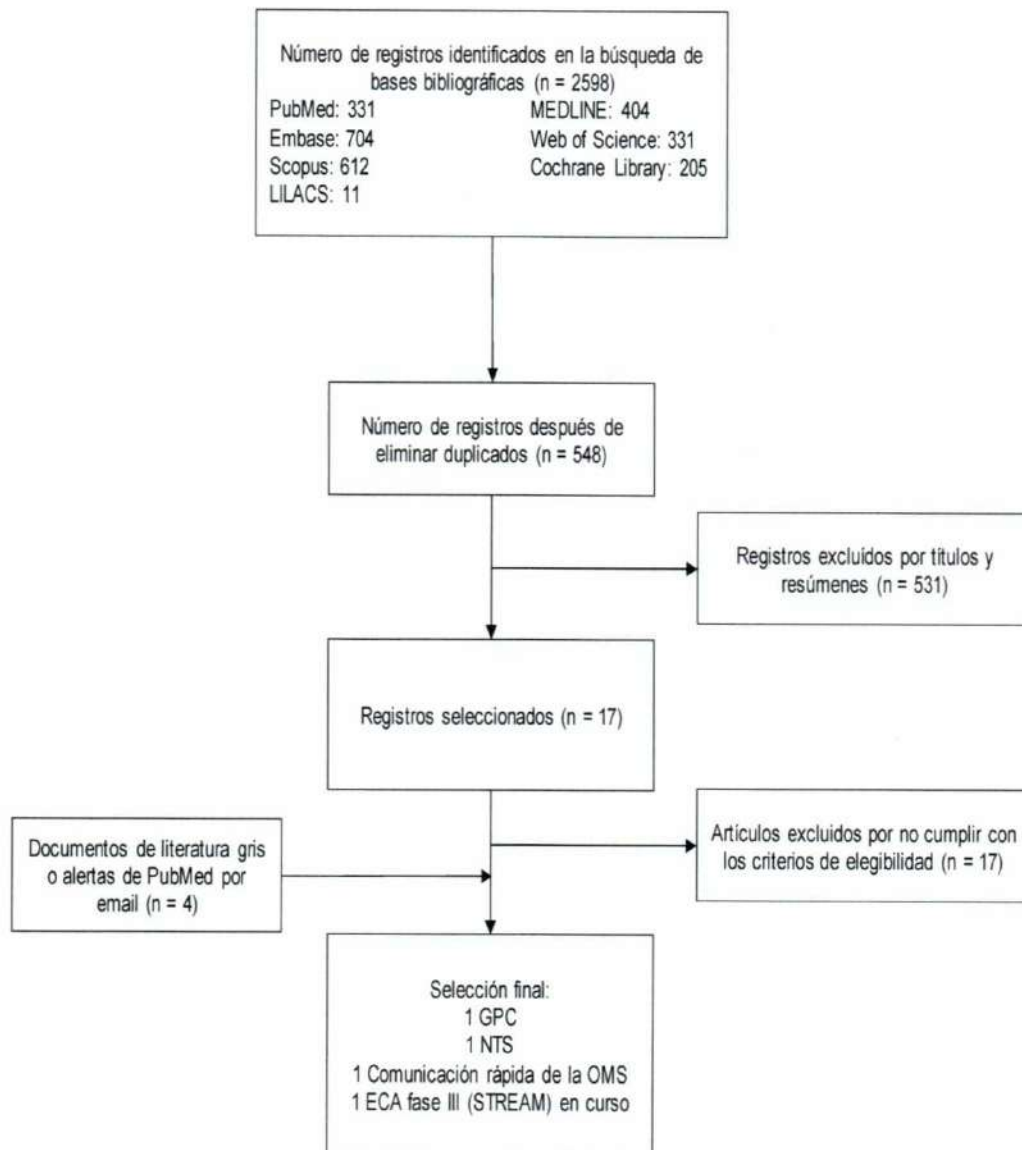
En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), y guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO. En el caso que las RS identificadas fueran de baja calidad o no solo incluyeran ECA fase III, se optará por extraer y evaluar de forma independiente los ECA fase III identificados en dichas RS.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 6 de junio de 2018.



## IV. RESULTADOS

### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica, de los últimos diez años, relacionada al uso del esquema acortado comparado con el esquema estandarizado en pacientes adultos con TB-MDR.

En la presente sinopsis se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión:

### Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- World Health Organization. WHO treatment guideline for drug-resistant tuberculosis, 2016 update, October 2016 revision (World Health Organization 2016).

### Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)

No se encontraron ETS que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

### Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis (RS)

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Ahmad et al. *Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis* (Ahmad et al. 2018). Esta RS no responde a la pregunta PICO de interés, al haber excluido a los pacientes tratados con el esquema acortado, considerando que, este grupo de pacientes formaba parte de una RS en curso.
- Ahmad Khan et al. *Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses* (Ahmad Khan et al. 2017). Esta RS no responde directamente a la pregunta PICO de interés, al reportar únicamente algunos desenlaces (éxito vs falla/recaída; éxito vs falla/recaída o mortalidad; y, éxito vs falla/recaída, mortalidad o pérdida de seguimiento) para el esquema acortado, sin incluir un comparador; es decir, únicamente estimaron la proporción de los desenlaces evaluados para pacientes tratados con el esquema acortado.
- World Health Organization. *WHO treatment guideline for drug-resistant tuberculosis, 2016 update, October 2016 revision*. Es esta guía se reporta los resultados de un meta-análisis que compara algunos desenlaces (éxito vs falla/recaída; éxito vs falla/recaída o mortalidad; y, éxito vs falla/recaída, mortalidad o pérdida de seguimiento) para el esquema acortado vs esquemas largos. No obstante, la información reportada es escasa y no se ha publicado la versión completa de esta RS con meta-

análisis comparado los esquemas de tratamiento. Por lo anteriormente mencionado, la descripción de los resultados del meta-análisis se realizarán como parte de la guía de la OMS 2016.



### Ensayos Clínicos

No se encontraron ensayos clínicos que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.



### Ensayos Clínicos en curso o no publicados

#### Publicación incluida en la sección de descripción y evaluación:

Se encontró un único ensayo clínico de fase III terminado que responde a la pregunta PICO del presente dictamen. Dicho ensayo se titula como "*The evaluation of a standardised treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB)*", y está registrado en *ISRCTN registry* con el código *ISRCTN78372190*. Sin embargo, aún no se disponen de los resultados finales en la literatura revisada para la primera etapa de este estudio conocido con el acrónimo *STREAM*.



### Documentos Técnicos

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Resolución Ministerial N° 715-2013/MINSA. Aprueban Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis Lima, Perú: MINSA; 2013; y su modificatoria mediante Resolución Ministerial N° 752-2018/MINSA. Aprueban la modificación de la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis Lima, Perú: MINSA; 2018 (Ministerio de Salud 2013, 2018b).
- World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) (World Health Organization 2018).

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

#### **World Health Organization. WHO treatment guideline for drug-resistant tuberculosis, 2016 update, October 2016 revision.**

Es una guía sobre tratamiento de la tuberculosis resistente elaborada por la OMS que actualizó una guía previa de 2011. El desarrollo de la guía tuvo como uno de sus objetivos, el evaluar la efectividad y seguridad de regímenes estandarizados de hasta doce meses (régimen acortado) de duración para el tratamiento de pacientes con TB-MDR o TB-RR, cuando se compara con los esquemas estandarizados de larga duración.

La guía basa gran parte de sus recomendaciones en una revisión sistemática y meta-análisis, así como también, los niveles de calidad de la evidencia se basan en el sistema GRADE para el nivel de evidencia y grado de recomendación (Guyatt et al. 2008). No obstante, la revisión sistemática con meta-análisis, en el cual, se basan dichas recomendaciones solo incluye estudios observacionales realizados en Asia y África.

La guía considera que un régimen corto de nueve a doce meses puede ser usado en vez de los regímenes prolongados en pacientes adultos y niños con TB-MDR o TB-RR, quienes no ha sido tratados previamente con fármacos de segunda línea, y en quienes se ha excluido resistencia a fluoroquinolonas y agentes inyectables de segunda línea o dicha resistencia se considerada poco probable (Recomendación condicional<sup>1</sup>, Evidencia de muy baja certeza<sup>2</sup>).

Así el esquema recomendado para el tratamiento de pacientes con TB-MDR o TB-RR está compuesto por cuatro a seis meses kanamicina (Km), moxifloxacino (Mfx), protionamida (Pto), clofamicina (Cfz), pirazinamida (Z), etambutol (E), isoniazida en alta dosis (H) / cinco meses moxifloxacino (Mfx), clofamicina (Cfz), pirazinamida (Z), etambutol (E). Este esquema puede ser resumido como 4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-E-H (altas dosis) / 5 Mfx-Cfz-Z-E.

La recomendación del esquema acortado en TB-MDR o TB-RR se basa en un meta-análisis, realizado por la OMS y un grupo de colaboradores, de estudios publicados y no publicados que evaluaron un régimen estandarizado de al menos nueve meses de tratamiento (Régimen Bangladesh). Un comité de expertos identificó los estudios con un tiempo de duración entre 9-12 meses de duración (Regímenes acortados para TB-MDR) para evaluar como desenlaces, la probabilidad de éxito en el tratamiento (cura o

<sup>1</sup> En el caso de una recomendación condicional, la mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada, pero un número importante de ellos no. Para los clínicos se reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias. Para los gestores existe la necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés.

<sup>2</sup> Evidencia de muy baja certeza se considera cuando cualquier estimación del efecto es muy incierta.



finalización de tratamiento), identificar las características de base asociadas con el éxito del tratamiento, y comparar estos desenlaces con aquellos de pacientes tratados con el tratamiento convencional (al menos 18 meses de duración). Lo que dio un total de seis estudios observacionales (algunos no publicados y con datos agregados) incluidos en el meta-análisis (N=1205). Estos estudios se realizaron en: Bangladesh (n=493), Uzbekistán (n=65), Suazilandia (n=24), Camerún (n=150), Nigeria (n=65), y en siete países de África Subsahariana (n=408). Algunos detalles de estos estudios se presentan a continuación.

**Tabla 5.** Características de los seis estudios en el meta-análisis de la guía OMS

Estudios	Bangladesh 2005-2011	Nigeria 2008-2010	Camerún 2008-2011	Uzbekistán 2013-2015	África Subsahariana 2013-2015	Suazilandia 2014-2015
Estado	Publicado	Publicado	Publicado	En curso	En curso	En curso
Datos disponibles	Individuales	Agregados	Agregados	Individuales	Agregados	Individuales
Datos de recaídas a dos años de terminado el tratamiento	Sí	Sí	No	No	No	No
Pacientes incluidos en el análisis	493	65	150	65	408	24

**Fuente:** Adaptado de WHO treatment guideline for drug-resistant tuberculosis, 2016 update, Annexes 4, 5, and 6.

Los resultados muestran diferencias significativas (en términos de no superposición de los límites de confianza) en la proporción ponderada de éxito del tratamiento vs falla, recaída o muerte entre el régimen acortado (90.3 %, Límite de confianza 95 %: 87.8-92.4) y el convencional (78.3, Límite de confianza 95 %: 71.2-84.0). Asimismo, existen diferencias para la proporción ponderada de éxito vs falla, recaída, muerte, o pérdida de seguimiento entre ambos regímenes (régimen acortado: 83.7 %, Límite de confianza 95%: 79.2-87.4 vs régimen convencional: 61.7 %, Límite de confianza 95 %: 53.1-69.6). Finalmente, no se encontraron diferencias en la proporción ponderada de éxito del tratamiento vs falla o recaída entre el régimen acortado (97 %, Límite de confianza 95 %: 92.4-99.2) y el tratamiento convencional (91.2 %, Límite de confianza 95 %: 86.1-94.6).

Asimismo, la guía considera que la disponibilidad de pruebas rápidas y confiables sería relevante para poder decidir qué pacientes serían elegibles para el régimen acortado. Ante un paciente con TB-MDR, se recomienda emplear el GenoType® como prueba inicial

directa para detectar resistencia a fluoroquinolonas y medicamentos inyectables de segunda línea (Recomendación condicional<sup>3</sup>, Evidencia baja<sup>4</sup> a moderada<sup>5</sup> calidad), en lugar de pruebas de sensibilidad a medicamentos en cultivos.

Es de notar que la recomendación que hace esta guía sobre el régimen acortado en pacientes con TB-MDR, se basa en seis estudios observacionales, tres de ellos con menos de 100 pacientes; por lo cual, se clasifica esta recomendación con un nivel de evidencia de muy baja certeza.

## ii. ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO O NO PUBLICADOS

### **The evaluation of a standardised treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB).**

ECA, etiqueta abierta, multicéntrico, fase III, de no inferioridad, auspiciado por la *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, que se encuentra registrado en *ISRCTN registry* con el código ISRCTN78372190 y tiene como objetivo el evaluar la eficacia y seguridad del esquema acortado de tratamiento para TB-MDR. Este ECA se encuentra como finalizado y se realizó en cuatro países (Etiopía, Mongolia, Sudáfrica y Vietnam) dentro de los cuales no se incluye a pacientes provenientes de Perú; por lo tanto, no se podrían esperar resultados específicos para la población peruana con TB-MDR.

## iii. DOCUMENTOS TÉCNICOS

### **Resolución Ministerial N° 715-2013/MINSA. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis; y su modificatoria Resolución Ministerial N° 752-2018/MINSA**

La Resolución Ministerial N° 715-2013/MINSA, del año 2013 no incluía al régimen acortado para el tratamiento de la TB-MDR. Posteriormente, en agosto del presente año el Ministerio de Salud emitió la Resolución Ministerial N° 752-2018/MINSA, en donde se incluye por primera vez al régimen acortado, usando esta denominación o de "esquema acortado" como una de las cuatro alternativas de tratamiento en pacientes con TB resistente que se implementarán gradualmente en el país

La NTS considera que se debe seleccionar cuidadosamente a los pacientes y lograr una completa adherencia al esquema acortado cuya prescripción está a cargo del médico consultor en coordinación con el responsable o coordinador de los servicios de

<sup>3</sup> En el caso de una recomendación condicional, la mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada, pero un número importante de ellos no. Para los clínicos se reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias. Para los gestores existe la necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés.

<sup>4</sup> Es muy probable que futuras investigaciones modifiquen la estimación del efecto.

<sup>5</sup> Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.

prevención y control de la TB en las direcciones/gerencias regionales de salud o en quien se delegue.

El esquema acortado está indicado en pacientes con TB-MDR o TB resistente a rifampicina que no han sido previamente tratados con fármacos de segunda línea y en quienes la resistencia a las fluoroquinolonas y a los inyectables de segunda línea ha sido excluida o se considera muy improbable. Asimismo, como criterio de inclusión se menciona que se debe confirmar la susceptibilidad o se presume la efectividad de las quinolonas e inyectables de segunda línea. En cuanto a los criterios de exclusión, se mencionan que el régimen acortado solo puede ser utilizado en pacientes con TB-MDR que no tengan las siguientes condiciones: a) resistencia confirmada o sospecha de ineficacia de las quinolonas y/o de los inyectables de segunda línea; b) tratamiento previo por más de un mes con alguno de los fármacos de segunda línea del régimen acortado (kanamicina) o de una fluoroquinolona o inyectable de segunda línea que puede producir resistencia cruzada; c) Intolerancia a uno o más de los medicamentos del régimen acortado o riesgo incrementado de toxicidad (interacciones de fármacos, cardiotoxicidad) (reacciones adversas leves no son motivo de exclusión); d) embarazo; e) TB extrapulmonar.

En el caso de los medicamentos que componen el esquema acortado (4-6 meses Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-E-H (alta dosis) / 5 meses Mfx-Cfz-Z-E), la NTS considera que no se pueden incluir los nuevos medicamentos (linezolid, bedaquilina y delamanid) y permite reemplazar los medicamentos, solo bajo criterios establecidos. En ese sentido, moxifloxacino no se puede cambiar por levofloxacino, etionamida puede reemplazar a la protionamida, amikacina se puede utilizar en lugar de kanamicina cuando no se encuentre disponible.

Es de resaltar que la NTS incluye además los siguientes considerandos que deben tomarse en cuenta en las decisiones terapéuticas: a) si la baciloscopia sigue siendo positiva al final del cuarto mes, la fase intensiva del tratamiento se prolongara hasta que se haga negativa, hasta un máximo de seis meses; b) el test de sensibilidad para la pirazinamida, etambutol, etionamida/protionamida, clofazimina, no es un requisito esencial antes de iniciar el esquema acortado y se recomienda no realizarlo; c) el médico tratante puede decidir la utilización del régimen acortado aún con la presencia de resistencia a la pirazinamida, etambutol y etionamida/protionamida; d) todo paciente que recibirá tratamiento para TB-MDR, se le realizará una prueba de sensibilidad para fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea, sin condicionar el inicio del tratamiento a la obtención de los resultados; e) el régimen acortado puede usarse en personas con virus de la inmunodeficiencia humana.

Cabe precisar, que la NTS no incluye referencias, estudios o detalles de alguna revisión empleada para la formulación de los tratamientos antituberculosos que permita evaluar el nivel de calidad de la evidencia empleada para sus recomendaciones. No obstante, menciona que su aplicación es obligatoria en todos los establecimientos de salud sean



públicos, privados o mixtos, por lo cual, correspondería su aplicación al contexto de la seguridad social (EsSalud).



### **World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)**

Este documento elaborado por la OMS menciona que, luego de publicadas las guías de la OMS en octubre de 2016, se dispone de nueva evidencia que requiere ser evaluada. En tal sentido, se desarrolló una reunión con el grupo de desarrollo de guías de práctica clínica de la OMS en julio de 2018, para hacer una evaluación de la evidencia científica y desarrollar las nuevas guías para el tratamiento de la TB-MDR que serán publicadas a fines del 2018 y reemplazarán a las guías 2016.



Se establece como objetivo del documento, el informar a los responsables de los programas de tuberculosis y los países miembros de la OMS, sobre aspectos clave en la formulación de los esquemas de tratamiento de TB-MDR que surgen de la evaluación de la nueva evidencia. Se menciona que se disponen de nueva información proveniente de 26 países, luego de una convocatoria pública de la OMS para incluir resultados de pacientes tratados por TB-MDR. Además, se menciona que se dispone de los resultados finales de la primera etapa del estudio STREAM; sin embargo, no se presentan dentro del documento ni se cita el documento en dónde pueden ser encontrados.



Respecto a los esquemas largos de tratamiento, se brinda una clasificación de tres grupos de medicamentos según su prioridad de recomendación (Ver Tabla 3). Así, el Grupo A incluye los fármacos que deberían ser priorizados: levofloxacino/moxifloxacino, bedaquilina y linezolid, continuando con el Grupo B (fármacos que pueden ser agregados), y el Grupo C (fármacos que pueden ser usados para completar los esquemas y cuando los agentes del Grupo A y B no pueden ser usado). Los medicamentos que ya no se recomiendan y no se incluyen dentro de los grupos son kanamicina y capreomicina, mencionando que es debido al aumento del riesgo de fracaso al tratamiento y la recaída asociada con su uso en esquemas largos de TB-MDR.

Para este documento se especifica que, el esquema acortado es usualmente compuesto por 4-6 meses Km (Am)-Mfx-Pto (Eto)-Cfz-Z-E-H (alta dosis) / 5 meses Mfx-Cfz-Z-E; es decir, kanamicina y amikacina están incluidos como opciones del esquema acortado, al igual que, protionamida y etionamida.

En cuanto al esquema acortado, se menciona que los resultados de la primera etapa del estudio STREAM, en pacientes elegibles, muestran similares tasas de éxitos entre los pacientes que recibieron el esquema acortado y esquemas largos conforme a las recomendaciones previas de la guía 2016. Por otro lado, se menciona que, en estudios observacionales, el esquema acortado (equivalente al utilizado en el STREAM) obtuvo similares resultados de tasas de éxito comparado con los esquemas largos, con un bajo riesgo de interrupción de tratamiento. No obstante, el esquema acortado fue asociado con alto riesgo de falla al tratamiento y recaídas, especialmente, cuando existe resistencia



a los medicamentos clave del esquema corto o cuando los esquemas largos incluyen uno o más fármacos del Grupo A. También se precisa que la elección del tratamiento depende de varios factores. Entre ellos se menciona, la necesidad de garantizar que se excluya la resistencia al fármaco (al menos a las fluoroquinolonas e inyectables) antes de comenzar el tratamiento, especialmente para el esquema corto de tratamiento.



En el caso de programas que tienen buenos resultados con el uso del esquema acortado estandarizado y con adecuada capacidad de farmacovigilancia se recomienda: a) Reemplazar kanamicina con amikacina en el esquema acortado, sin esperar a que se agoten los stocks de kanamicina; b) Informar a los pacientes acerca de los beneficios y daños de continuar el tratamiento el esquema acortado sin kanamicina; c) Intensificar el monitoreo clínico, de seguridad y microbiológico para cambiar rápidamente hacia esquemas largos ante los primeros signos de falta de respuesta, ototoxicidad o intolerancia al fármaco.



Asimismo, dentro de las condiciones para iniciar el tratamiento con el esquema acortado en pacientes nuevos con TB-MDR, se menciona que los pacientes no deben tener ninguna de las siguientes características: a) Resistencia o sospecha de inefectividad a los fármacos del esquema acortado (excepto resistencia a isoniazida); b) Exposición por más de un mes a uno o más de dos líneas de fármacos en el esquema (a menos que se confirme la susceptibilidad de estos medicamentos de segunda línea); c) Intolerancia a cualquier fármaco del esquema acortado o riesgo de toxicidad; d) Embarazo; e) Enfermedad diseminada, meningea o TB del sistema nervioso central, o TB extrapulmonar en pacientes con VIH.

Finalmente, se considera que existe un vacío de evidencia sobre los efectos de reemplazar algunos de los agentes del esquema acortado, como, por ejemplo: reemplazar el inyectable por bedaquilina, o reemplazar moxifloxacino con levofloxacino.

## V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión con relación a la mejor evidencia disponible de los últimos diez años, con respecto a la eficacia y seguridad del esquema acortado comparado con el esquema estandarizado en pacientes adultos con TB-MDR. En tal sentido, la búsqueda de la literatura científica identificó una GPC, una NTS, el comunicado rápido de la OMS, y un ECA fase III terminado (según *ISRCTN registry*) cuyos resultados finales no han sido publicados.

Como punto inicial de discusión, se debe tener en cuenta que en el Perú los lineamientos para la prevención y control de la tuberculosis en todos los establecimientos de salud, sean públicos o privados, son establecidos por el Ministerio de Salud que a través de la NTS brinda las pautas específicas de los esquemas de tratamiento para TB-MDR (Ministerio de Salud 2018b, 2013). En dicho contexto, el esquema estandarizado para el tratamiento de la TB-MDR fue el esquema recomendado en la NTS del año 2013 y que se sigue manteniendo en su modificatoria del presente año para aquellos pacientes que por sus características clínicas son candidatos a recibirlas (Ministerio de Salud 2013) e incluye al grupo de pacientes en los cuales se recomienda el uso del esquema acortado (Ministerio de Salud 2018b). Bajo este contexto, el esquema estandarizado sería una opción terapéutica que es ampliamente usada en el Perú, incluyendo al grupo de pacientes que forman parte de la pregunta PICO del presente dictamen. Así, el uso de un nuevo esquema de tratamiento, como es el caso del esquema acortado, debe demostrar un mejor beneficio clínico neto frente al esquema estandarizado en pacientes con TB-MDR que sean candidatos a recibirla.

A nivel internacional, la guía de la OMS del 2016 fue la primera en recomendar el uso del esquema acortado. La recomendación se basó en los resultados de un meta-análisis realizado por el equipo de autores de la guía en donde se incluyeron seis estudios observacionales realizados en Asia y África con bajo número de pacientes (World Health Organization 2016). Por lo cual, la guía considera que, la recomendación del esquema acortado se basa en evidencia de muy baja certeza, es decir que la estimación del efecto es muy incierta. Asimismo, se debe tener en cuenta que, tres de los estudios incluidos no han sido publicados o solo se incluyeron datos agregados, por lo cual no es posible hacer una valoración crítica de su metodología y resultados. Esta guía también menciona que el esquema acortado está indicado solo en pacientes con TB-MDR o TB-RR que cumplen las siguientes condiciones: sin tratamiento previo con fármacos de segunda línea, sin evidencia de resistencia a fluoroquinolonas inyectables de segunda línea o con poca probabilidad de tenerla, y que la enfermedad esté localizada a nivel pulmonar. Finalmente, un detalle importante de esta guía son los desenlaces combinados en comparación con los que se emplearon en el meta-análisis, como, por ejemplo, un éxito terapéutico vs falla, recaída, muerte, o pérdida de seguimiento; con lo cual existe incertidumbre respecto a los beneficios que se obtendrían con el esquema acortado en cada uno de los desenlaces de manera independiente que se incluyen en la pregunta PICO del presente dictamen.



Cabe precisar que, de los estudios observacionales incluidos en el meta-análisis de la guía de la OMS, el estudio realizado en Bangladesh fue el que incluyó el mayor número de pacientes (Van Deun et al. 2010); empero, se trata de un estudio observacional con serios problemas metodológicos y posibles sesgos. Entre ellos, se puede mencionar el alto número de pacientes elegibles que fueron excluidos o se negaron a participar, pese a que los pacientes reclutados provenían de establecimientos de salud de una fundación; la falta de una estimación previa del tamaño de la cohorte; y, diferentes periodos de tiempo para la evaluación de los regímenes en las cohortes que podrían haber modificado la sensibilidad a cada uno de los medicamentos incluidos en los esquemas evaluados. Los otros dos estudios publicados (Piubello et al. 2014, Kuaban et al. 2015), incluidos en el meta-análisis, son de bajo nivel de evidencia, debido a que también se tratan de estudios observacionales y el número limitado de participantes; además de no evaluar los desenlaces en el mediano y largo plazo para una enfermedad con alto riesgo de recaída.

La guía de la OMS 2016 está siendo actualizada y se tiene prevista su publicación para fines del presente año (World Health Organization 2018). Como avance de esta actualización, en agosto del presente año fue publicado un documento técnico por parte de la OMS conteniendo algunos cambios importantes en el tratamiento de la TB-MDR o TB-RR. De forma muy resumida en el documento y sin incluir fuentes documentales o citas bibliográficas, se menciona que en estudios observacionales el régimen acortado fue asociado con un alto riesgo de falla al tratamiento y recaídas comparado con los esquemas largos. Asimismo, agrega que es necesario que se excluya la presencia de resistencia a los fármacos indicados dentro del esquema acortado para el tratamiento de TB-DMR antes de iniciar el tratamiento para TB-MDR, especialmente, en el esquema acortado. Todos estos cambios y observaciones son importantes, sin embargo, solo hasta la publicación de la nueva guía se podrá hacer una evaluación más amplia de la evidencia que sustentará las nuevas recomendaciones de la guía 2018.

Con respecto a la NTS realizada por Ministerio de Salud del Perú, menciona al esquema acortado como una alternativa terapéutica que será implementada gradualmente en pacientes con TB-MDR o TB-RR, bajo similares condiciones de la guía de la OMS. De manera general, las indicaciones tanto en la NTS como en la guía de la OMS 2016 y el documento técnico de la OMS 2018, consideran que no se debe indicar el esquema acortado cuando exista resistencia o sospecha de ineficacia a las quinolonas y a los inyectables de segunda línea. Un detalle importante que se precisa en la NTS, es que no se debe condicionar el inicio del tratamiento a la obtención de los resultados de las pruebas de sensibilidad para fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea, los mismos que debe ser realizados antes de tomar la decisión clínica de iniciar el tratamiento (Ministerio de Salud 2018b). Al respecto, la OMS en su documento de cambios claves para el tratamiento de la TB-MDR o TB-RR, menciona que es necesario garantizar que se excluya la resistencia al fármaco (al menos a las fluoroquinolonas e inyectables) antes de comenzar el tratamiento, especialmente para el esquema corto de tratamiento. No obstante, la actualización de la NTS considera que el tratamiento con el esquema acortado puede iniciarse sin disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad,



con lo cual, no se excluiría la resistencia a los fármacos antituberculosos antes de iniciar el tratamiento.

La evidencia disponible respecto al uso del esquema acortado para la población de la pregunta PICO de interés, tiene un alto grado de incertidumbre, no puede ser interpretada adecuadamente para desenlaces individuales de interés, y proviene de estudios que no han sido diseñados para determinar su eficacia y seguridad. Adicionalmente, existe preocupación acerca de si su uso incrementaría la resistencia antimicrobiana (Dheda et al. 2018). Actualmente, no existen resultados de ECA fase III publicados en la literatura revisada que comparen al esquema acortado con el esquema estándar, y se proyecta que los resultados de un estudio con estas características estén disponibles en el corto plazo cuando se publiquen los resultados finales de la primera etapa del estudio STREAM. Cabe precisar que, actualmente la OMS en su documento de cambios claves menciona que ya se disponen de estos resultados; aunque, no se presentan dentro del documento ni se cita el documento en dónde pueden ser encontrados.

Es importante resaltar que recientemente (septiembre 2018) fue publicada una revisión sistemática (RS) con meta-análisis de datos individuales de pacientes con TB-MDR con el objetivo de evaluar la efectividad del uso de medicamentos antituberculosos (Ahmad et al. 2018). Sin embargo, esta RS excluyó estudios de pacientes tratados con el esquema acortado, bajo el argumento de que existía un meta-análisis en curso para esta población. Así, este meta-análisis fue realizado y publicado el 2017 por Ahmad Khan et al., que incluyó solo cinco estudios observacionales (tres publicados y dos no publicados) con un total de 796 pacientes (Ahmad Khan et al. 2017) sin incluir un comparador; es decir, únicamente estimaron la proporción de los desenlaces evaluados para pacientes tratados con el esquema acortado. Cabe precisar que estos estudios fueron incluidos en el meta-análisis de la guía de la OMS. Los autores del estudio de Ahmad Khan et al., concluyen que la extrapolación de los resultados estimados solo de estudios observacionales serían inciertos en pacientes con TB-MDR o TB-RR que no cumplen con algunos criterios de indicación del esquema acortado, principalmente la exclusión de la resistencia, y considerando que la clave del éxito del tratamiento sería la susceptibilidad inicial a fluoroquinolonas, pirazinamida e inyectables de segunda línea y que la generalización de los resultados deben ser reforzados por ensayos clínicos que comparen directamente al esquema estandarizados con el estándar. Por lo tanto, se espera que los resultados finales de la primera etapa del estudio STREAM aporten la evidencia requerida respecto a la eficacia y seguridad del esquema acortado.

En lo que respecta al perfil de seguridad del esquema acortado, la ausencia de ECA en la literatura no permite disponer de información que permita contrastar el balance riesgo beneficio que se tendría con el esquema acortado y el estándar. Asimismo, no se dispone de información en la guía de la OMS, en el documento técnico de la OMS, ni en la NTS que reporten los eventos adversos serios que estén relacionados con el uso del esquema acortado.







Otro detalle a considerar y que ha sido mencionado por los médicos neumólogos es la alta frecuencia de mutaciones del gen *katG* en el Perú comparado con el gen *inhA*, que podría influir en la respuesta al uso de la isoniazida a altas dosis. Al respecto, algunos estudios reportan que existen variaciones geográficas en las mutaciones del gen *katG* (Bollela 2016, Romay 2012) encontrando que en algunos países de la región esta mutación es menor a los países asiáticos en los cuales se han realizado diversos estudios sobre el esquema acortado (Bollela 2016). En nuestro país, un estudio reporta que, en 73 muestras resistentes a medicamentos antituberculosos de primera línea, un 83,6 % son por gen *katG* para isoniazida. En tal sentido, la opinión de los especialistas es que esto podría afectar el uso de isoniazida a altas dosis en el Perú.

Por lo tanto, existe incertidumbre acerca de la eficacia y seguridad del esquema acortado recomendado por la OMS para el tratamiento de pacientes con TB-MDR, con lo cual, no se puede establecer un balance de riesgo beneficio positivo para el esquema acortado sobre el estándar, así como, su potencial efecto sobre el incremento en la resistencia antimicrobiana ante fallas al tratamiento o recaídas. Finalmente, la recomendación del esquema acortado realizado por la guía de la OMS 2016, se apoya en la evidencia de bajo nivel y muy baja calidad proveniente de estudios observacionales, con bajo número de pacientes, en contextos diferentes al sistema de salud peruano, y con criterios de inclusión de pacientes sujetos a los resultados de pruebas de determinación de resistencia que no están ampliamente disponibles en los programas de tuberculosis. Esto es de especial relevancia, puesto que la recomendación de la actualización de la NTS peruana, sobre la implementación de uso del esquema acortado recae en la recomendación de la OMS.



## VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento se evaluó la evidencia científica publicada hasta la actualidad en relación al uso de del esquema acortado (9-11 meses) de la OMS comparado con el esquema estándar (18-24 meses) en el tratamiento de TB-MDR.
- El esquema acortado ha sido recomendado por la OMS en el año 2016 y está compuesto por una fase intensiva de cuatro a seis meses de tratamiento diario con altas dosis de isoniazida (H), etambutol (E), pirazinamida (Z), moxifloxacino (Mfx), kanamicina (Km), protionamida (Pto), y clofazimina (Cfz); seguida por, una fase de continuación de cinco meses de tratamiento diario con E-Z-Mfx-Cfz, en pacientes con las siguientes características: pacientes con TB-MDR o TB-RR, sin tratamiento previo con fármacos de segunda línea, sin evidencia de resistencia a fluoroquinolonas inyectables de segunda línea o con poca probabilidad de tenerla.
- En la actualidad, el Ministerio de Salud mediante la NTS considera al esquema acortado como una alternativa terapéutica en pacientes con TB-MDR o TB-RR, bajo similares indicaciones de la guía de la OMS, considerando además que, no se debe condicionar el inicio del tratamiento a la obtención de los resultados de las pruebas de sensibilidad para fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea.
- No se dispone de evidencia proveniente de ECA que sugiera que el esquema acortado es un tratamiento más eficaz que el esquema estándar en desenlaces como: tasa de curación, menores tasas de recaídas, menores tasas de fracasos, adherencia, eventos adversos, o mortalidad. La única evidencia respecto al uso del esquema acortado en pacientes con TB-MDR, proviene de la guía de la OMS, la cual realizó un meta-análisis de estudios observacionales que solo ha sido publicado dentro de la guía. Los resultados han sido clasificados por los mismos elaboradores de la guía como de muy baja certeza y consideran que la aplicación de la recomendación es condicional. Así, a nivel de los tomadores de decisiones, existiría la necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés para evaluar su implementación.
- Por otro lado, en un reciente documento de la OMS, se menciona que, en estudios observacionales, el esquema acortado (equivalente al utilizado en el STREAM) obtuvo similares resultados de tasas de éxito comparado con los esquemas largos, con un bajo riesgo de interrupción de tratamiento. No obstante, el esquema acortado fue asociado con alto riesgo de falla al tratamiento y recaídas, especialmente, cuando existe resistencia a los medicamentos clave del esquema corto o cuando los esquemas largos incluyen uno o más fármacos del Grupo A.
- Una de las posibles fuentes de evidencia que responderá a la pregunta PICO del presente dictamen, serán los resultados finales de la primera etapa del estudio STREAM (ECA fase III). Esta etapa está finalizada y evalúa de forma directa el régimen acortado frente al esquema estandarizado. Aunque, la OMS menciona

en un documento técnico que ya se disponen de los resultados finales, no se presentan dentro del documento ni se cita el documento en dónde pueden ser encontrados estos resultados.

- En resumen, la revisión de la evidencia científica disponible, no reporta evidencia a favor de un esquema acortado para el tratamiento de pacientes con TB-MDR; sin embargo, tanto la guía de la OMS como la NTS peruana la consideran como una alternativa de tratamiento en un grupo específico de pacientes.
- Por lo expuesto, y dada la escasez de evidencia de calidad a la fecha, respecto a su beneficio clínico, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI recomienda diferir la decisión de implementar el esquema acortado para el tratamiento de la TB-MDR de la NTS N° 104-MINSA/DGSP- V.01, hasta que se publiquen los resultados finales y se evalúen los resultados finales de la primera etapa del estudio STREAM u otra evidencia directa de buena calidad, que permita tener la certeza de la eficacia y seguridad del esquema acortado para el tratamiento de pacientes con TB-MDR en comparación con el esquema estándar. Sin embargo, los pacientes que cumplan con los criterios definidos por la NTS N° 104-MINSA/DGSP- V.01 podría recibir este tratamiento según la valoración de su médico especialista tratante, previa consejería acerca de los beneficios y riesgos del esquema acortado.



## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda diferir la decisión de implementar el esquema acortado para el tratamiento de la TB-MDR de la NTS N° 104-MINSA/DGSP- V.01, hasta que se publiquen los resultados finales del estudio STREAM, u otra evidencia directa de buena calidad, que permita tener la certeza de la eficacia y seguridad del esquema acortado para el tratamiento de pacientes con TB-MDR en comparación con el esquema estándar.

Sin embargo, según la valoración del médico especialista tratante, los pacientes que cumplan con los criterios definidos por la NTS podrán recibir este tratamiento, previa consejería de los beneficios y riesgos del esquema acortado.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmad Khan, F., M. A. H. Salim, P. du Cros, E. C. Casas, A. Khamraev, W. Sikhondze, A. Benedetti, M. Bastos, Z. Lan, E. Jaramillo, D. Falzon, and D. Menzies. 2017. "Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses." *Eur Respir J* 50 (1). doi: 10.1183/13993003.00061-2017.

Ahmad, Nafees, Shama D. Ahuja, Onno W. Akkerman, Jan-Willem C. Alffenaar, Laura F. Anderson, Parvaneh Baghaei, Didi Bang, Pennan M. Barry, Mayara L. Bastos, Digamber Behera, Andrea Benedetti, Gregory P. Bisson, Martin J. Boeree, Maryline Bonnet, Sarah K. Brode, James C. M. Brust, Ying Cai, Eric Caumes, J. Peter Cegielski, Rosella Centis, Pei-Chun Chan, Edward D. Chan, Kwok-Chiu Chang, Macarthur Charles, Andra Cirule, Margareth Pretti Dalcolmo, Lia D'Ambrosio, Gerard de Vries, Keertan Dheda, Aliasgar Esmail, Jennifer Flood, Gregory J. Fox, Mathilde Fréchet-Jachym, Geisa Fregona, Regina Gayoso, Medea Gegia, Maria Tarcela Gler, Sue Gu, Lorenzo Guglielmetti, Timothy H. Holtz, Jennifer Hughes, Petros Isaakidis, Leah Jarlsberg, Russell R. Kempker, Salmaan Keshavjee, Faiz Ahmad Khan, Maia Kipiani, Serena P. Koenig, Won-Jung Koh, Afranio Kritski, Liga Kuksa, Charlotte L. Kvasnovsky, Nakwon Kwak, Zhiyi Lan, Christoph Lange, Rafael Laniado-Laborin, Myungsun Lee, Vaira Leimane, Chi-Chiu Leung, Eric Chung-Ching Leung, Pei Zhi Li, Phil Lowenthal, Ethel L. Maciel, Suzanne M. Marks, Sundari Mase, Lawrence Mbuagbaw, Giovanni B. Migliori, Vladimir Milanov, Ann C. Miller, Carole D. Mitnick, Chawangwa Modongo, Erika Mohr, Ignacio Monedero, Payam Nahid, Norbert Ndjeka, Max R. O'Donnell, Nesri Padayatchi, Domingo Palmero, Jean William Pape, Laura J. Podewils, Ian Reynolds, Vija Riekstina, Jérôme Robert, Maria Rodriguez, Barbara Seaworth, Kwonjune J. Seung, Kathryn Schnippel, Tae Sun Shim, Rupak Singla, Sarah E. Smith, Giovanni Sotgiu, Ganzaya Sukhbaatar, Payam Tabarsi, Simon Tiberi, Anete Trajman, Lisa Trieu, Zarir F. Udadia, Tjip S. van der Werf, Nicolas Veziris, Piret Viiklepp, Stalz Charles Vilbrun, Kathleen Walsh, Janice Westenhouse, Wing-Wai Yew, Jae-Joon Yim, Nicola M. Zetola, Matteo Zignol, and Dick Menzies. 2018. "Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis." *The Lancet* 392 (10150):821-834. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1).

Alarcón, Valentina, Edith Alarcón, Cecilia Figueroa, and Alberto Mendoza-Ticona. 2017. "Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control." 2017:12 %J *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. doi: 10.17843/rpmesp.2017.342.2384.

Asencios, Luis, Marco Galarza, Neyda Quispe, Lucy Vásquez, Elena Leo, Eddy Valencia, Juan Ramírez, Margoth Acurio, Rosario Salazar, Alberto Mendoza-Ticona, and Omar Cáceres. 2014. "Prueba molecular genotype® MTBDRplus, una alternativa para la detección rápida de tuberculosis multidrogorresistente." 2014. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*.

Bollela, V. R., E. I. Namburete, C. S. Feliciano, D. Macheque, L. H. Harrison, and J. A. Caminero. 2016. "Detection of katG and inhA mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis." *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 20 (8):1099-1104. doi: 10.5588/ijtld.15.0864.





Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). 2016. "Tuberculosis resistente a los medicamentos." accessed 18 de junio de 2018. <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/drtb/default.htm>.

Congreso de la República. 2014. "Ley de prevención y control de la tuberculosis en el Perú." accessed 18 de junio de 2018. [https://www.mef.gob.pe/contenidos/servicios\\_web/conectamef/pdf/normas\\_legales\\_2012/NL20141214.pdf](https://www.mef.gob.pe/contenidos/servicios_web/conectamef/pdf/normas_legales_2012/NL20141214.pdf).



Dheda, K., H. Cox, A. Esmail, S. Wasserman, K. C. Chang, and C. Lange. 2018. "Recent controversies about MDR and XDR-TB: Global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB?" *Respirology* 23 (1):36-45. doi: 10.1111/resp.13143.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. 2010. "Informe Técnico N° 004-2010." accessed 18 de junio de 2018. [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/04-10\\_moxifloxacino.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/04-10_moxifloxacino.pdf).

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. 2014. "Catálogo de productos estratégicos." accessed 18 de junio de 2018. [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Catalogacion/Catalogos/C\\_P RODUCTOS ESTRATEGICOS.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Catalogacion/Catalogos/C_P RODUCTOS ESTRATEGICOS.pdf).



Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. n.d.-a. "Etambutol." accessed 18 de junio de 2018. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Etambutol.pdf>.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. n.d.-b. "Kanamicina." accessed 18 de junio de 2018. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Kanamicina.pdf>.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. n.d.-c. "Pirazinamida." accessed 18 de junio de 2018. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Pirazinamida.pdf>.

Donald, Peter R., and Helen McIlleron. 2009. "Chapter 59 - Antituberculosis drugs." In *Tuberculosis*, edited by H. Simon Schaaf, Alimuddin I. Zumla, John M. Grange, Mario C. Raviglione, Wing Wai Yew, Jeffrey R. Starke, Madhukar Pai and Peter R. Donald, 608-617. Edinburgh: W.B. Saunders.

Drew, Richard H. 2017. "Ethambutol: An overview." In *UpToDate*, edited by Stephen B. Calderwood and Elinor L. Baron. Waltham, MA: UpToDate.

Drew, Richard H. 2018. "Pyrazinamide: An overview." In *UpToDate*, edited by Stephen B. Calderwood and Elinor L. Baron. Waltham, MA: UpToDate.

Fraunfelder, F. W., A. A. Sadun, and T. Wood. 2006. "Update on ethambutol optic neuropathy." *Expert Opin Drug Saf* 5 (5):615-8. doi: 10.1517/14740338.5.5.615.

Gao, Wenli, Zheng Wu, Junyang Sun, Xianpu Ni, and Huanzhang Xia. 2017. "Modulation of kanamycin B and kanamycin A biosynthesis in *Streptomyces kanamyceticus* via metabolic engineering." *PLOS ONE* 12 (7):e0181971. doi: 10.1371/journal.pone.0181971.

Guyatt, Gordon H, Andrew D Oxman, Gunn E Vist, Regina Kunz, Yngve Falck-Ytter, Pablo Alonso-Coello, and Holger J Schünemann. 2008. "GRADE: an emerging consensus on

rating quality of evidence and strength of recommendations." 336 (7650):924-926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD %J BMJ.

Ismail, N. A., S. V. Omar, L. Joseph, N. Govender, L. Blows, F. Ismail, H. Koornhof, A. W. Dreyer, K. Kaniga, and N. Ndjeka. 2018. "Defining Bedaquiline Susceptibility, Resistance, Cross-Resistance and Associated Genetic Determinants: A Retrospective Cohort Study." *EBioMedicine* 28:136-142. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.01.005.

Jones, Christopher W., Lukas G. Keil, Mark A. Weaver, and Timothy F. %J Systematic Reviews Platts-Mills. 2014. "Clinical trials registries are under-utilized in the conduct of systematic reviews: a cross-sectional analysis." 3 (1):126. doi: 10.1186/2046-4053-3-126.

Kuaban, C., J. Noeske, H. L. Rieder, N. Ait-Khaled, J. L. Abena Foe, and A. Trebucq. 2015. "High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon." *Int J Tuberc Lung Dis* 19 (5):517-24. doi: 10.5588/ijtld.14.0535.

Ministerio de Salud. 2013. "Resolución Ministerial N° 715-2013/MINSA. Aprueban Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis." MINSA, accessed 18 de junio de 2018. <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>.

Ministerio de Salud. 2018a. "OMS respalda tratamiento que disminuye consumo de pastillas contra la tuberculosis en Perú." accessed 18 de junio de 2018. <http://www.minsa.gob.pe/?op=51&nota=27267>.

Ministerio de Salud. 2018b. "Resolución Ministerial N° 752-2018/MINSA. Aprueban la modificación de la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis." MINSA, accessed 18 de junio de 2018. [https://gobpe-production.s3.amazonaws.com/uploads/document/file/186939/Resolucion\\_Ministerial\\_752-2018-MINSA.PDF](https://gobpe-production.s3.amazonaws.com/uploads/document/file/186939/Resolucion_Ministerial_752-2018-MINSA.PDF).

Ministerio de Salud. 2018c. "Situación de la TBC en el Perú: Normatividad, cobertura, casos y esquema de tratamiento y meta." Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis, accessed 18 de junio de 2018. [ftp://ftp.minsa.gob.pe/sismed/ftp\\_carga/REUNION%20FORTALECIMIENTO%20SISMED%20EN%20EL%20MARCO%20DE%20LAS%20ESTRATEGIAS%20DEL%2012%20AL%2015%20MARZO%202018/REUNION%20TECNICA%2012%20\\_15%20MARZO%202018/REUNION%20DEL%2012\\_15\\_03\\_18/Dia%201/TBC.pdf](ftp://ftp.minsa.gob.pe/sismed/ftp_carga/REUNION%20FORTALECIMIENTO%20SISMED%20EN%20EL%20MARCO%20DE%20LAS%20ESTRATEGIAS%20DEL%2012%20AL%2015%20MARZO%202018/REUNION%20TECNICA%2012%20_15%20MARZO%202018/REUNION%20DEL%2012_15_03_18/Dia%201/TBC.pdf).

Mirnejad, Reza, Arezoo Asadi, Saeed Khoshnood, Habibollah Mirzaei, Mohsen Heidary, Lanfranco Fattorini, Arash Ghodousi, and Davood Darban-Sarokhalil. 2018. "Clofazimine: A useful antibiotic for drug-resistant tuberculosis." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 105:1353-1359. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.023>.

Organización Mundial de la Salud. 2017a. "Informe mundial sobre la tuberculosis 2017." accessed 18 de junio de 2018. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2017\\_executive\\_summary\\_es.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary_es.pdf).

Organización Mundial de la Salud. 2017b. "Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades micobacterianas." accessed 18 de junio de 2018. <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5513s/2.1.html#Js5513s.2.1>.

Organización Mundial de la Salud. 2018. "Tuberculosis." accessed 18 de junio de 2018. <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.





Organización Panamericana de la Salud. 2018. "Comentario técnico sobre la implementación de las Dosis Fijas Combinadas en el tratamiento de la Tuberculosis sensible y el tratamiento acortado de la TB-MDR." accessed 18 de junio de 2018. [https://www.paho.org/per/index.php?option=com\\_content&view=article&id=4018:comentario-tecnico-sobre-la-implementacion-de-las-dosis-fijas-combinadas-en-el-tratamiento-de-la-tuberculosis-sensible-y-el-tratamiento-acortado-de-la-tb-mdr&Itemid=900](https://www.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=4018:comentario-tecnico-sobre-la-implementacion-de-las-dosis-fijas-combinadas-en-el-tratamiento-de-la-tuberculosis-sensible-y-el-tratamiento-acortado-de-la-tb-mdr&Itemid=900).

Piubello, A., S. H. Harouna, M. B. Souleymane, I. Boukary, S. Morou, M. Daouda, Y. Hanki, and A. Van Deun. 2014. "High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses." *Int J Tuberc Lung Dis* 18 (10):1188-94. doi: 10.5588/ijtld.13.0075.

Raviglione, Mario C. 2016. "Tuberculosis." In *Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e*, edited by Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson and Joseph Loscalzo. New York, NY: McGraw-Hill Education.

Romay, Zolay, Naillet Arráiz, Alisbet Fuenmayor, Carmen Ramírez, Luis Rojas, and Rafael París. 2012. "Detección de la mutación S315T en el gen katG como estrategia para identificación de Mycobacterium tuberculosis resistente a isoniacida en un laboratorio de referencia". *Revista chilena de infectología*.29:607-613.

Somoskovi, A., V. Bruderer, R. Homke, G. V. Bloemberg, and E. C. Bottger. 2015. "A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross-resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment." *Eur Respir J* 45 (2):554-7. doi: 10.1183/09031936.00142914.

Van Deun, A., A. K. Mung, M. A. Salim, P. K. Das, M. R. Sarker, P. Daru, and H. L. Rieder. 2010. "Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis." *Am J Respir Crit Care Med* 182 (5):684-92. doi: 10.1164/rccm.201001-0077OC.

World Health Organization. 2016. "WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update." accessed 18 de junio de 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf;jsessionid=D89023ACD7C8ACF1EECA77ADDAFF5BC?sequence=1>.

World Health Organization. 2018. "Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)." accessed 18 de septiembre de 2018. [http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO\\_RapidCommunicationMDRTB.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf?ua=1).

Xu, H. B., R. H. Jiang, and H. P. Xiao. 2012. "Clofazimine in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis." *Clinical Microbiology and Infection* 18 (11):1104-1110. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03716.x>.

Xu, J., B. Wang, M. Hu, F. Huo, S. Guo, W. Jing, E. Nuermberger, and Y. Lu. 2017. "Primary Clofazimine and Bedaquiline Resistance among Isolates from Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis." *Antimicrob Agents Chemother* 61 (6). doi: 10.1128/aac.00239-17.





## IX. ANEXO 1 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	PubMed ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a> ) Fecha de búsqueda: 06 de junio de 2018	Resultado
Estrategia	#1 Tuberculosis, Multidrug-Resistant[Mesh] OR Multi-Drug Resistan*[tiab] OR MDR Tuberculosis[tiab] OR MDR[tiab] OR Drug-Resistant Tuberculosis[tiab] OR Multidrug Resistant[tiab]	43251
	#2 "Antitubercular Agents"[mesh] OR "Antibiotics, Antitubercular"[mesh]	48552
	#3 Short*[tiab]	1019289
	#4 cohort studies[mesh:noexp] OR cohort[tiab]	512333
	#5 Controlled Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab]	956040
	#6 Systematic[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR Cochrane[tw] OR MEDLINE[tw] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR "Meta-Analysis as Topic"[mesh]	425787
	#7 "Practice Guidelines as Topic"[mesh] OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti]	310622
	#8 Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]	15130
	#9 #1 OR #2	85664
	#10 #3 AND #9	3607
	#11 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3496651
	#12 #10 AND #11	702
	#13 Filters: published in the last 10 years	331

Base de datos	MEDLINE vía OVID ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a> ) Fecha de búsqueda: 06 de junio de 2018	Resultado
Estrategia	#1 (exp "Tuberculosis, Multidrug-Resistant") OR Multi-Drug Resistan*.ti,ab OR MDR Tuberculosis.ti,ab OR MDR.ti,ab OR Drug-Resistant Tuberculosis.ti,ab OR Multidrug Resistant.ti,ab	42138

DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESQUEMA ACORTADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

#2	(exp "Antitubercular Agents"/ OR "Antibiotics, Antitubercular"/)	86017
#3	short*.ti,ab	1001158
#4	cohort studies/ OR cohort.ti,ab	501679
#5	Controlled Clinical Trial.pt OR clinical trial.pt OR Randomized controlled trial.pt OR Random*.ti OR Controlled Trial*.ti,ab,kw OR Control Trial*.ti,ab,kw	928590
#6	Systematic.mp,pt OR Systematic Review.ti,ab OR Meta-Analysis.pt OR Meta-Analys*.ti,ab OR Cochrane.tw OR MEDLINE.tw OR Metaanalysis.ti,ab OR Metanalysis.ti,ab	401037
#7	guideline.pt OR practice guideline.pt OR guideline.ti OR consensus.tw. OR recommendation.ti	172421
#8	technology assessment.mp. OR technology appraisal.mp. OR HTA.tw	13707
#9	#1 OR #2	121501
#10	#3 AND #9	4667
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1874073
#12	#10 AND #11	922
#13	Filters: published in the last 10 years	404



Base de datos	EMBASE Fecha de búsqueda: 06 de junio de 2018	Resultado
Estrategia	#1 ('Tuberculosis, Multidrug-Resistant'/exp) OR 'Multi-Drug Resistan*.ti,ab OR 'MDR Tuberculosis':ti,ab OR MDR:ti,ab OR 'Drug-Resistant Tuberculosis':ti,ab OR 'Multidrug Resistant':ti,ab	52701
	#2 ('Antitubercular Agents'/exp OR 'Antibiotics, Antitubercular'/exp)	154139
	#3 short*.ti,ab	1297312
	#4 'cohort studies'/exp OR cohort:ti,ab	772877
	#5 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial':ti,ab OR random*:ti	1440948
	#6 'systematic review'/exp OR 'systematic review':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'Medline'/exp OR 'Cochrane Library'/exp OR 'meta analysis (topic)/exp	338141
	#7 'practice guideline'/exp OR guideline:ti OR consensus:ti,ab OR recommendation:ti	614062

DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°002-SDEPFYOTS-DETS-IETS-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESQUEMA ACORTADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE



	#8	'biomedical technology assessment'/exp OR 'technology assessment':ti,ab OR 'technology appraisal':ti,ab OR HTA:ti,ab	20354
	#9	#1 OR #2	196747
	#10	#3 AND #9	7830
	#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2891483
	#12	#10 AND #11	1742
	#13	Filters: published in the last 10 years	704



Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 06 de junio de 2018		Resultado
<b>Estrategia</b>	#1	TS=("Multi-Drug Resistan*" OR "Drug-Resistant Tuberculosis" OR "Multidrug Resistant") OR TI=("Multi-Drug Resistan*" OR "Antitubercular Agents" OR "Antitubercular Antibiotics" OR "MDR Tuberculosis" OR "MDR" OR "Drug-Resistant Tuberculosis" OR "Multidrug Resistant")	36354
	#2	TS=("Antitubercular Agents" OR "Antitubercular Antibiotics")	799
	#3	TS=(short*)	1516793
	#4	TS=("cohort studies" OR cohort)	530218
	#5	TS=(random* OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "random allocation" OR "single blind*" OR "double blind*")	1669800
	#6	TS=(Systematic OR "Systematic Review" OR "Meta-Analysis" OR Meta-Analys* OR "Cochrane Database Syst Rev" OR Metaanalysis OR Metanalysis OR (MEDLINE AND Cochrane))	685840
	#7	TS=(guideline* OR "practice guideline*" OR "guide line*" OR consensus OR recommendation*)	774936
	#8	TS=("technology assessment" OR "technology appraisal" OR HTA)	8238
	#9	#1 OR #2	36788
	#10	#3 AND #9	1719
	#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3242824
	#12	#10 AND #11	440
	#13	Filters: published in the last 10 years	331

DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESQUEMA ACORTADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE



Base de datos	Scopus Fecha de búsqueda: 06 de junio de 2018		Resultado
Estrategia	#1	INDEXTERMS ("Multi-Drug Resistan*" OR "MDR Tuberculosis" OR "MDR" OR "Drug-Resistant Tuberculosis" OR "Multidrug Resistant") OR TITLE-ABS-KEY ("Multi-Drug Resistan*" OR "MDR Tuberculosis" OR "MDR" OR "Drug-Resistant Tuberculosis" OR "Multidrug Resistant")	53744
	#2	INDEXTERMS ("Antitubercular Agents" OR "Antitubercular Antibiotics") OR TITLE-ABS-KEY ("Antitubercular Agents" OR "Antitubercular Antibiotics")	30869
	#3	TITLE-ABS-KEY (short*)	3083762
	#4	TITLE-ABS-KEY ("cohort studies" OR cohort)	623151
	#5	TITLE-ABS (random* OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "random allocation" OR "single blind*" OR "double blind**")	2103145
	#6	TITLE-ABS (Systematic OR "Systematic Review" OR "Meta-Analysis" OR Meta-Analys* OR "Cochrane Database Syst Rev" OR Metaanalysis OR Metanalysis OR (MEDLINE AND Cochrane))	748698
	#7	TITLE-ABS (guideline* OR "practice guideline*" OR "guide line*" OR consensus OR recommendation*)	1099891
	#8	TITLE-ABS ("technology assessment" OR "technology appraisal" OR HTA)	10515
	#9	#1 OR #2	78921
	#10	#3 AND #9	5164
	#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4237473
	#12	#10 AND #11	1083
	#13	Filters: published in the last 10 years	612

Base de datos	Cochrane Library ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> ) Fecha de búsqueda: 06 de junio de 2018		Resultado
Estrategia	#1	"Multi-Drug Resistant" or "MDR Tuberculosis" or MDR or "Drug-Resistant Tuberculosis" or "Multidrug-Resistant"	1308
	#2	short*	110470
	#3	#1 AND #2	205

DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°002-SDEPPYOTS-DETS-IETSI-2018  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESQUEMA ACORTADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

Base de datos	LILACS ( <a href="http://pesquisa.bvsalud.org/">http://pesquisa.bvsalud.org/</a> ) Fecha de búsqueda: 06 de junio de 2018		Resultado
Estrategia	#1	Multi-Drug Resistant OR MDR OR Multidrug-Resistant	1047
	#2	short OR shortened OR acortado	10900
	#3	#1 AND #2	11

