

TITULO

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR) Y LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA (SEIMC) SOBRE EL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE.

AUTORES:

1. **Adrián Sánchez-Montalvá, MD, PhD.** International Health Unit Vall d'Hebron-Drassanes, Infectious Diseases Department, Vall d'Hebron University Hospital, PROSICS Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona. España; Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Madrid, Spain; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. España. E-mail: adrian.sanchez.montalva@gmail.com / adrian.sanchez@vallhebron.cat*
2. **José Antonio Caminero (Autor senior), MD.** Prof. Jefe Servicio Neumología Hospital General Universitario "Dr. Negrín". Las Palmas de GC. Spain. Director Actividades Científicas ALOSA TB ACADEMY. Spain. E-mail: jcamlun69@gmail.com / jcamlun@alosatb.org*
3. **M^a Remedio Guna, MD, PhD.** Microbiology Service. General University Hospital Consortium of Valencia, Valencia, Spain. Departamento de Microbiología y parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Madrid. España. Control de Calidad SEIMC. Madrid. España. E-mail: reme.guna@gmail.com / guna_mar@gva.es
4. **Teresa Rodrigo Sanz, MD, MPH, PhD.** Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis y Micobacterias no Tuberculosas (PII-TB&MNT). Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Pública (CIBERESP). Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. España E-mail: pji_tb_teresa_rodrigo@separ.es.
5. **Ramón Rabuñal, MD, PhD.** Infectious Diseases Unit, Internal Medicine Department, Lucas Augusti University Hospital, Lugo, Spain. Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Madrid. España. Email: ramon.rabunal.rey@sergas.es
6. **Joan Pau Millet: MD, PhD, MPH.** Epidemiology Service, Public Health Agency of Barcelona, Barcelona, Spain. Serveis Clinics, Barcelona, Spain. Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de la Sociedad Española de Neumología y Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR), Barcelona. España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España. E-mail: jmillet@aspb.cat

7. **José Antonio Gullón-Blanco, MD, PhD.** Sección de Neumología. Hospital Universitario San Agustín. Avilés. España. E-mail: josegubl@gmail.com
8. **Luis Anibarro MD, PhD.** Unidad de tuberculosis, Enf. Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra. España. Grupo de investigación en Inmunología, Instituto de investigación, Sanitaria Galicia Sur. España. E-mail: luis.anibarro.garcia@sergas.es
9. **Guillermo Pérez-Mendoza, MD.** Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas. España. Grupo de estudio. PII-TB&MNT. SEPAR. Madrid. España. E-mail: guiyepm@gmail.com
10. **Juan Francisco Medina, MD, PhD.** Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias (UMQER) Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis y Micobacterias no Tuberculosas (PII-TB&MNT). Madrid. España. E-mail: juanf.medina.sspa@juntadeandalucia.es
11. **Verónica González-Galán.** Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Parasitología clínica (UCEIMP). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Grupo adscrito Microbiología clínica y molecular. Línea micobacterias. Grupo de estudio GEIM-SEIMC. PII-TB&MNT. Madrid. España. SEPAR. E-mail: veronica.gonzalez.galan.sspa@juntadeandalucia.es / veronicagonzalezgalan@gmail.com \$
12. **Eva Tabernero, MD.** Servicio Neumología. Hospital Universitario de Cruces (OSI EEC) Barakaldo. BioBizkaia Health Research Institute. Vizcaya. España. E-mail: evataberna@yahoo.es. \$
13. on behalf the **Writing committee of the Spanish MDR TB consortium** (in alphabetical order)

*Coautoría primer autor

\$ Co senior

Authors of the writing committee of the Spanish MDR-TB consortium (in alphabetical order)

AUTORES POR ORDEN ALFABÉTICO	FILIACIÓN
Álvarez-Mavarez, Juan Diego	Servicio de Neumología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España
Aznar, María Luisa	International Health Unit Vall d'Hebron-Drassanes, Infectious Diseases Department, Vall d'Hebron University Hospital, PROSICS Barcelona, Barcelona, Spain; Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Madrid, Spain; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades

	Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.
Barbeito-Castiñeras, Gema	Gema Barbeito-Castiñeras. MD. PhD. Microbiology Department, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, Spain. Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Madrid, España.
Bernal-Morell, Enrique	Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Reina Sofia. Instituto Murcinano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla (IMIB). Departamento de Medicina. Universidad de Murcia. Grupo de estudio del SIDA (GeSIDA) y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC). Madrid. España
Cadiñanos-Loidi, Julen	Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz. Madrid. España
Cardona, Pere-Joan	Servicio de Microbiología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona. España
Casas, Xavier	Neumología. Director médico asistencial centro sociosanitario monográfico de tuberculosis Serveis clínics. Barcelona. Coordinador grupo de trabajo de infecciones respiratorias de la Sociedad Catalana de Neumologia (SOCAP). Barcelona. España.
Cebrián-Gallardo, José Joaquín	Servicio Neumología. Hospital Costa del Sol. Málaga. España
Clari-Pons, M ^a Ángeles	PharmD, PhD. Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. España. Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Madrid. España.
de Souza, Malú	Pneumology Department, Vall d'Hebron University Hospital, PROSICS Barcelona. Barcelona. España
Elizaga-Corrales, Jorge	Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Segovia. Segovia. España.
Espinosa-Pereiro, Juan	International Health Unit Vall d'Hebron-Drassanes, Infectious Diseases Department, Vall d'Hebron University Hospital, PROSICS Barcelona. Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona. Spain; Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Madrid, España; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España
García-Pérez, Francisco Javier	Unidad de Tuberculosis. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España
García-Basteiro, Alberto L.	ISGlobal, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España. Centro de Investigaçao em Saude de Manhiça (CISM). Maputo. Mozambique;

	Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). Barcelona, España.
Gijón, Paloma	Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid. CIBER Enfermedades Respiratorias-CIBERES. Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) y Grupo de estudio del SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Madrid. España
Iribarren-Loyarte, José Antonio	Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Donostia. Instituto de Investigación Sanitaria BioGipuzkoa. San Sebastián. Departamento de Medicina, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Grupo de estudio del SIDA (GESIDA) y Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Madrid. España
Martínez-Gutiérrez, Rocío	Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Agustín. Asturias. España.
Merino-Amador, Paloma	Servicio de Microbiología Clínica y Parasitología. Hospital Clínico San Carlos. Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.
Mínguez, Patricia	Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid
Palacios, Juan José	Unidad de Referencia Regional de Micobacterias, Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. España
Pérez-Hernández, Isabel A.	Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma Bionand. Málaga. España
Pérez-Jacoiste Asín, María Asunción	Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España
Pomar-Solchaga, Virginia	Unidad Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España. Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de la Sociedad Española de Neumología y Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR). Madrid. España.
Quirós, Sarai	Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao. España
Sánchez-Martínez, Francisca	Servicio de Infecciosas. Hospital del Mar. Barcelona. España

Soriano-Arandes, Antoni	Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España
Trastoy, Rocío	Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA), Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS). La Coruña. España.
Vilaplana, Cristina	Unitat de Tuberculosi Experimental, Germans Trias i Pujol Research Institute and Hospital (IGTP-HUGTIP), Badalona. Barcelona. España. CIBER Enfermedades Respiratorias. Madrid. España

COORDINADOR (corresponding author)

Adrián Sánchez-Montalvá. International Health Unit Vall d'Hebron-Drassanes, Infectious Diseases Department, Vall d'Hebron University Hospital, PROSICS Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona. España; Grupo de Estudio de Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Madrid, Spain; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. España. E-mail: adrian.sanchez.montalva@gmail.com / adrian.sanchez@vallhebron.cat

PATROCINIO

Colaboración PII TB - SEPAR y GEIM – SEIMC dentro del convenio con Ministerio de Sanidad.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la participación a las todas personas del Grupo Comunitario de Tuberculosis, y a Laia Ruiz Mingote y Belinda Hernández Hernández por la coordinación del grupo.

CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES

No.

RESUMEN

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) han considerado necesario la elaboración de una Guía de Práctica Clínica (GPC) sobre el manejo de las personas con tuberculosis (TB) resistente a fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*, destinada a profesionales sanitarios dedicados al cuidado y acompañamiento de estos pacientes, y a otros profesionales con interés en aumentar su conocimiento sobre esta enfermedad. El objetivo principal es la elaboración de una guía de práctica clínica sobre el manejo de las personas con TB resistente a los fármacos más relevantes en el tratamiento de la TB, sobre todo rifampicina, isoniacida, fluoroquinolonas, bedaquilina y linezolid, así como combinaciones de resistencia. La guía de práctica clínica cuenta con la colaboración de profesionales de distintos ámbitos que participan en el cuidado de las personas con TB con resistencia a fármacos antituberculosos, y cuenta con la última actualización de la normativa SEPAR de diagnóstico y tratamiento de la TB resistente a fármacos del 2017 y 2020 como punto de partida. La metodología ha incluido la realización de preguntas clínicas relevantes basadas en la metodología PICO, una búsqueda de bibliografía centrada en cada pregunta y una evaluación sistemática y exhaustiva de la evidencia con un resumen de la evidencia en cada una de las preguntas. Finalmente, se han elaborado recomendaciones y se ha medido el nivel de la evidencia y la fuerza de la recomendación para cada una de las preguntas. De las recomendaciones elaboradas cabe destacar la alta calidad de la evidencia existente para la utilización de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (pruebas genotípicas rápidas) como prueba inicial para la detección del genoma de *Mycobacterium tuberculosis* y la detección de resistencia a rifampicina en personas con signos o síntomas presuntivos de TB pulmonar; y para la utilización de una combinación de fármacos antituberculosos basada en bedaquilina, delamanid (pretomanid), y linezolid, con suplementación condicional de fluoroquinolonas (condicionada por la resistencia a fluoroquinolonas) durante 6 meses para el tratamiento de las personas con TB multirresistente (TB-MDR) pulmonar. El documento ha sido presentado y sometido a un período de revisión por los miembros de las sociedades, participantes de la guía, y ha contado con la revisión de un grupo comunitario de personas con TB previa.

PALABRAS CLAVE

Bedaquilina; Delamanid; Pretomanid Etambutol; Guías; Isoniacida; Levofloxacino; Linezolid; Moxifloxacino; *Mycobacterium tuberculosis*; Piracinamida; Recomendaciones; Resistencia; Rifampicina; Tuberculosis; Tuberculosis multirresistente; Tuberculosis resistente; TB-MDR; TB-RR.

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

B: Bedaquilina.

BSL: *Biosafety Level*.

BPaL: bedaquiline, pretomanid, linezolid.

BPaLC: bedaquiline, pretomanid, linezolid, clofacimina.

BPaLM: bedaquiline, pretomanid, linezolid, moxifloxacino.

CDC: *Center for Disease Control and Prevention*.

CLSI: *Clinical and Laboratory Standards institute*.

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria

CNE: Centro Nacional de Epidemiología.

COVID-19: Síndrome Respiratorio Agudo producido por un Coronavirus / Coronavirus Disease.

D: Delamanid.

DR: Drogorresistente o resistente a fármacos antituberculosos.

DST: *Drug susceptibility test*.

E: Etambutol.

ECDC: *European Center for Disease Prevention and Control*.

ESTC: *European Union Standards for Tuberculosis Care*.

FQs: Fluoroquinolonas.

GeSIDA: Grupo de estudio del SIDA-SEIMC.

GPC: Guía de Práctica Clínica.

GRADE: *Group Reading Assessment and Diagnostic Evaluation*.

H: Isoniacida.

HR: *Hazard ratio*.

ITL: infección tuberculosa latente.

L: Linezolid.

M: Moxifloxacino.

MDR: Multirresistente.

MGIT: *Mycobacterial Growth Indicator Tube*

MS: Multisensible.

MTB: *Mycobacterium tuberculosis*.

MTBC: *Mycobacterium tuberculosis* complex.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

P: Pretomanid.

PAS: Ácido Paraminosalicílico.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PICO: *Patient, Intervention, Comparison and Outcome*.

PII-TB&MNT: Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis y Micobacterias No Tuberculosas.

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*.

R: Rifampicina.

RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

RR: Resistencia a rifampicina.

SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*.

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

TAAN: Técnicas de Amplificación de Ácidos Nucleicos.

TB: Tuberculosis.

TB-MDR: TB causada por una cepa de *M. tuberculosis* resistente, al menos, a isoniacida y rifampicina.

TB pre-XDR: TB causada por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a isoniacida, rifampicina y a una fluoroquinolona.

TB-XDR: TB causada por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a isoniacida, rifampicina, a una fluoroquinolona, y a bedaquilina o linezolid.

TB-DR: TB causada por una cepa de *M. tuberculosis* con resistente a alguno de los fármacos antituberculosos.

TB-RR: TB causada por una cepa de *M. tuberculosis* con resistencia a rifampicina.

TDO: Terapia directamente observada.

TOV: Tratamiento Observado por Video (telemáticamente).

UE/EEE: Unión Europea y Espacio Económico Europeo.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

XDR: Extensamente Resistente.

Z: Piracinamida.

1. INTRODUCCION Y JUSTIFICACION

La Tuberculosis (TB) está causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC). La enfermedad continúa siendo un problema sanitario a nivel mundial. Es la primera causa infecciosa de muerte en el mundo.(1) A pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años para el control de la enfermedad, y los buenos resultados globales, el advenimiento de la pandemia por COVID-19 ha debilitado los sistemas de control de la TB y ha condicionado un aumento de los casos TB a nivel mundial, así como de los fallecimientos por TB.(2)

Uno de los problemas que dificultan el control de la enfermedad es la aparición de cepas de MTB resistentes a los fármacos (DR) habitualmente utilizados para su tratamiento. La TB resistente a isoniácida, la TB resistente a rifampicina (TB-RR) y la TB multirresistente (TB-MDR), es decir, resistente, al menos, a isoniácida y rifampicina, se han asociado a un peor resultado del tratamiento y a un aumento de la mortalidad. Hasta la fecha, los tratamientos disponibles para los casos de TB-DR carecían de evidencia de alta calidad, y producían eventos adversos que obligaban a suspender el tratamiento en un número importante de personas con TB. Además, los largos períodos de tratamiento aumentaban la probabilidad de que las personas con TB perdieran el seguimiento.(3) Afortunadamente, en los últimos años, han aparecido nuevos fármacos contra MTB que han facilitado la creación de esquemas de tratamiento más cortos, seguros, mejor tolerados y eficaces para las personas con TB-DR.

En España la incidencia de TB-DR es baja, y generalmente está asociada a personas con tratamientos previos contra la TB o a personas procedentes de zonas de alta incidencia de TB-DR. Muchos profesionales de nuestro entorno no están familiarizados con el acompañamiento de personas con TB-DR. Sin embargo, la enfermedad supone un importante riesgo para la salud pública. El tratamiento de la TB-DR se está modificando rápidamente, lo que requiere una actualización periódica, así como difusión de las novedades entre los profesionales implicados. Las últimas recomendaciones del Plan para la prevención y control de la TB en España son de 2019, y no contemplan las últimas novedades publicadas.(4) La actualización de la normativa Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) del 2017 y 2020, ya incorpora alguno de los avances de los últimos años.(5)

Por todo lo anterior, creemos que es necesario disponer de unas guías que orienten el manejo de las personas con TB-DR.

Justificación de la necesidad de la Guía de práctica clínica

Los tratamientos de la TB-DR eran muy largos, de administración complicada y producían frecuentemente eventos adversos, muchos de ellos graves, lo que dificultaba la adherencia a los mismos. Como consecuencia los porcentajes de éxito de tratamiento a nivel programático estaban muy por debajo de los que se conseguían para las TB multisensible (MS). En los últimos años, se ha producido un gran avance en el manejo de la TB-DR, con la aparición de nuevos esquemas de tratamiento basados en fármacos

reposicionados o en nuevos fármacos. Aun así, el manejo de la TB-DR plantea numerosas incertidumbres, es complejo y requiere de la participación de especialistas con experiencia en esta materia. La evidencia disponible ha aumentado considerablemente, y su lectura y análisis crítico es de vital importancia para poder realizar recomendaciones adaptadas a las características de las personas con TB-DR, así como a nuestro entorno sanitario. En el 2020 se publicó una actualización de la normativa SEPAR de diagnóstico y tratamiento de la TB resistente a fármacos, que sirve como punto de partida del actual documento.⁽⁵⁾ La actual guía de práctica clínica (GPC), realizada con una metodología sistemática de alta calidad y con un análisis crítico de la evidencia, servirá de ayuda a todos los profesionales sanitarios y personas con TB-MDR, y permitirá conocer la justificación, el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación detrás de cada una de las recomendaciones.

Aspectos clínicos cubiertos

La GPC aborda el manejo de las personas con TB-DR y cubre los aspectos epidemiológicos, microbiológicos y clínicos. La TB-DR considerada en esta guía es la TB resistente a isoniácida, TB-RR, TB-MDR, TB pre-extensamente resistente (preXDR) y TB extensamente resistente (XDR).

A quién va dirigida

La GPC va dirigida a profesionales de la salud que tratan y cuidan a personas con TB-DR, así como a otros profesionales no sanitarios que ayudan en el acompañamiento de las personas con TB. La guía no está pensada para ser un documento de soporte para las personas con TB, dada la abundancia de conceptos técnicos y uso de lenguaje científico, sin embargo, animamos a quien esté interesado a consultarlas.

Objetivos del Documento

El objetivo de esta GPC es evaluar la evidencia disponible sobre el manejo de las personas con TB-DR y ofrecer recomendaciones que puedan ayudar al mejor acompañamiento de estas personas.

2. MÉTODOS

Metodología general del documento

La elaboración de guía de práctica clínica (GPC) se ha realizado de acuerdo con los estándares de la metodología *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) y *Group Reading Assessment and Diagnostic Evaluation* (GRADE) Evidence to decision.(6–9) El grupo de trabajo identificó 14 preguntas clave incluidas en el documento, siendo 10 preguntas PICO (Paciente, Intervención, Comparación y Resultado) y 4 preguntas referentes a cuestiones complementarias que facilitan la comprensión de las recomendaciones realizadas en la guía, y sirven para poner en contexto su contenido. Las preguntas fueron realizadas por los coordinadores del documento, y sometidas a revisión por parte de todos los autores, colaboradores y revisores del documento. Cada pregunta fue asignada a un mínimo de dos colaboradores, y estaba coordinada por un miembro del comité coordinador de la guía. Se realizó una búsqueda no sistemática de la bibliografía en el motor de búsqueda PUBMED para las secciones incluidas en la introducción y las preguntas complementarias no sujetas a metodología PICO. Para responder a las preguntas PICO se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los motores de búsqueda de PUBMED, MEDLINE, SCOPUS y COCHRANE, la estrategia de búsqueda para responder a cada pregunta está disponible en el material suplementario (informes de las preguntas). La selección de artículos relevantes se realizó de acuerdo con la siguiente estratificación: ensayos clínicos de alta calidad (aleatorizados, ciegos y controlados), otros ensayos clínicos (no controlados, no ciegos o no aleatorizados), estudios prospectivos multicéntricos, otros estudios prospectivos, estudios retrospectivos multicéntricos, otros estudios retrospectivos, y serie de casos. Si el número de estudios de alta calidad fue suficiente para hacer una recomendación de calidad, no se procedió a la revisión de los artículos de menos calidad. Se incluyeron revisiones sistemáticas de la literatura y otros documentos de consenso relevantes, y se realizó una búsqueda manual de las referencias de los artículos seleccionados. No se incluyó material de la literatura gris. La selección de los artículos más relevantes se llevó a cabo por al menos dos autores independientes. Los desacuerdos se resolvieron por acuerdo entre ambos. Posteriormente se realizó una extracción de datos a través de un cuestionario de extracción de datos estandarizado, para proceder finalmente a realizar una evaluación de la evidencia, un resumen de la evidencia y unas recomendaciones razonadas de acuerdo con el sistema GRADE de nivel de evidencia y fuerza de la recomendación.(7) El riesgo de sesgo de cada estudio se evaluó utilizando una herramienta adaptada. (10–12). El nivel de evidencia y fuerza de la recomendación se ajustó de acuerdo con la probabilidad de sesgos relevantes en los estudios incluidos. Los informes finales correspondientes a cada pregunta están disponibles en el material suplementario. En el presente documento no se ha abordado la TB pediátrica. Para consultar las recomendaciones sobre tratamiento de la TB en niños sugerimos acudir a los documentos de actualizados de la Sociedad Española de Pediatría.(13)

Los coordinadores y los colaboradores consensuaron una versión preliminar que fue publicada en la web de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y de la Sociedad Española de

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), y sometida a un proceso de revisión pública. El GPC también fue evaluado por el Comité Científico de las sociedades científicas participantes. Todos los autores han aprobado el contenido del documento y las recomendaciones finales.

3. PREGUNTAS COMPLEMENTARIAS Y PREGUNTAS PICO

Pregunta complementaria 1: ¿Cuál es la situación epidemiológica de la TB resistente en el Mundo y en España?

A nivel internacional, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica los datos de resistencia en TB, en forma de resistencia genotípica a la rifampicina (TB-RR) detectado por pruebas moleculares, siendo la prueba más utilizada el Xpert MTB/RIF, siguiendo la recomendación sobre su implementación en el 2010. Hay que remarcar que la mayoría de los casos de TB-RR también son resistentes a isoniacida, por lo que se utiliza como un marcador de TB-MDR.(14) Otras instituciones como el Instituto de Métricas y Evaluación en Salud de la Universidad de Washington (a través del estudio *Global Burden of Disease*) también realiza informes sobre la estimación de TB-MDR en el mundo. Los diferentes informes tienen unas discrepancias mínimas.(15,16) La OMS estima que en el 2022 hubo alrededor de 410 000 (intervalo de incertidumbre 370 000-450 000) casos nuevos de TB-RR, lo que supone un descenso del 8.9% respecto al 2021, pero hay que tener en cuenta la irrupción de la pandemia por SARS-CoV-2 en los sistemas de notificación, continuidad asistencial y dinámica de la TB-RR. En la figura 1 se puede observar el número absoluto de personas diagnosticadas de TB-RR a nivel global por años. La proporción de casos de TB-RR en relación con los nuevos casos de TB fue de 3,3% en el 2022, y del 17% respecto a los casos previamente tratados. Cabe destacar que solo 3 países representaron el 42% del número mundial estimado de personas que desarrollaron TB-RR en 2022: India (27%), Filipinas (7,5%) y la Federación Rusa (7,5%). Los países que tienen una proporción de TB-RR superior al 50% entre las personas previamente tratadas son la Federación Rusa, varios países de Europa Oriental y Asia Central. En el 2022 solo 175 650 personas diagnosticadas de TB-RR pudieron acceder a un tratamiento adecuado, lo que supone solo un 43% de los casos estimados para ese año; y solo en el 73% de los casos de TB bacteriológicamente confirmada se realizó un test de resistencia a rifampicina.(1)

No existen datos actualizados sobre prevalencia global de monorresistencia a isoniacida, aunque la OMS estimaba en 2018 que alrededor del 8% de los casos de TB eran monorresistentes a este fármaco (y sensibles a rifampicina).(17) Otros estudios estiman que esta prevalencia es superior, del orden del 12-16%.(18,19)

En el 2022, el número de casos estimado de TB preXDR fue de 27 075.(1) En la región europea, el 33,4% de los casos de TB-RR fueron clasificados, al menos, como TB preXDR, y la proporción de casos de TB-

XDR fue 11,2% respecto a los casos de TB preXDR. No existen datos globales de calidad sobre la incidencia de TB-XDR. Sin embargo, cada vez hay más evidencia del aumento de casos con resistencias a linezolid o bedaquilina.(20,21) Por ejemplo, un estudio mostró un 15% de resistencia a bedaquilina en una cohorte de personas con TB-MDR en Moldavia. (22)

En España, los datos de TB-DR están disponibles a través de los informes del plan nacional de control de la TB y del sistema de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Los datos se recaban por las Comunidades Autónomas y son transferidos y centralizados en el Centro Nacional de Epidemiología (CNE). La información sobre el número total de personas con TB DR no se muestra desagregada, por lo que es difícil conocer el número de personas con TB resistente a isoniacida, TB-RR/MDR, TB preXDR, y TB-XDR de forma independiente. Por otro lado, existe una infranotificación en los resultados de los datos de sensibilidad a los antituberculosos, por lo que el porcentaje de personas con TB-DR sobre el total se infiere del total de datos disponibles con estudio de sensibilidad. Además, en 2020 se realizó una modificación de las definiciones de TB preXDR y TB-XDR, por lo que resulta complicado comparar resultados históricos con los datos actuales. Sin embargo, este contratiempo no es especialmente relevante debido al escaso número de personas con TB-preXDR o TB-XDR, independientemente de la definición que se aplique. El porcentaje de TB-MDR entre el 2015-2021 en España se situó entre el 1,1-4,9% del total de casos de TB. Sin embargo, en los últimos años ha oscilado entre 2-2,5%, con variaciones importantes por áreas geográficas, y con tasas de incidencia muy dependientes de casos agregados o brotes dado el escaso número anual de personas diagnosticadas. Estos porcentajes aumentan 1-1,5 puntos porcentuales si solo se considera la TB con monorresistencia a rifampicina. En la tabla 1 se muestra la epidemiología de la TB-DR en España distribuida anualmente entre el 2012-2021.(23) En un estudio epidemiológico realizado por el grupo de estudio de la red nacional de laboratorios de micobacterias durante un período de 20 años se notificaron un total de 834 personas con TB-MDR, que corresponde a una media de 41 personas con TB-MDR al año (5,7% de los cuales correspondían a personas con TB-XDR). Las características más frecuentes asociadas a una persona con TB-MDR fueron ser hombre, tener entre 15-34 años, haber nacido fuera de España, y presentar una TB pulmonar bacilífera.(24)

La información sobre las personas con TB resistente a isoniacida no está publicada en los informes de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Sin embargo, los datos publicados por el Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya entre 2005-2021 muestran un porcentaje de personas con TB resistente a isoniacida entre 6,2-7,9% aproximadamente del total de casos diagnosticados anualmente.(25) Otros datos, de una encuesta nacional de hospitales centinelas muestran que un 6,4% de las personas con TB tienen resistencia a isoniacida. Este porcentaje aumenta hasta el 18% si la persona había recibido tratamiento antituberculoso previo, con diferencias en función del lugar de nacimiento de la persona (migrante 29,2% vs. autóctono 10,8%). Además en este estudio se informó

de un 2,7% de personas con TB resistente a rifampicina, y un 2,3% de personas con TB-MDR .(26)

Pregunta complementaria 2: ¿Cuáles son las definiciones actuales de la TB MDR, pre XDR y XDR?

En la tabla 2 se muestra la evolución histórica de las definiciones de multirresistencia en TB.

Como se puede observar las definiciones de TB multirresistente se han ido modificando a lo largo de los años, pudiendo existir diferentes definiciones según los organismos propulsores. Para el desarrollo de estas guías hemos utilizado las definiciones más recientes de la OMS, que son las más aceptadas internacionalmente, y las utilizadas en nuestro sistema nacional de vigilancia:

- TB-MDR: TB causadas por cepas de *M. tuberculosis* con resistencia (fenotípica y/o genotípica), al menos, a isoniacida y rifampicina.
- TB preXDR: TB causadas por cepas de *M. tuberculosis* que cumplen la definición de TB-MDR, añadiendo la resistencia a una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino)
- TB-XDR: TB causada por cepas de *M. tuberculosis* que cumplen la definición de TB-MDR con resistencia a una fluoroquinolona, y al menos a otro fármaco del grupo A (actualmente, serían bedaquilina o linezolid).

Alternativamente, el término TB-RR se define como TB causada por cepas de *M. tuberculosis* con resistencia demostrada a rifampicina, generalmente por pruebas moleculares, y de la que normalmente no se dispone de estudio de resistencias a otros fármacos de primera línea o hay sensibilidad a estos fármacos. Este término se suele utilizar cuando se dispone de pruebas moleculares que solo detectan resistencia de rifampicina, en el gen *rpoB*, y se suele utilizar como un indicador de TB-MDR, ya que en la mayoría de las ocasiones las personas con TB-RR tienen asociada resistencia a isoniacida.

Somos conscientes de que la definición TB preXDR es muy volátil, y con el uso extensivo de la bedaquilina y linezolid es posible que aparezcan resistencias a estos fármacos del grupo A, sin una resistencia asociada a fluoroquinolonas. Por otro lado, es altamente probable que nuevos fármacos o fármacos ya existentes se incorporen al grupo A en un futuro cercano, y las definiciones de TB preXDR y XDR se modifiquen en los próximos años.

El término TB “totalmente resistente a los medicamentos” (TB-TDR, por sus siglas en inglés), no tiene una clara definición y su uso está desaconsejado por la OMS, ya que las pruebas de sensibilidad *in vitro* para algunos fármacos de segunda línea presentan limitaciones de consenso, reproducibilidad y correlación con la respuesta clínica.

Pregunta complementaria 3: ¿Cuáles son los posibles resultados finales del tratamiento de la TB-MDR?

Las definiciones de resultado final programáticas de la OMS lanzadas en 2013, y actualizadas posteriormente en diciembre de 2014 y enero de 2020, se modificaron en el 2021 para adaptarlas a la nueva realidad de manejo de la enfermedad. La nueva propuesta del 2021 tiene definiciones comunes para la TB sensible y la TB-DR, con el objetivo de facilitar la monitorización y la vigilancia, así como facilitar la comparabilidad entre regiones.(27)

A continuación, se detallan las definiciones:

- Curación: persona con TB pulmonar confirmada bacteriológicamente al inicio del tratamiento, de acuerdo con lo recomendado por el programa nacional, con evidencia de respuesta bacteriológica y sin evidencia de fracaso. Se define respuesta bacteriológica a la conversión microbiológica del cultivo sin reversión posterior. Por estos términos se entiende lo siguiente:
 - Conversión bacteriológica: se dispone de dos cultivos o dos baciloscopias consecutivas negativas, tomadas en dos ocasiones separadas al menos 7 días.
 - Reversión bacteriológica: presencia de dos cultivos positivos separados al menos 7 días, tras conversión bacteriológica previa o en pacientes que no tenían confirmación bacteriológica de TB previa.
- Tratamiento completado: persona con TB que ha completado el tratamiento de acuerdo con lo recomendado por el programa nacional, pero no cumple la definición de curado ni de fracaso de tratamiento.
- Éxito del tratamiento: es la suma de curación y tratamiento completado.
- Fracaso de tratamiento: persona con TB cuyo tratamiento necesita ser finalizado prematuramente o modificado permanentemente a un nuevo régimen o estrategia de tratamiento. Las razones para el cambio incluyen:
 - Ausencia de respuesta clínica o bacteriológica.
 - Eventos adversos a fármacos antituberculosos.
 - Evidencia de resistencia adicional a fármacos del régimen con el que estaba siendo tratado.
- Pérdida del seguimiento: persona con TB que no inicia el tratamiento o cuyo tratamiento se interrumpe durante más de dos meses consecutivos sin una justificación médica.
- No evaluado: persona con TB a la que no se le asigna un resultado del tratamiento. Incluye pacientes que han sido transferidos a otra unidad de tratamiento para los que se desconoce el resultado del tratamiento. No incluye persona con TB con pérdida de seguimiento.
- Muerte: fallecimiento por cualquier causa antes de iniciar el tratamiento o a lo largo del mismo.

Además, se ha añadido una nueva definición que permite evaluar la curación libre de recaídas tiempo después de haber finalizado el tratamiento y así asegurar la eficacia.

- Éxito mantenido del tratamiento: se aplica a aquella persona con TB evaluada a los 6 y a los 12 meses tras un tratamiento exitoso, que continúa viva y libre de TB. De tener un nuevo episodio, éste englobaría, la recurrencia, que a su vez se puede dividir en recidiva y reinfección, siendo la recidiva un nuevo episodio de TB por la misma cepa que el episodio previo (reactivación endógena), mientras que la reinfección constituye un nuevo episodio de TB por una cepa nueva (reinfección exógena).

En la medida de lo posible se ha intentado utilizar la última versión de las definiciones para analizar el efecto de las intervenciones.

Pregunta complementaria 4: ¿Cuáles son y cómo se clasifican los fármacos antituberculosos usados en la TB con resistencia a fármacos?

La clasificación actual de la OMS separa en tres grupos los fármacos utilizados en la TB-DR: A, B, C (tabla 3).

En base a la evidencia científica actual, resulta difícil conocer la eficacia de cada uno de los fármacos de manera individual, ya que los estudios comparan esquemas con varios fármacos y son pocos los estudios que han comparado esquemas optimizados con y sin un mismo fármaco para inferir la eficacia atribuible a un fármaco concreto. El panel de expertos propone una clasificación en base a la evidencia probada de combinaciones, priorizando aquellos fármacos orales y que presentan un mejor balance eficacia seguridad. Así pues, el panel sugiere la siguiente clasificación de fármacos con actividad contra MTB para el tratamiento de personas con TB-MDR (ver tabla 4). En la tabla 5 se muestran las dosis recomendadas para los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la TB-MDR.

Resumen de los hallazgos:

BEDAQUILINA

La bedaquilina actúa inhibiendo la adenosina 5'-triptófano, lo que limita la capacidad de producir energía del *Mycobacterium tuberculosis*. Inicialmente la bedaquilina mostró mejorar la eficacia, medida como conversión de esputo a las 120 semanas después del inicio del tratamiento, cuando suplementaba esquemas de tratamiento optimizados para personas con TB-MDR.(28) Además, en un meta-análisis de 2018 se objetivó que el uso de bedaquilina en personas con una TB-MDR aumentaba la eficacia del tratamiento y reducía la mortalidad. (29) Recientemente se han publicado varios estudios y ensayos clínicos en los que la combinación de bedaquilina con otros fármacos, principalmente pretomanid, linezolid y fluoroquinolonas, han obtenido altos porcentajes de éxito de tratamiento con un buen perfil de seguridad.(30–32)

DELAMANID y PRETOMANID

Ambos fármacos inhiben la formación de ácidos micólicos, imprescindibles en la síntesis de la pared celular. Además, la activación del pretomanid generará 3 metabolitos inactivos, pero estables, así como especies reactivas de nitrógeno que afectan a la cadena respiratoria de la bacteria.(33) La eficacia de la delamanid ha sido estudiada en combinación con un esquema optimizado, objetivándose un mayor porcentaje de personas con conversión del esputo a los dos meses comparada con el mismo esquema optimizado más placebo.(34) El uso de delamanid en combinación con levofloxacin, clofacimina y

piracinamida ha sido también evaluado en un ensayo clínico, observándose la no inferioridad en comparación a un esquema estándar.(35) Así mismo existe extensa información de estudios prospectivos y ensayos clínicos donde la combinación de delamanid y bedaquilina asegura menores tiempo de negativización del cultivo en muestras pulmonares y alta tasas de curación con reducidas tasas de eventos adversos graves, y con escaso riesgo de alargamiento del QT corregido.(36)

La eficacia de la pretomanid ha sido comprobada en combinación con moxifloxacino y piracinamida en personas con infección por una TB-MDR.(37) De la misma manera pretomanid ha sido evaluada en combinación con linezolid, bedaquilina y moxifloxacino, demostrando una alta eficacia y buen perfil de seguridad.(30–32)

Existen ensayos clínicos que demuestran una buena respuesta terapéutica con la combinación de bedaquilina y delamanid y que demuestran buena relación riesgo beneficio para pacientes con enfermedad diseminada.(36,38)

LINEZOLID / TEDIZOLID

La actividad de linezolid y del tedizolid se debe a la inhibición de la síntesis proteica al fijarse a la subunidad ribosomal 50S. Como se ha mencionado anteriormente, linezolid ha sido evaluado en combinación con diferentes pautas de fármacos, mostrando una alta eficacia (30–32). El perfil de seguridad depende de la dosis con la que se utilice, objetivándose un porcentaje elevado de personas que desarrollan efectos secundarios (principalmente neuropatía periférica y mielotoxicidad) cuando se utiliza a dosis de 1200 mg al día. El perfil de seguridad mejora sustancialmente al disminuir las dosis del fármaco hasta 600 mg al día, sin penalizar la eficacia.(30) El meta-análisis de pacientes individuales publicado en 2018, que sirvió de base para la clasificación de fármacos antituberculosos propuesta en las guías de la OMS, mostró que el uso de linezolid se asociaba a un mayor éxito de tratamiento y menor mortalidad.(29)

Por su parte el tedizolid dispone de una buena actividad in vitro frente a cepas de MTB, tanto sensible como resistente a rifampicina. La combinación con moxifloxacino, así como con bedaquilina y pretomanid ha demostrado tener un alto poder esterilizante in vitro y en modelo murino (39–46) La experiencia clínica está limitada a escasos casos clínicos de éxito en los que no se pudo emplear el linezolid.(47,48) Sin embargo, todavía no se ha evaluado en ensayos clínicos. Dado que muestra una actividad, como mínimo, similar a linezolid, se podría plantear como alternativa a otras oxazolidinonas en los casos donde su uso se ve limitado por interacciones o eventos adversos secundarios.

FLUOROQUINOLONAS: LEVOFLOXACINO Y MOXIFLOXACINO

Las flouoroquinolonas inhiben la síntesis de ADN bacteriano por inhibición de enzimas como las topoisomerasas. Tanto moxifloxacino como levofloxacino presentan potente actividad bactericida frente a cepas de *Mycobacterium tuberculosis*.(49) De la misma manera que la bedaquilina y el linezolid, tanto el levofloxacino como el moxifloxacino mostraron un aumento de eficacia y una disminución de mortalidad en el meta-análisis publicado en 2018. (29) En principio ambos fármacos son igualmente eficaces y no parece que haya diferencias en su capacidad bactericida,(50) aunque los esquemas recientes que han mostrado gran eficacia en el tratamiento de TB-MDR, han utilizado más frecuentemente pautas con moxifloxacino (30–32)

CLOFACIMINA

Clofacimina inhibe la síntesis de ADN bacteriano mediante la unión a la polimerasa de ARN. La clofacimina ha sido evaluada en múltiples pautas de tratamiento en personas con una infección por TB-MDR, y ha formado parte de la combinación de esquemas clásicos largos.(51,52) Sin embargo, existe poca evidencia sobre el beneficio de la clofacimina en esquemas acortados y orales. En el ensayo clínico TB-PRACTECAL el esquema que combinaba bedaquilina, pretomanid y linezolid con clofacimina no se evaluó en la segunda fase de eficacia de tratamiento, a pesar de observarse un alto porcentaje de negativización del cultivo de esputo a los 2 meses de iniciado el tratamiento. En el meta-análisis publicado en 2018, el uso de clofacimina se asociaba a un aumento en el éxito del tratamiento, aunque no se observó su asociación con una disminución de la mortalidad.(29) Además, el uso de clofacimina en combinación con un esquema de tratamiento estándar en TB-MDR demostró mayor éxito de tratamiento que la pauta de tratamiento sin clofacimina en un ensayo clínico aleatorizado.(53)

AMINOGLUCÓSIDOS (Y CAPREOMICINA)

Los aminoglucósidos son bactericidas y actúan interfiriendo con la síntesis de proteínas en las bacterias. Se unen a la subunidad ribosomal 30S de la bacteria, inhibiendo así la síntesis de proteínas y causando daño en la pared celular bacteriana, lo que conduce a la muerte de las células bacterianas.(54) Hasta 2017 los aminoglucósidos formaban parte de los esquemas de elección recomendados por la OMS para el tratamiento de TB-MDR, (55,56), y han sido parte tanto de esquemas largos como de los primeros esquemas cortos, demostrando estos últimos una alta eficacia.(57)

Sin embargo, en el meta-análisis publicado en 2018, tanto la kanamicina como la capreomicina se asociaron a un menor éxito de tratamiento y sólo la amikacina se asoció a un aumento de la eficacia en TB-MDR, sin asociarse a una disminución de mortalidad.(29) Esta escasa evidencia, asociada a los eventos adversos secundarios de su uso prolongado, han hecho que la amikacina se recomiende actualmente sólo en casos en los que no exista otra opción de tratamiento oral. De todos los aminoglucósidos disponible, la amikacina sería el tratamiento de elección para las personas con TB.

CICLOSERINA / TERIZIDONA

La cicloserina ha sido utilizada ampliamente en esquemas largos para el tratamiento de TB-MDR. En un estudio prospectivo se observó que un esquema optimizado para el tratamiento de la TB-MDR al que se le añadía cicloserina presentaba mayores tasas de éxito en comparación con la adición de terizidona. Sin embargo, la cicloserina puede tener efectos secundarios significativos, como neurotoxicidad, trastornos psiquiátricos y síntomas gastrointestinales, que requieren una monitorización cercana durante el tratamiento. Además, la resistencia a la cicloserina también ha sido descrita en ciertas cepas de MTB, por lo que es importante considerar la sensibilidad del organismo a este medicamento antes de su administración.(58) Así se observó en un metaanálisis publicado en 2018, donde el uso de cicloserina estuvo asociado a un aumento de la tasa de éxito de tratamiento cuando se demostraba sensibilidad a este fármaco.(29)

CARBAPENÉMICOS

Los carbapenémicos, como el imipenem, meropenem, y faropenem, se utilizan como parte de la terapia de segunda línea para tratar la TB-MDR cuando otros medicamentos no son efectivos. Existen resultados contradictorios sobre la actividad bactericida del ertapenem.(59) Por norma general, la actividad de los carbapenémicos contra MTB mejora cuando se combina con ácido clavulánico.(60) La combinación de imipenem con relebactam ha mostrado resultados preliminares prometedores. Son bactericidas y actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Se unen a las enzimas llamadas proteínas de unión a penicilina, que son responsables de la formación de la pared celular, y bloquean su actividad. Esto conduce a la debilitación y eventual muerte del MTB.(61) Clásicamente su biodisponibilidad endovenosa limitaba su uso, a pesar de la buena actividad bactericida, por lo que se relegaban para tratamientos personalizados de personas con TB preXDR o XDR.(62) Sin embargo, en los últimos años disponemos de carbapenémicos orales, como el faropenem, que tiene actividad sinérgica con otros fármacos in vitro y en modelo animal.(63–67) El faropenem ha sido probado en un ensayo clínico, sustituyendo al etambutol durante 2 meses en población adulta con resultados prometedores, y buen perfil de seguridad.(68) Otros estudios predictivos han calculado la dosis clínica óptima para maximizar su eficacia.(69)

PIRACINAMIDA

La piracinamida es uno de los fármacos de primera línea recomendados por la OMS para el tratamiento de la TB. Su acción es esterilizante y actúa principalmente contra las bacterias en fase latente. La piracinamida es la prodroga del ácido pirazanoico (POA) que inhibe la síntesis de la coenzima A al unirse al aspartato descarboxilasa (PanD). Su acción bactericida se debe a la interrupción del metabolismo energético, sobretudo a pH bajo, y a la muerte de las células bacterianas.(70) Sin embargo, la evidencia

sobre la eficacia de la piracinamida en el tratamiento de la TB-MDR es limitada. Varios estudios han mostrado resultados contradictorios en cuanto a su efectividad, y la variabilidad en la respuesta al tratamiento puede deberse a diferencias en la resistencia específica de las cepas de MTB.(71)

ISONIACIDA A ALTAS DOSIS

La isoniacida es uno de los fármacos de primera línea recomendados por la OMS para el tratamiento de la TB-MDR. La isoniacida es bactericida y actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana de MTB. La isoniacida es un profármaco que necesita del sistema catalasa-peroxidasa para su transformación en su forma activa. La forma activa de la isoniacida interfiere con la enzima llamada enoil-ACP reductasa, que es esencial para la síntesis de ácidos micólicos, una parte importante de la pared celular de la bacteria. Al inhibir esta enzima, la isoniacida debilita la pared celular bacteriana y contribuye a la muerte de las células bacterianas.(51) La resistencia a la isoniacida viene dada, principalmente, por mutaciones en el gen *inhA*, que codifica la enzima enoil-ACP reductasa y confiere bajo nivel de resistencia, y el gen *katG*, que codifica el sistema catalasa-peroxidasa para la transformación del profármaco y confiere alto nivel de resistencia. En los casos en los que la resistencia a isoniacida es secundaria a mutaciones en el gen *inhA*, altas dosis de isoniacida podrían ser eficaces en el tratamiento de la TB-MDR. De hecho, la isoniacida a altas dosis ha sido ampliamente utilizada en esquemas para el tratamiento de TB-MDR.(51,72) En un estudio retrospectivo se observó que el uso de isoniacida a altas dosis presentaban un mayor éxito de tratamiento.(73) Sin embargo, dado que actualmente se dispone de fármacos con plena actividad frente a cepas de MTB resistentes a rifampicina, se considera la isoniacida a altas dosis como un fármaco de uso restringido a situaciones especiales en las que no se disponga de apenas fármacos bactericidas y se demuestre que la resistencia es de bajo nivel (por ejemplo, secundario a mutaciones en el gen *inhA*).

ETAMBUTOL

El etambutol actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular de MTB. Se cree que el fármaco afecta la enzima llamada arabinosiltransferasa, que es responsable de la formación de la capa de arabinogalactano en la pared celular bacteriana. Al interferir con esta enzima, el etambutol altera la estructura de la pared celular bacteriana y contribuye a la muerte de las células bacterianas (20). Pese a haberse utilizado de manera amplia en pacientes con TB-MDR, su papel no queda claro, y debería añadirse sólo si existe sensibilidad al mismo y no se dispone de otras alternativas con mejor perfil riesgo beneficio.

CEFTAZIDIMA AVIBACTAM

La ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación que inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular mediante la unión a las proteínas de unión a penicilinas y el avibactam es un inhibidor de la beta-lactamasa. Se ha observado que la combinación de ceftazidima-avibactam tiene capacidad bactericida y esterilizante frente a MTB en modelos in vitro, sin embargo, no existen estudios en modelos in vivo. (74)

PAS (ácido paraaminosalicílico)

El PAS es un fármaco bacteriostático, cuyo mecanismo de acción no es bien conocido, aunque se sabe que inhibe la síntesis del ácido fólico. Se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de TB-MDR; sin embargo, se relaciona frecuentemente con el desarrollo de intolerancia digestiva lo que ha limitado su uso. En un meta-análisis publicado en 2018 se observó que el uso de PAS no se asociaba a un mayor éxito de tratamiento en cepas susceptibles al mismo, y, en aquellas cepas resistentes, el uso de PAS se asociaba a un peor pronóstico.(29) Se ha objetivado ,además, que el uso de PAS está asociado a un aumento en la incidencia de eventos adversos que condicionan la suspensión del tratamiento en un porcentaje elevado de personas.(75) Por estos motivos pensamos que existen otros fármacos con mejor balance eficacia seguridad, lo que hace que, en estas guías, no se recomiende el uso de PAS para el tratamiento de la TB-MDR.

Justificación de la recomendación: La clasificación de los fármacos antituberculosos supone equiparar fármacos con características farmacocinéticas, perfil de seguridad, y eficacia bactericida y esterilizante diferentes dentro de un mismo grupo, lo que puede reducir las singularidades de cada fármaco y favorecer la combinación de fármacos que no disponen de evidencia. Sin embargo, el panel de expertos entiende que, a nivel programático, y cuando no se dispone de acceso a personal experto, facilita la elección de combinaciones con alta probabilidad de éxito.

La clasificación realizada se basa en la evidencia que existe de la eficacia y seguridad de cada uno de los fármacos en combinaciones específicas, sabiendo que esquemas basados en combinaciones no contrastadas no cuentan con evidencia suficiente sobre su eficacia. Tampoco disponen de un tiempo de tratamiento definido por lo que la duración del tratamiento tiene que basarse en la evolución clínica de la persona y experiencias con combinaciones similares. Y siempre teniendo en cuenta que a mayor número de fármacos esterilizantes es más probable que se pueda reducir el tiempo de tratamiento. Así pues, la clasificación de los fármacos es útil para la elaboración de esquemas de tratamiento en situaciones especiales, y ayuda en la tomar decisiones, pero la composición de un esquema de tratamiento, su duración y el acompañamiento de la persona es más compleja que la simple elección de fármacos de acuerdo con la tabla de clasificación.

La clasificación de fármacos escogidas para estas guías se basa en las recomendaciones actuales de la

OMS y de la última normativa SEPAR, pero aplicando un criterio de evidencia adicional sobre seguridad que ayuda en la toma de decisiones.

Pregunta PICO 5: ¿Cuáles son las principales herramientas diagnósticas en la TB con resistencia a fármacos?

Recomendación: Recomendamos realizar alguna de las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) recomendadas por la OMS para la detección del genoma de MTB, y, al menos, la detección simultánea de resistencia genotípica a rifampicina en muestras respiratorias iniciales en personas con síntomas o signos presuntivos de TB pulmonar (recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia). Las pruebas moleculares rápidas para detectar resistencia a otros antituberculosos o bien tecnologías de secuenciación pueden proporcionar información rápida y fiable sobre la resistencia a otros fármacos antituberculosos (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Recomendamos realizar TAAN en muestras de origen extrapulmonar en lugar de no realizarla (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia).

Recomendamos la realización de cultivo de micobacterias en medio líquido (preferentemente) y en medio sólido en todas las muestras clínicas de personas con sospecha de TB pulmonar frente a no hacerla o realizar únicamente otras técnicas (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Recomendamos la realización de cultivo de micobacterias de muestras de origen extrapulmonar en lugar de no realizar (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia).

Recomendamos la realización de la baciloscopia frente a no hacerla en todas las personas con sospecha de TB pulmonar (o extrapulmonar), especialmente para facilitar el seguimiento de las personas con TB y diseñar el estudio de contacto (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). Los resultados negativos no excluyen una TB pulmonar (o extrapulmonar). Se recomienda la realización de, al menos, 3 baciloscopias en 3 muestras diferentes para mejorar la sensibilidad. Se recomienda la utilización de muestras respiratorias concentradas y la microscopía de fluorescencia. (recomendación fuerte, evidencia de la calidad moderada).

Resumen de los hallazgos: Las pruebas de biología molecular o TAAN son herramientas muy útiles para la identificación de MTB y la detección de resistencias a los fármacos antituberculosos. Existen diferentes pruebas moleculares con diferentes tecnologías y rendimiento. La OMS recomienda el uso de aquellas pruebas que cumplen unos requerimientos mínimos para su uso clínico sobre muestra directa de esputo. Se han identificado tres metaanálisis que valoran el rendimiento de las TAAN para el diagnóstico de TB y de resistencia a fármacos antituberculosos. En el primero se valoran los resultados de las TAAN en función de los resultados de la baciloscopia. En las muestras respiratorias con baciloscopia positiva, la sensibilidad y especificidad de las TAAN fueron del 96% y 85% respectivamente.

La mayoría de los estudios usaron el cultivo como “gold standard”, cuando la baciloscopia fue negativa, la sensibilidad y especificidad fueron del 66% y 98% respectivamente.(76) El segundo metaanálisis mostró una sensibilidad del 85% y una especificidad del 97% en términos generales.(77) Un tercer metaanálisis estratificó los resultados de las pruebas TAAN teniendo en cuenta la baciloscopia y el grado de sospecha clínica de TB. Este estudio mostró que el resultado positivo es útil si existe una elevada sospecha clínica, pero un resultado negativo no permite descartar TB activa.(78) Otros estudios avalan el uso de estas técnicas para la detección e identificación de MTB en muestras respiratorias y extrapulmonares. El tiempo hasta la obtención de un resultado es corto, y su sensibilidad superior a la de la baciloscopia.(79–83) En estudios en los que se compara la última versión del Xpert, el Xpert® Ultra, con el TAAN previo, Xpert® MTB/RIF, se concluye que ambos ofrecen resultados precisos y tienen un valor predictivo elevado que justifica el inicio del tratamiento antituberculoso.(84) En un estudio en el que se analizaron retrospectivamente los resultados de 1706 muestras enviadas al laboratorio entre 2016-2022 para estudio de MTB complex, evaluaron la tinción Ziehl-Neelsen, cultivo (sistema automatizado BACTEC *Mycobacterial Growth Indicator Tube* (MGIT) y Löwenstein Jensen) y técnicas TAAN. El cultivo fue positivo en 48 (2,8 %) muestras, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en 40 (2,3 %) y la tinción de ZN en 32 (1,9 %), concluyéndose que el cultivo obtuvo mayor sensibilidad, aunque resultó importante la introducción de los métodos moleculares para obtener resultados rápidos y precisos en el diagnóstico de TB y para detectar farmacorresistencia.(85) También hay estudios publicados que avalan el uso del Xpert® Ultra en población pediátrica y en áreas de alta prevalencia de la enfermedad. (86,87). Sin embargo, estas pruebas no son adecuadas como biomarcadores de curación y por lo tanto no deberían utilizarse para monitorizar la evolución clínica de las personas con TB, ni para tomar decisiones terapéuticas.(88,89)

El cultivo de micobacterias se sigue considerando el “gold standard”. El tiempo requerido para generar un resultado se puede extender hasta 6-8 semanas. El cultivo adquiere mayor relevancia en las TB paucibacilares (principalmente TB incipientes, TB pediátrica y TB extrapulmonar). Las pruebas moleculares también pueden ser utilizadas sobre los aislados positivos de los cultivos para la identificación y detección rápida de resistencias genotípicas. El estudio de resistencia fenotípica está recomendado en el primer aislado positivo para MTB, o ante la sospecha de la amplificación de resistencias durante el tratamiento. Un metaanálisis que comparaba dos métodos de cultivo en medio líquido con cultivos en medio sólido encontró que ambos métodos de cultivo en medio líquido eran más sensibles (88% y 90%) que el método de cultivo sólido (76%), y también tenía un tiempo más corto para la detección (13,2 y 15,2 días para cultivo en medio líquido frente a 25,8 días para el método de cultivo sólido).(90) La especificidad de los 3 métodos superó el 99%. El medio de cultivo líquido tiene una tasa de contaminación más alta que el sólido debido al crecimiento de diferentes bacterias (4%–9% en el metaanálisis). Tanto la baciloscopia como el cultivo son las herramientas microbiológicas que se utilizan para monitorizar la eficacia del tratamiento. Si bien no se relacionan estrechamente con el riesgo de

recidiva una vez finalizado el tratamiento, sí que son buenos marcadores de fracaso durante el tratamiento.(91) En la TB extrapulmonar el cultivo tiene baja sensibilidad, un resultado positivo confirma la TB extrapulmonar, mientras que un resultado negativo no excluye la enfermedad.(92,93)

La realización de 3 baciloscopias permite diagnosticar la TB pulmonar con una sensibilidad aproximadamente del 70% cuando el cultivo es el “gold standard”. Se realizan tres baciloscopias porque con cada muestra aumenta la sensibilidad. La sensibilidad de la primera muestra es del 53,8%, y aumenta una media del 11,1% al obtener una segunda muestra; la obtención de una tercera muestra aumenta la sensibilidad en un promedio de solo 2%–5%. Al concentrar las muestras, el aumento medio en la sensibilidad es del 18% (usando cultivo como gold estándar). El uso de la microscopía de fluorescencia es un 10% más sensible que la microscopía convencional.(94,95) La especificidad de la microscopía es relativamente alta ($\geq 90\%$), pero el valor predictivo positivo (VPP) varía (70%–90%) dependiendo de la prevalencia de TB versus enfermedad micobacteriana no tuberculosa.(96–98). La baciloscopia reconoce bacilos ácido alcohol resistentes, pero no permite la identificación de MTB.

Justificación de la recomendación: Ante una persona con sospecha de TB recomendamos obtener las muestras clínicas que se consideren adecuadas. Una de las herramientas diagnósticas para el diagnóstico de TB que recomendamos es la realización de baciloscopia mediante tinción con fluorocromos (Auramina-O/Auramina-rodamina) y/o tinción de Zhiel-Neelsen. Sin embargo, esta prueba tiene un límite de detección bajo (5000-10000 bacilos/ml) ampliamente dependiente de la calidad de la muestra y la experiencia del observador. La baciloscopia no permite identificar la especie ni aporta información sobre el patrón de resistencia. Existen métodos de conteo automático de los bacilos ácido alcohol resistentes con una sensibilidad del 97% y un especificidad del 86%.(99) La microscopía es una prueba rápida, económica y técnicamente simple. La recomendación es fuerte porque la calidad de la evidencia proporcionó una confianza moderada en las características de la prueba. Las consecuencias deseables de la baciloscopia (es decir, un diagnóstico presuntivo temprano, inicio del tratamiento, y posiblemente menos transmisión) superan las consecuencias indeseables (es decir, costo, carga, efectos de falsos resultados) en la gran mayoría de las personas con sospecha de TB.

La calificación condicional a la realización del cultivo de las muestras de personas con sospecha de TB se aplica al diferente rendimiento de cultivos líquidos y sólidos en cada tipo de muestra. El cultivo líquido debe ser realizado en todos los tipos de muestra, ya que el cultivo es el “gold standard” para el diagnóstico microbiológico de la enfermedad tuberculosa. Los cultivos en medio líquido son muy sensibles y altamente específicos, pero tienen el inconveniente de la posibilidad de contaminación. Los cultivos sólidos tienen menos sensibilidad, y la obtención de resultados es más tardía, sin embargo, algunos aislamientos de MTB complex se detectan solo en este medio. Realizando ambos tipos de cultivo es probable que mejore la sensibilidad. Los aislados recuperados deben ser identificados de acuerdo con las normas Clinical and

Laboratory Standards institute (CLSI) y la *American Society for Microbiology*, Manual of Clinical Microbiology.(100,101)

Las TAAN presentan la ventaja de un elevado rendimiento y unos tiempos de respuesta muy cortos que permiten tomar decisiones clínicas rápidas en muestras respiratorias, aunque cada vez existe más información con muestras extrapulmonares.(102) Las TAAN son un complemento a la baciloscopia y al cultivo. Por otro lado, permiten disponer de información sobre la resistencia genotípica a rifampicina con una elevada sensibilidad, e isoniacida y, además, el rendimiento en la detección de mutaciones genotípicas que determinen resistencias a otros fármacos antituberculosos presenta buenos resultados. (103) En personas con baciloscopia positiva, las TAAN presentan resultados falsos negativos inferiores al 4%, lo que permite descartar la infección por MTB complex en la mayoría de los casos. En las personas con baciloscopia de esputo negativa, hay que evaluar el resultado en función de la probabilidad pre test de padecer TB. Si la sospecha de TB es intermedia o alta, un resultado positivo de la TAAN se puede utilizar para iniciar tratamiento antituberculoso; sin embargo, los resultados falsos negativos son lo suficientemente comunes para que una TAAN negativa no permita excluir TB pulmonar. La recomendación es fuerte porque la calidad de la evidencia es moderada ya que existe evidencia suficiente de que las consecuencias deseables de realizar TAAN (es decir, diagnosticar rápidamente la enfermedad de TB e iniciar el tratamiento), en lugar de no realizar TAAN, superan las consecuencias indeseables (es decir, costo, falsos positivos y resultados que conducen a un tratamiento innecesario y falsos negativos con resultados que proporcionan una falsa tranquilidad) en la gran mayoría de pacientes. Sin embargo, la calidad de la evidencia en cuanto su interpretación en función de la baciloscopia y la sospecha clínica se ha clasificado también como alta. Por otro lado, cabe destacar que las pruebas microbiológicas son exploraciones complementarias y no reemplazan el diagnóstico clínico, especialmente en situaciones en que existe baja carga de enfermedad.(104) La rentabilidad de las técnicas TAAN mejora si se realizan en muestras sucesivas de una persona con sospecha de TB. (105) En una TB extrapulmonar, un resultado de TAAN positivo puede reforzar el diagnóstico de TB ante una elevada sospecha de TB extrapulmonar. Sin embargo, un resultado TAAN negativo, tiene que considerarse con prudencia y no puede usarse para excluir TB.

Pregunta PICO 6: ¿Cuál es la utilidad de las pruebas moleculares (genotípicas) en el diagnóstico de la TB resistente a rifampicina y para el resto de los fármacos utilizados en el tratamiento de la TB resistente?

Recomendación: Recomendamos la utilización de las TAAN sugeridas por la OMS como prueba inicial para la detección de genoma de MTB, y al menos, la detección simultánea de resistencia genotípica a rifampicina en muestra respiratoria inicial de personas con sospecha de TB (recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia). Recomendamos TAAN con capacidad de detección de resistencia a

otros antituberculosos, especialmente isoniacida, independientemente del resultado de la resistencia a rifampicina en muestras respiratorias iniciales (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Recomendamos TAAN con capacidad de detección de resistencia a otros fármacos antituberculosos, especialmente fluoroquinolonas, en personas con TB-RR o TB-MDR para ayudar a diseñar el esquema de tratamiento (recomendación condicional, moderada calidad de la evidencia). Recomendamos la utilización de tecnologías de secuenciación que pueden proporcionar un perfil individual completo de resistencia a fármacos antituberculosos (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Recomendamos realizar TAAN en muestras de origen extrapulmonar en lugar de no realizarla (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia).

Resumen de los hallazgos: Dentro de la estrategia END TB 2035 se remarca que para el control de la TB es fundamental la rápida detección de la resistencia fármacos y el inicio temprano de un tratamiento adecuado, para lo cual son necesarias técnicas rápidas y precisas, tanto de detección de genoma como de la sensibilidad a los fármacos, por ello las pruebas moleculares de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS se deben poner a disposición de todas las personas con signos o síntomas de la enfermedad. Los protocolos internacionales de manejo de la TB recomiendan la realización de pruebas moleculares de detección de resistencia a rifampicina. El grupo de expertos nacional recomienda la realización de alguna prueba molecular de resistencia a rifampicina. En las directrices actualizadas de la OMS se destaca la importancia de realizar estudio de sensibilidad genotípicas antes del inicio del tratamiento, en especial frente a los fármacos para los cuales existen pruebas moleculares rápidas recomendadas por la OMS (como rifampicina, isoniacida y fluoroquinolonas) (102,106)

En los últimos años se han desarrollado diferentes herramientas moleculares comerciales que permiten la detección de resistencia genotípica a rifampicina, isoniacida, fluoroquinolonas, etionamida y amikacina.(107–110) Para la detección de la resistencia a fármacos, el laboratorio de microbiología debe disponer de pruebas genotípicas y fenotípicas para rifampicina, isoniacida, aminoglucósidos, etambutol y fluoroquinolonas (tabla 6) y pruebas de sensibilidad fenotípicas para los fármacos que se recomiendan en los esquemas contra la TB-MDR (bedaquilina, linezolid, clofacimina, piracinamida y delamanid).

Los estudios de sensibilidad mediante técnicas moleculares rápidas se pueden realizar a través de técnicas de hibridación o mediante PCR-RT. Existen varias revisiones sistemáticas con metaanálisis de ensayos de hibridación,(111–113) que detectaron resistencia a rifampicina con una sensibilidad y especificidad superior al 97% y 98% respectivamente, cuando el estudio fenotípico de sensibilidad convencional se utilizó como *gold standard*. Otro estudio mostraba que la precisión del Xpert® MTB/RIF para la detección de resistencia a rifampicina aumentaba ligeramente con muestras repetidas.(114) En la última versión (Xpert® MTB/RIF Ultra), la sensibilidad y especificidad para la detección de resistencia a rifampicina son similares a las que encontramos con el Xpert® MTB/RIF.(84) A pesar del elevado rendimiento, el valor predictivo positivo en poblaciones con baja prevalencia de resistencia a fármacos es bajo, y algunos expertos recomiendan su uso especialmente en poblaciones con una elevada probabilidad

pretest de presentar un resultado positivo de resistencia a fármacos antituberculosos.(106,115–117) Algunas de las características que aumentan la probabilidad de tener un TB-RR son haber recibido tratamiento previo para la TB en el pasado, haber nacido o vivido durante al menos 1 año en un país con una elevada prevalencia primaria de TB-MDR ($\geq 2\%$), y haber tenido contacto con una persona con TB-MDR transmisible, bajo nivel socioeconómico, baciloscopia positiva en esputo al diagnóstico, presencia de caverna pulmonar, padecer una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección por VIH, infección por la cepa MTB Beijing, edad superior a 40 años y abuso de alcohol.(115,118–122) El papel de estas técnicas en niños y TB extrapulmonar no está todavía bien definido, sin embargo, parece que mejoran el rendimiento diagnóstico y disminuyen el tiempo hasta el inicio del tratamiento. Algunas TAAN son capaces de detectar resistencias genotípicas a otros fármacos antituberculosos, por ejemplo, una prueba con capacidad para detectar resistencia a isoniacida, logró una sensibilidad y una especificidad del 84% y 99%, respectivamente, utilizando el estudio fenotípico de sensibilidad como técnica de referencia. Sin embargo, un metaanálisis de un subgrupo de estudios que evaluaron una versión más actual del ensayo encontró una sensibilidad cercana al 90%. A diferencia de la RR, la resistencia a isoniacida en nuestra medio es más elevada con lo que el valor predictivo positivo de la prueba mejora los resultados de las TAAN que detectan RR. (112,118)

Justificación de la recomendación: Se recomienda realizar el estudio fenotípico de sensibilidad basado en cultivo en el primer aislado de MTB de una persona con TB. El estudio fenotípico de sensibilidad basado en cultivo está considerado actualmente como el “gold standard”.(100)

Las pruebas de sensibilidad a los fármacos son importantes porque las personas con cepas de MTB con una concentración mínima inhibitoria (CMI) consideradas como resistentes tienen un peor resultado si son tratados con esquemas que incluyan los fármacos resistentes dentro del esquema de tratamiento seleccionado. Las personas con TB-DR tratados con fármacos definidos como sensibles en los test de sensibilidad fenotípicos tienen un mayor éxito de tratamiento.(123) Desafortunadamente, el aislamiento de la cepa de MTB en cultivo, necesario para hacer el estudio de sensibilidad fenotípico, puede tardar al menos 2 semanas. Las pruebas moleculares rápidas (pruebas genotípicas) abordan esta limitación, y pueden brindar resultados en menos de 24 horas, por lo que suponen una reducción del tiempo hasta la obtención del resultado. A pesar de tener una sensibilidad inferior a las pruebas fenotípicas, pueden ayudar a personalizar el tratamiento de las personas con TB, y evitar la prescripción de fármacos no eficaces, aunque hay que tener en cuenta que son un complemento y no un reemplazo del cultivo. Sin embargo, sus resultados tienen que ser interpretados por personal cualificado ya que falsos positivos y falsos negativos pueden llevar a tomar decisiones clínicas equivocadas que supongan un riesgo para la seguridad de las personas con TB y/o un sobre coste para el sistema sanitario. La resistencia a rifampicina se debe a la mutación en el gen *rpoB* en la mayoría de las ocasiones, lo que justifica que la prueba de detección de resistencia genotípica a este fármaco sea tan robusta, consistente y reproducible con

sensibilidades y especificidades superiores al 97%, con resultados falsos negativos y positivos en menos de un 3% de los casos. Además, su detección implica generalmente la resistencia simultánea a isoniácida, y por lo tanto implica una modificación en el manejo clínico. Así pues, en nuestro entorno la recomendación de realizar una prueba molecular de identificación de MTB, y detección de resistencia a rifampicina sería condicional en la población general, pero fuerte en la población con un mayor riesgo de presentar mutaciones de resistencia a rifampicina, es decir, cuando el valor predictivo positivo (VPP) de la prueba es más elevado.

Por otro lado, las pruebas moleculares de resistencia a isoniácida tienen una sensibilidad del 90% y una especificidad del 99%, lo que indica que los resultados falsos negativos ocurren en al menos un 10% de los casos, por lo que esta prueba sería útil para la confirmación de una resistencia a isoniácida, no permitiendo excluirla de forma contundente si el resultado es negativo.

El uso de pruebas moleculares para la detección de resistencia genotípica a otros fármacos, estaría justificado en personas con diagnóstico de TB-MDR, sobre todo si el fármaco a testar va a incluirse en el esquema de tratamiento de la persona con TB. Actualmente, existen pruebas moleculares comerciales que permiten detectar resistencia genotípica a fármacos de segunda línea; se dispone de ensayos comerciales que permiten el estudio de mutaciones genotípicas que determinan resistencias a fluoroquinolonas, aminoglucósidos, etionamida, etambutol y recientemente también linezolid. Esto estaría especialmente justificado en el caso de las fluoroquinolonas y linezolid, donde un resultado positivo confirma la presencia de resistencia, pero un resultado negativo no incluye que puede resultar positivo el estudio de detección fenotípico de resistencias. Idealmente, sería recomendable disponer de una secuenciación de los aislados positivos o de muestra directa para disponer de una información más profunda de las resistencias genotípicas a los fármacos antituberculosos. En nuestro medio, las pruebas moleculares deben complementarse con estudios de sensibilidad fenotípicos.

Pregunta PICO 7: ¿Existe una metodología estandarizada para la realización de los estudios fenotípicos de resistencia a los fármacos antituberculosos?

Recomendación: En todas las personas con síntomas o signos presuntivos de TB pulmonar y extrapulmonar se tiene que realizar un esfuerzo proporcionado al contexto clínico para obtener una muestra apta para estudio microbiológico (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Todos los aislados positivos de MTB en nuestro medio tienen que disponer de un estudio fenotípico de resistencia a la isoniácida y la rifampicina (recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia). Todos los aislados positivos a MTB en nuestro medio tienen que disponer de un estudio fenotípico a la piracinamida y el etambutol (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). En aquellas personas con TB-RR/MDR se ampliará el estudio fenotípico de resistencias a fluoroquinolonas, linezolid, bedaquilina, pretomanid / delamanid, clofacimina y amikacina (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia). La realización del estudio de resistencia fenotípico a otros fármacos se tiene que realizar en

consenso entre un médico experto en el tratamiento de las personas con TB y un microbiólogo con experiencia en micobacterias. Los métodos recomendados son el método de proporciones modificada en medio sólido (Löwenstein-Jensen, 21 días) y el método de proporciones modificadas en medio líquido (Middlebrook, 7-14 días). Las concentraciones críticas establecidas por consenso para los diferentes fármacos en MGIT son: isoniacida: 0.1 µg/ml, rifampicina 0.5 µg/ml, amikacina 1-1.5 µg/ml, etambutol 5 µg/ml, levofloxacin 1 µg/ml, moxifloxacin 0.25 µg/ml, clofazimina 1 µg/ml, bedaquilina 0.25 µg/ml, delamanid 0.06 µg/ml, pretomanid <2 µg/ml (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Alternativamente, se puede utilizar el método económico y estandarizado de microdilución en placa de 96 pocillos.

Resumen de los hallazgos: No existen estudios con una calidad elevada que analicen los resultados clínicos en función de las diferentes concentraciones críticas de los fármacos. La gran mayoría de la información proviene de opinión de expertos o consensos de expertos. Se ha observado en estudios retrospectivos o estudios de casos que los participantes que fracasan a pautas antibióticas desarrollan un aumento de la concentración crítica que conlleva a una peor evolución clínica. En el caso de la rifampicina y la isoniacida existe una amplia experiencia clínica y estudios prospectivos y retrospectivos que asocian concentraciones críticas a peores resultados del tratamiento. En el año 2018, se publicó el documento *European Union Standards for Tuberculosis Care (ESTC)*.⁽¹²⁴⁾ El objetivo de este documento es proporcionar a expertos en salud pública, personal médico y programas sanitarios un conjunto estructurado de estándares basados en evidencia científica que describan los requisitos mínimos para garantizar el tratamiento, la prevención y el control óptimos de la TB. En el estándar nº 2 se indica que en toda persona con sospecha de TB pulmonar se deben recoger, en la medida de lo posible, al menos dos muestras de esputo para su estudio microscópico y otra muestra para una prueba rápida de identificación de *M. tuberculosis* y de farmacoresistencia mediante un análisis molecular (rápido) recomendado internacionalmente. Adicionalmente, la muestra se enviará a un laboratorio con garantía de calidad para la realización de un cultivo en medio líquido y, si el resultado es positivo, de un antibiograma. Desde el punto de vista microbiológico en Europa, el *European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)* en el documento *Technical report- Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union – Updated 2022* recogen en el punto 7 *Phenotypic susceptibility testing to antituberculous agents for Mycobacterium tuberculosis complex*, donde se especifica cómo y en qué circunstancias se debe realizar el antibiograma fenotípico de resistencias a los fármacos antituberculosos.⁽¹²⁵⁾ En el caso del antibiograma de *M. tuberculosis* existen métodos directos e indirectos para comprobar las resistencias a los diferentes fármacos antituberculosos. Las pruebas de sensibilidad a los antituberculosos, generalmente se realizan en cultivos del complejo *M. tuberculosis* (prueba indirecta), pero también se pueden realizar en muestras que contienen bacilos acidorresistentes que se sabe que pertenecen al complejo *M. tuberculosis* (prueba directa). Los resultados se obtienen más rápidamente para las pruebas directas; sin embargo, hay una tasa de éxito más baja debido a una posible contaminación. Los métodos

fenotípicos son técnicamente complicados y de difícil interpretación, y su exactitud está influenciada por la prevalencia de las cepas resistentes y del nivel de esta resistencia.(103) Todos los laboratorios que realizan pruebas de sensibilidad a medicamentos deben participar adicionalmente en un programa externo de control de calidad. Los métodos más utilizados en Europa incluyen el método de proporción modificada en Löwenstein-Jensen sólido (21 días) y el método de proporciones modificadas en medios líquidos de Middlebrook, siendo el sistema comercial MGIT 960 (Becton Dickinson) que utiliza el medio 7H9 de Middlebrook (7-14 días) el más empleado en Europa. Existe un método alternativo, la microdilución en placa de 96 pocillos, que permite testar hasta 12 fármacos y con un coste más bajo, para la que se ha publicado un documento con las características técnicas y metodológicas estandarizadas que aseguren una futura aprobación para su uso clínico por parte de la OMS.(126) Los métodos propuestos tanto directos como indirectos, se deben de realizar en laboratorios con nivel de seguridad BSL3 ya que su nivel de riesgo es C. El manual publicado por la OMS hace especial referencia al estudio de los antibióticos empleados en el tratamiento de la TB resistente.(127) En base a estas guías, la OMS recomienda que los programas nacionales establezcan el antibiograma fenotípico para los fármacos para los que hay métodos reproducibles y fiables, es decir: bedaquilina, clofacimina, delamanid, fluoroquinolonas, isoniacida, linezolid, rifampicina y amikacina. En la Unión Europea y en el Espacio Económico Europeo (UE/EEE), la sensibilidad a etambutol se considera fiable cuando se realiza en laboratorios de calidad garantizada, del mismo modo la sensibilidad a piracinamida se debe realizar en métodos automatizados basados en el crecimiento en medio líquido. Las concentraciones críticas de muchos de los fármacos de primera elección en presencia de TB-MDR (bedaquilina, clofacimina, delamanid, linezolid, y fluoroquinolonas), están establecidas y publicadas por la OMS.(128)

Justificación de la recomendación: Actualmente existen guías internacionales que homogenizan los puntos de corte de las concentraciones críticas, y facilitan la comparabilidad de los resultados. En esta guía, dada la ausencia de datos de calidad en la literatura, nos basaremos en las recomendaciones aceptadas a nivel internacional. Dado el contexto epidemiológico y la infraestructura disponible en nuestro país creemos recomendable la realización de antibiograma fenotípico en el primer aislado diagnóstico de la persona con TB.

Pregunta PICO 8: ¿Qué combinaciones de fármacos y qué duración de tratamiento mejoran de forma segura el resultado de las personas con TB monorresistente a isoniacida y las personas con TB monorresistente a rifampicina?

Recomendación:

1. Recomendación sobre monorresistencia a isoniacida

En personas con TB pulmonar sensible a la rifampicina (y a los fármacos antituberculosos recomendados

en este esquema) y con resistencia a la isoniácida confirmada, es decir con monorresistencia a isoniácida, se recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, piracinamida y una fluoroquinolona durante 6 meses (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Las fluoroquinolonas recomendadas, por este grupo de estudio, son levofloxacino o moxifloxacino. El grupo de expertos considera que un tratamiento basado en rifampicina, piracinamida y una fluoroquinolona, siempre que se confirme la sensibilidad a rifampicina y a las fluoroquinolonas también podría obtener resultados favorables similares a un tratamiento con etambutol, limitando, de esta manera, los eventos adversos (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia).

Para la implementación de esta recomendación se deben tener en cuenta una serie de consideraciones. Si se confirma la TB monorresistente a isoniácida por pruebas genotípicas o fenotípicas antes de iniciar el tratamiento, se recomienda comenzar con el esquema rifampicina, etambutol, piracinamida, fluoroquinolona. Recomendamos disponer de una prueba de sensibilidad fenotípica o genotípica a las fluoroquinolonas antes de iniciar este esquema (recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia). En el caso de que se confirme TB monorresistente a isoniácida después de comenzar el tratamiento con un esquema basado en isoniácida, rifampicina, piracinamida y etambutol, y se haya descartado con seguridad resistencia a la rifampicina y a fluoroquinolonas, recomendamos iniciar un esquema con rifampicina, etambutol, piracinamida y fluoroquinolona durante 6 meses o hasta completar 6 meses si la persona ha recibido al menos 4 meses de fluoroquinolonas. Si no se puede utilizar fluoroquinolonas, se recomienda utilizar un régimen basado en rifampicina, piracinamida y etambutol durante 6-9 meses (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia).

2. Recomendación sobre monorresistencia a rifampicina

Recomendamos que las personas con TB monorresistente a rifampicina sean manejados como las personas con TB-MDR (ver pregunta PICO 9) (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia).

Resumen de los hallazgos:

1. Resumen de los hallazgos sobre la monorresistencia a isoniácida

Se revisaron 12 publicaciones, 3 de ellas eran metaanálisis, (129–131) 3 guías de práctica clínica, (5,131,132), una revisión(133) y 5 estudios observacionales, 3 que mostraban los resultados utilizando fármacos de primera línea (134–136) y 2 que analizaban las diferencias si se añadía una fluoroquinolona al tratamiento (137,138). Nolan et al,(135) en una muestra de 44 pacientes tratados con 2 meses de isoniácida, rifampicina, piracinamida y etambutol, seguido de 4 meses de isoniácida y rifampicina, no describieron ningún fracaso de tratamiento, pero el 4 % experimentó una recaída en el seguimiento a dos

años. Kim et al., (136) en un estudio observacional con un tamaño muestral pequeño, en el cual se utilizaron fármacos de primera línea en esquemas de 6,9 y 12 meses, observaron fracaso terapéutico y aparición de resistencia adquirida a rifampicina en el 8 % de los casos, la mayoría de ello en esquemas de 12 meses. Sin embargo, Gegia et al (130) en un metaanálisis, que incluía 19 estudios de cohortes y 33 ensayos aleatorizados, realizados entre enero de 2008 y marzo de 2015 con una muestra de 3744 pacientes con TB monorresistente a isoniácida, observó que el tratamiento con fármacos de primera línea se asociaba a una mayor tasa de fracaso y recaída (15 % versus 3,6 %), y resistencia adquirida (4% versus 0,6%) en comparación con los enfermos con TB multisensible. Es conveniente reseñar que estas diferencias no se apreciaban en aquellos pacientes que utilizaron un esquema de 9 meses con rifampicina, piracinamida y etambutol, hallazgo por el cual la SEPAR, en sus últimas recomendaciones,(5) aconsejaba seguir teniendo en consideración el esquema de 9 meses de isoniácida, rifampicina, piracinamida y etambutol. Este metaanálisis tiene varias limitaciones, entre ellas, el amplio número de esquemas terapéuticos comparados que dificulta analizar aspectos como el tiempo de administración de cada fármaco, además las definiciones del outcome final, el tiempo de seguimiento y la exhaustividad del seguimiento no eran homogéneos entre los estudios.

En un metaanálisis que incluía 23 estudios,(129) la mayor parte observacionales, con una muestra analizable de 5418 pacientes, compararon los resultados del tratamiento entre esquemas de 6 meses de duración, que incluían isoniácida, rifampicina, etambutol y piracinamida, con otros en que ésta era mayor, y analizaron si los resultados podían mejorarse añadiendo una fluoroquinolona o estreptomicina. Con respecto a la duración del tratamiento, apreciaron que un esquema 6 meses de isoniácida, rifampicina, etambutol y piracinamida tenía una probabilidad de éxito similar que si se prolongaba el tratamiento más allá de los seis meses. En análisis posteriores se apreció que no existían diferencias significativas en el resultado final entre los pacientes que recibían tratamiento con 6 meses de rifampicina, piracinamida y etambutol y los que lo mantenían durante más de 6 meses; por otro lado, acortar el tiempo del tratamiento con piracinamida a 3 meses, se asociaba con una peor respuesta. Al añadir fluoroquinolonas a los esquemas de 6 meses con isoniácida, rifampicina, piracinamida y etambutol las tasas de éxito del tratamiento eran mayores en comparación con los pacientes tratados sin añadir fluoroquinolonas (OR: 2,8; 95% IC: 1,1-7,3) e igualmente se reducía la mortalidad (OR: 0,4; 95 % IC: 0,2-1,1) y la tasa de resistencia adquirida a la rifampicina (OR: 0,10; 95 % IC: 0,01-1,2): 0,5 % ((1/221) con el esquema que incluía fluoroquinolonas versus 3,8% (44/1160) en aquellos que no asociaban fluoroquinolonas, aunque en ambos casos no se alcanzaba la significación estadística. El análisis también mostró que la adición de estreptomicina (hasta 3 meses) a un esquema de isoniácida, rifampicina, piracinamida y etambutol con menos de 4 meses de piracinamida disminuía la probabilidad de éxito del tratamiento (OR: 0,4; 95% IC: 0,2-0,7); no existían datos sobre el uso de otros fármacos inyectables (kanamicina, amikacina, capreomicina). No obstante, es conveniente reseñar las limitaciones inherentes al diseño de los estudios analizados que no permiten controlar todos los factores de confusión, por ejemplo es posible que hubiese

un mayor número de casos con enfermedad grave en el grupo de pacientes que utilizaban pautas de tratamiento de más de seis meses de duración e igualmente el escaso número de enfermos con enfermedad cavitaria y persistencia de baciloscopia no permiten extraer conclusiones definitivas en este grupo de enfermos.

Basándose en los resultados de este metaanálisis la OMS estableció la recomendación de añadir levofloxacino al esquema de 6 meses de rifampicina, piracinamida y etambutol para el tratamiento de TB monorresistente a isoniácida.(57) En estudios observacionales previos también se evidenció que al asociar una fluoroquinolona aumenta la tasa de éxito del tratamiento, alcanzando el 60-90 % y se reducía el porcentaje de fracaso del tratamiento, que no superaba el 1 %.(133) Sin embargo, series recientes, todas ellas observacionales, no apreciaron beneficio significativo con dicha actitud. En un estudio realizado por Min et al, con una muestra de 318 pacientes, la adición de fluoroquinolona solo mostraba efecto beneficioso en aquellos pacientes que utilizaban un esquema terapéutico de una duración superior a 6 meses, con el fin de reducir el tiempo de empleo de la piracinamida.(137) Wilson et al.,(138) en otra serie de 198 enfermos, con un elevado porcentaje de empleo de pruebas genotípicas de resistencia en la mayoría de las cuales se detectaba resistencia de bajo grado a isoniácida, no encontraron diferencias en los resultados del tratamiento entre aquellos que utilizaban solo fármacos de primera línea y los que añadían una fluoroquinolona; aunque se observaron diferencias en función del grado de resistencia, los paciente con mutación de alta grado a la isoniácida (KatG) utilizaban con mayor frecuencia fluoroquinolonas. Otro estudio con 656 pacientes no encontraro diferencias entre la adición o no de fluoroquinolonas en esquemas de 12 meses basados en rifamicinas, y tampoco en función de la mutación detectada en el estudio genotípico.(132)

Sobre qué fluoroquinolona utilizar, existe mayor experiencia con el levofloxacino que con el moxifloxacino, sin embargo, ambas se han utilizado ampliamente en el tratamiento de la TB-MDR con buena resultados.(57) El moxifloxacino forma parte del primer tratamiento acortado en la TB.(139) Además, cuando el moxifloxacino sustituye a la isoniácida en la fase intensiva se obtienen mejores resultados de negativización del estudio, aunque estos resultados no son estadísticamente significativos.(140) En un metaanálisis donde se comparaban la actividad antituberculosa de diferentes fluoroquinolonas en TB pulmonar se observó que moxifloxacino junto con tratamiento convencional era superior al tratamiento convencional en el tiempo hasta negativización del esputo y tasa de éxito de tratamiento, mientras que el levofloxacino solo era superior al analizar la tasa de éxito de tratamiento. Sin embargo, el levofloxacino tenía un mejor perfil de seguridad.(141) En paciente con TB-MDR las tasas de éxito de tratamiento que se obtienen con moxifloxacino y levofloxacino (750 mg al día) son similares en al menos un ensayo clínico. (142). En las guías de tratamiento de la OMS de TB-MDR ambos fármacos están entre los fármacos fundamentales para el tratamiento.(57) El favorable perfil farmacocinético del moxifloxacino, junto con su capacidad para penetrar en los macrófagos alveolares y líquido de revestimiento epitelial, lo convierten

en un fármaco muy atractivo, aunque su penetración en ambientes hipóxicos es marginal a diferencia de la rifampicina.(143,144) El moxifloxacino tiene un efectos sinérgico con la rifampicina, pero la farmacocinética del primero se puede ver alterada por la rifampicina, aunque se desconoce la importancia clínica de este fenómeno.(145,146) La dosis óptima de moxifloxacino para el tratamiento de la TB cuando se asocia a rifampicina es desconocida, por un lado, estudios in vitro han sugerido que dosis de moxifloxacino de 800 mg al día tienen un poder óptimo para eliminar las bacterias de crecimiento rápido y prevenir la aparición de resistencias. Por otro lado, los niveles plasmáticos de moxifloxacino tienen una elevada variabilidad si se administra a dosis de 400 mg. Así que la dosis óptima bactericida y esterilizante puede diferir entre cada paciente, por lo que es recomendable monitorizar las concentraciones del fármaco en personas con el alto riesgo de baja exposición a los fármacos antituberculosos. Los niveles de levofloxacino en plasma se afectan menos por la rifampicina, además no existe una clara contraindicación del uso de levofloxacino con agentes antirretrovirales.(147,148)

2. Resumen de los hallazgos sobre la monoresistencia a rifampicina

En un estudio de retrospectivo realizado en Sudáfrica se observó que el 22.7% de los aislados con resistencia a rifampicina detectados por métodos moleculares eran aislados con monoresistencia a rifampicina y sensibilidad a isoniacida en el estudio fenotípico. Además, estos aislados se asociaban con mutaciones en el gen *rpoB* de bajo nivel.(149) La monoresistencia a rifampicina tiene consecuencia relevantes en cuanto a mortalidad.(150) Una revisión de los casos en Estados Unidos entre 1998-2014 observó una mayor mortalidad en personas con TB monoresistente a rifampicina con una riesgo relativo del 1.4 (95%Ci 1.04-1.8).(151)

Actualmente, las guías internacionales recomiendan que las personas con TB monoresistente a rifampicina sean tratadas con los mismos esquemas terapéuticos que las personas con TB-MDR. Sin embargo, algunas publicaciones retrospectivas también muestran que tratamientos personalizados consiguen buenos resultados.(152) Hemos revisado 8 publicaciones en las que se incluían personas con TB monoresistente a rifampicina documentada. Cinco publicaciones eran estudios observacionales de cohortes retrospectiva,(153–157) otro estudio observacional de cohortes prospectivas,(158) un estudio longitudinal de farmacocinética (159) y una publicación en la que se realizaba un estudio transversal de prevalencia y casos-contrroles retrospectivo.(160) Dos de ellos analizan los resultados respecto a la utilización de distintos regímenes farmacológicos. Los estudios que han utilizado pautas basadas en bedaquilina durante al menos 9 meses han mostrado buenos resultados de eficacia, sin encontrar diferencias entre los participantes con TB-MDR y monoresistencia de rifampicina. Por otro lado, en algunas existen algunas experiencias muy escasas con isoniacida, piracinamida, etambutol y fluoroquinolonas con buenos resultados.(157) En otro estudio, que incluía personas con TB multisensible que no pudieron utilizar rifampicina por eventos adversos y personas con TB monoresistente a

rifampicina, encontraron que pautas entre 12-14 meses con tratamiento antituberculoso de primera línea y fluoroquinolona tuvieron buenos resultados de curación.(156) Sin embargo, se desconocen las consecuencias de extrapolar estos resultados a personas con TB monorresistente a rifampicina

En los estudios revisados se incluyen al menos 29 participantes con TB monorresistente a rifampicina y coinfección por VIH.(156,157,161–163) En estos estudios, la coinfección per se no parece relacionarse con un mayor riesgo de fracaso del tratamiento, pero sí el retraso en el inicio del tratamiento antirretroviral. Dos de estos estudios sugieren también que las personas con VIH podrían tratarse con fármacos de primera línea reemplazando la rifampicina por fluoroquinolonas.(156,163)

Justificación de la recomendación:

1. Justificación de la recomendación sobre el tratamiento de la monorresistencia a isoniacida

Las recomendaciones para guiar el tratamiento de la monorresistencia a isoniacida se sustentan sobre estudios observacionales existiendo escasos datos de ensayos clínicos de alta calidad. Además, se incluyeron los metaanálisis que han sido la base para las recomendaciones recientes por parte de la OMS. Las personas con TB monorresistente a isoniacida, tienen mayor probabilidad de éxito de tratamiento cuando reciben tratamiento con fluoroquinolonas durante al menos 3 meses de tratamiento. No existe consenso sobre la fluoroquinolona que se debe priorizar, ni tampoco sobre la dosis, pero en base a la literatura el panel de expertos sugiere levofloxacino 750 mg al día y moxifloxacino 400 mg al día como opciones con eficacia equivalente o similar. Es probable que las personas que tomen moxifloxacino se beneficien de su sinergia con la rifampicina, su elevado poder bactericida y su actividad intracelular, mientras que el levofloxacino interacciona escasamente con la rifampicina y tiene un perfil de seguridad más favorable. La duración del tratamiento, siempre que se realice con los fármacos recomendados, puede limitarse a 6 meses, la prolongación del tratamiento en general no aporta un beneficio clínico claro. A pesar de la escasa evidencia, el panel de expertos ha abogado por la prudencia y seguir las recomendaciones internacionales, y recomendar que todo el tratamiento se realice con 4 fármacos (rifampicina, etambutol, piracinamida y fluoroquinolona). Sin embargo, algunos autores de la guía consideran que la retirada del etambutol, no limitaría la eficacia, mientras que reduciría la toxicidad asociada al esquema. La realización de la fase de mantenimiento solo con rifampicina y moxifloxacino no posee suficiente evidencia como para ser recomendada. En las personas en las que se conoce la resistencia a isoniacida cuando el participante ya se encuentra en tratamiento de fase intensiva con rifampicina, isoniacida, piracinamida y etambutol, recomendamos retirar la isoniacida y sustituir por fluoroquinolonas, estas personas pueden finalizar el tratamiento a los 6 meses desde el inicio del tratamiento, siempre que hayan realizado entre 3-4 meses de tratamiento con fluoroquinolonas de acuerdo con los resultados del metaanálisis Fregonese et al.(129) En los casos en los que no se pueda utilizar una fluoroquinolona por hipersensibilidad o por riesgo elevado de eventos adversos, se recomienda realizar tratamiento con rifampicina, piracinamida y etambutol durante 6 meses. A pesar, de

que muchos estudios han incluido la isoniacida en el tratamiento de personas con TB monorresistente a isoniacida, esto se debe a que en muchos centros es difícil conseguir el tratamiento por separado o bien supone dar un número muy elevado de comprimidos, y por lo tanto se utilizaban comprimidos combinados que incluían rifampicina, isoniacida, piracinamida y etambutol ajustados al peso. El grupo de expertos considera que en nuestro medio no está justificado exponer al participante a la toxicidad derivada de la isoniacida, y por lo tanto se debería evitar el uso de isoniacida siempre que sea posible. En el caso de que las personas con TB tengan polirresistencia, es decir resistencia a isoniacida, y a piracinamida, etambutol o fluoroquinolonas recomendamos consultar con un experto en TB y personalizar tanto la combinación de fármacos como la duración del tratamiento.

2. Justificación de la recomendación sobre el tratamiento de la monorresistencia a rifampicina

La evidencia disponible en la literatura es muy escasa, y no se disponen de ensayos clínicos de calidad que evalúen de forma diferenciada la monorresistencia a rifampicina, así que la evidencia disponible viene de los ensayos de participantes con TB-RR (sin confirmación de resistencia a isoniacida) o bien de participantes con TB-MDR. La primera opción de tratamiento debería ser utilizar una pauta de tratamiento basada en bedaquilina, pretomanid/delamanid, linezolid y fluoroquinolonas. En caso de no poder utilizar esta pauta, recomendamos consultar con una Unidad de TB con experiencia en el manejo de TB-DR.

La coinfección por VIH no modifica el tratamiento de la TB monorresistente a rifampicina recomendado. Sin embargo, habrá que tener en cuenta las interacciones farmacológicas y la adición de eventos adversos a la hora de diseñar el esquema antirretroviral. En mujeres embarazadas recomendamos utilizar el tratamiento recomendado para las personas con TB-MDR.

Pregunta PICO 9: ¿Cuántos fármacos, qué combinación de fármacos y qué duración de tratamiento mejoran (porcentaje de éxito de tratamiento) de forma segura (porcentaje de efectos adversos grado 3 o superior) el resultado final de las personas con TB-MDR?

Recomendación:

Recomendamos que el manejo y seguimiento de las personas con TB-RR/MDR se realice por Unidades de TB especializadas con experiencia en el manejo de personas con TB-DR (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia).

En personas mayores de 14 años con TB pulmonar resistente a rifampicina (TB-RR), sin información sobre la resistencia a isoniacida, o con TB pulmonar multirresistente (TB-MDR), con sensibilidad genotípica o fenotípica a fluoroquinolonas, recomendamos un tratamiento con bedaquilina, linezolid, pretomanid y moxifloxacino (BPaLM) durante 6 meses (recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia). Recomendamos la sustitución de la pretomanid por delamanid en caso de no disponer de la

primera (recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia).

En las personas con TB-MDR extrapulmonar se recomienda seguir los mismos esquemas que en la TB-RR/MDR pulmonar (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia). En las personas con TB-MDR con afectación ósea o afectación del sistema nervioso central (SNC) recomendamos consultar con una Unidad de TB especializada con experiencia (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia). En general, las personas con TB diseminada, osteoarticular o del SNC se podrían beneficiar de tratamiento de una duración superior (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia).

Recomendamos la utilización de los mismos esquemas acortados de tratamiento en mujeres embarazadas con TB-RR/MDR (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia). Existe escasa información sobre el uso de pretomanid en mujeres embarazadas y personas menores de 14 años. Sin embargo, delamanid dispone de datos de seguridad y eficacia en estas poblaciones, por lo que recomendamos priorizar su uso (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia).

En el caso de no poder utilizar los esquemas propuestos se deberá personalizar el tratamiento de acuerdo con las alergias, interacciones, perfil de seguridad, tipo de TB y antibiograma, utilizando, a ser posible, una combinación de fármacos oral, eficaz y segura durante 9-12 meses (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia). En el caso de utilizar fármacos inyectables, recomendamos que su utilización sea lo más corta posible, y a ser posible inferior a 8 semanas, con una duración total del tratamiento entre 9-12 meses, que se puede reducir a 6 meses si se utiliza una combinación que contenga bedaquilina (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia).

En las personas con TB-RR/MDR que viven con VIH recomendamos aplicar los mismos esquemas y duraciones que en las personas con TB-RR/MDR sin VIH, siempre que no existan interacciones o eventos adversos aditivos, al menos en personas con $CD4 \geq 50$ células/ μ L (recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia). En caso contrario se deberá personalizar la pauta de tratamiento. (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en las primeras 2 semanas desde el inicio del tratamiento antituberculoso, especialmente en aquellas personas con $CD4 < 50$ células/ μ L (recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia). En el caso de la meningitis tuberculosa, se recomienda demorar el inicio del tratamiento antirretroviral al menos 4 semanas después del inicio del tratamiento antituberculoso por el riesgo de complicaciones asociadas a síndrome de reconstitución inmune, eligiendo el momento óptimo en función de la situación clínica del paciente (recomendación condicional, moderada calidad de evidencia).

Resumen de los hallazgos:

Clásicamente el tratamiento de la TB-RR/MDR ha consistido en regímenes prolongados, con una duración

total de entre 18 y 24 meses, dividida en dos fases. Primero una fase intensiva de unos 6 a 8 meses de duración con al menos cinco fármacos entre los que se incluía un aminoglucósido inyectable, y después una fase de continuación o mantenimiento de 12 a 16 meses, con todos los fármacos por vía oral.(164) Estos regímenes prolongados son mal tolerados y con alto porcentaje de abandono, con tasas de curación del 70% o incluso inferiores, dependiendo del patrón de resistencias a fármacos de segunda línea.(165) En 2010 surge un nuevo esquema de tratamiento acortado con una duración total de 9 a 11 meses, basado en fluoroquinolonas, con una fase intensiva de 4-6 meses en la que se incluye un aminoglucósido inyectable, y una fase de mantenimiento de 5 meses (esquema de Bangladesh). Este esquema demuestra en estudios de cohortes buena eficacia con un porcentaje de curación sin recaídas del 87.9%.(51) Estos resultados favorables, junto con el interés en reducir la duración del tratamiento de la TB-RR/MR, motivaron numerosas iniciativas para valorar la eficacia de nuevos tratamientos acortados.

Se han revisado 12 ensayos clínicos en los que se han evaluado diferentes pautas de tratamiento para personas con TB-RR/MDR. Cada uno de los ensayos clínicos contiene una pauta de tratamiento diferente y los comparadores también han sido diferentes, por lo que se resumen los principales hallazgos de cada uno de los estudios. Dado que en varios ensayos clínicos se han evaluado diferentes pautas cortas y orales con una alta eficacia y un porcentaje bajo de efectos secundarios, el panel de expertos ha decidido resumir los hallazgos de los ensayos clínicos en un orden lógico. Dado que en España no hay disponibilidad de pretomanid, también se han revisado los estudios observacionales prospectivos y retrospectivos sobre el uso de bedaquilina y delamanid en combinación, para disponer de información de seguridad y eficacia de una pauta basada en bedaquilina, delamanid, linezolida y fluoroquinolonas (moxifloxacino).

A continuación, resumiremos los ensayos clínicos que evalúan diferentes pautas, tanto orales como con fármacos inyectables, y con duraciones que van de los 6 a los 18 meses.

El STREAM (56) es un ensayo clínico fase 3, de no inferioridad en el que participan personas adultas con TB-RR pulmonar, sin evidencia de resistencia a fluoroquinolonas y aminoglucósidos determinado por TAAN, concretamente line-probe assay. Se llevó a cabo una aleatorización 2:1; se incluyeron 253 participantes en el régimen experimental y 130 en la rama control. El tratamiento experimental (tratamiento corto) consistía en un esquema basado en dosis optimizadas de moxifloxacino (hasta 800 mg), clofacimina, etambutol y piracinamida, suplementado con kanamicina, isoniacida y protionamida durante las primeras 16 semanas, con posibilidad de extenderla hasta 20-24 semanas en los respondedores lentos. La duración total del tratamiento era de 9-11 meses. La rama control recibió un tratamiento basado en las guías de la OMS 2011 con una duración de 20 meses. El objetivo primario era el éxito de tratamiento a los 30 meses después de la aleatorización, definido como negatividad del esputo a los 30 meses con un esputo previo negativo, y sin esputos positivos intercurrentes ni resultado del

episodio desfavorable. Se utilizó un límite superior del intervalo de confianza 95% del 10% para determinar no inferioridad. Los participantes fueron reclutados en Etiopía, Mongolia, Sudáfrica y Vietnam. En la rama control se podían utilizar bedaquilina, delamanid o linezolid si se observaba resistencia, intolerancia o toxicidad por aminoglucósidos. Cuatrocientos veinticuatro participantes fueron aleatorizados, y 383 se incluyeron en el análisis por intención de tratamiento modificado. El resultado exitoso se alcanzó en un 79,8% de los participantes en la rama control y en un 78,8% en el grupo experimental, diferencia del 1% (95%IC -7.5 a 9.5), cumpliéndose el límite establecido de no inferioridad. Un 45,5% de los participantes en el grupo control y un 48,2% en la rama experimental presentaron eventos adversos grado 3 o superior. El alargamiento de QTc ocurrió en 11% de los participantes en la rama experimental y 6,4% en la rama control. El 8,5% de los participantes en la rama control y el 6,4% de la rama experimental fallecieron. Un 3,3% de los participantes de la rama control y un 2,3% de la rama experimental adquirieron resistencias a las fluoroquinolonas o a los aminoglucósidos. Este estudio demuestra que un esquema de tratamiento de 9 meses puede ser tan eficaz como tratamientos más largos, sin embargo, el porcentaje de eventos adversos graves sigue siendo muy elevado. A pesar de que hay más desenlaces desfavorables en relación con fallo bacteriológico o recaídas en el grupo experimental (10,6% vs. 5,6%), esto se mitiga por una proporción más elevada de pérdidas de seguimiento en el esquema estándar de 18-24 meses (0,4% vs. 2,4%). Estudios posteriores de cohortes observacionales llevados a cabo en diferentes países (China, Guinea Conakry, Sierra Leona, Kirguistán) han mostrado que los esquemas cortos que incluyen un inyectable en la fase intensiva se asocian de forma significativa con mayor porcentaje de resultados favorables frente a los tratamientos largos con inyectables recomendado por la OMS en ese momento.(166–170) En dos de esos estudios incluso se objetiva un mayor porcentaje de negativización del esputo con el régimen acortado.(166,168)

MDR-END (35) es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado 1:1, abierto, fase 2/3, de no inferioridad con aleatorización por bloques y estratificación por diabetes y cavitación en el momento de la inclusión. Participaron doce hospitales de Corea del Sur. El objetivo del estudio era comparar la tasa de éxito de tratamiento a los 24 meses después de la aleatorización. Se siguieron las guías de resultado de la OMS 2014. Se definió la no inferioridad si el límite inferior del 97,5%IC de la diferencia entre grupo era mayor del -10%. Se incluyeron personas adultas con TB-RR pulmonar, y sensible a fluoroquinolonas. Los participantes se aleatorizaban a dos ramas de tratamiento. La rama experimental se basaba en un tratamiento con delamanid, linezolid, levofloxacin y piracinamida durante 9 meses. La rama control recibió tratamiento con inyectables de acuerdo con las guías de la OMS 20-24 meses, en caso de fracaso o toxicidad, se podían modificar el tratamiento inyectable por bedaquilina, delamanid o linezolid, siguiendo las recomendaciones de la OMS. Se incluyó un total de 214 participantes. Ciento sesenta y ocho (75%) se incluyeron en el análisis por intención de tratamiento modificado. A los 24 meses post aleatorización, 60 (70,6%) participantes en el grupo control y 54 (75%) en la rama experimental se consideraron resultado exitoso (diferencia entre grupo 4,4%; IC97,5% -9,5%), por lo que se cumple el criterio de no inferioridad.

No se observaron diferencias en seguridad entre los dos grupos. Hasta el momento de su publicación, éste es el primer esquema de tratamiento totalmente oral probado en un ensayo clínico de TB-MDR que contiene delamanid que ha demostrado ser no inferior al régimen de tratamiento convencional, considerablemente más largo. Los resultados sugieren que los tratamientos orales cortos (9 meses) basados en nuevos medicamentos antituberculosos (p. ej., bedaquilina y/o pretomanid / delamanid), y que incluyen linezolid y fluoroquinolonas son tan eficaces y seguros como los tratamientos largos con fármacos inyectables.

El NExT Study (171) es un ensayo clínico fase II aleatorizado 1:1 y controlado en adultos de 18 años o más, con TB-MDR/RR pulmonar sin resistencia a fluoroquinolonas ni a aminoglucósidos. El estudio se llevó a cabo en Sudáfrica. Los participantes del grupo experimental recibieron un tratamiento basado en bedaquilina, linezolid, levofloxacino, piracinamida, terizidona o etionamida o altas dosis de isoniacida durante 6-9 meses. En la rama estándar la duración del tratamiento fue de 18-20 meses con 5-6 fármacos (incluyendo un fármaco inyectable): kanamicina, moxifloxacino, clofacimina, piracinamida, terizidona o etionamida o altas dosis de isoniacida. El objetivo primario fue el resultado exitoso definido en base a las guías de la OMS del 2014, 24 meses después de la aleatorización. Se aleatorizaron 111 participantes, de los cuales 93 participantes se incluyeron en el análisis por intención de tratamiento modificado (49 en la rama experimental y 44 en la rama control). El ensayo clínico se suspendió precozmente cuando la bedaquilina estuvo disponible para su prescripción en Sudáfrica. Los participantes en la rama experimental tenían una probabilidad 2,2 veces superior de tener un resultado exitoso que los participantes en la rama control (51% vs. 22,7%; $p < 0,01$). Además, la conversión del cultivo fue significativamente mejor en la rama experimental (Hazard ratio (HR) 2,6, IC95% 1,4-4,9). Las modificaciones de tratamiento por eventos adversos fueron más frecuentes en la rama control que en la experimental (65,9% vs. 34,7%), y se debieron principalmente a la pérdida de audición secundaria al tratamiento con inyectables en el grupo control, y a la neuropatía secundaria al linezolid en el grupo experimental. Los eventos adversos grado 3 o superior, sin embargo, fueron más frecuentes en la rama experimental que en la rama control (55,4% vs. 32,7%; $p < 0,01$). Los datos sugieren que un tratamiento corto (6-9 meses) que incluya los tres fármacos designados por la OMS como grupo A (bedaquilina, fluoroquinolonas, linezolid) y otros dos de los grupos B/C en pauta exclusivamente oral tiene resultados superiores en cuanto a curación (éxito del tratamiento) y tasa de recaídas que las pautas de 9 meses o más que incluyen (o están basadas en) un fármaco inyectable. Esto representa un cambio de paradigma para establecer la duración del tratamiento de la TB-MDR. Sin embargo, el 25% de desenlaces no favorables sugiere que hay oportunidad para mejorar estas pautas. Ambos regímenes asociaron una considerable toxicidad, lo que indica la necesidad de encontrar oxazolidinonas menos tóxicas que linezolid y de evitar el uso de inyectables.

El ensayo clínico TB-PRACTECAL (32) es un ensayo abierto, fase IIb-III, multicéntrico (Sudáfrica,

Bielorrusia y Uzbekistán), aleatorizado, controlado, de no inferioridad, cuyo objetivo es comparar la seguridad y eficacia en personas mayores de 15 años con TB-RR pulmonar de tres regímenes experimentales (1. Bedaquilina, Pretomanid, Linezolid, Moxifloxacino, 2. Bedaquilina, Pretomanid, Linezolid y Clofacimina, 3. Bedaquilina, Pretomanid y Linezolid) durante 24 semanas vs. un grupo control que recibía tratamiento estándar según las guías nacionales de cada país durante 9 a 20 meses. Es un ensayo clínico tipo adaptativo, y dividido en dos fases. En la primera fase se evaluaba la capacidad esterilizante precoz a las 8 semanas después de la aleatorización de los tratamientos experimentales. En la segunda fase se comparaba la rama experimental más exitosa frente al grupo control. La evaluación del resultado final se realizó a las 72 semanas después de la aleatorización, y se definió por el porcentaje de resultados no exitosos. El margen de no inferioridad fue del 12%. El ensayo clínico se paró antes de finalizar el reclutamiento marcado por el tamaño muestral. En el análisis por intención de tratamiento 11% de los participantes en la rama experimental y 48% en la rama control tuvieron un resultado no exitoso (diferencia de riesgo del 37%; 96.6%IC -53 a -22%). Además, el porcentaje de negativización del cultivo a las 12 semanas fue mayor en los tratados con el esquema BPaLM, aunque sin diferencias significativas con aquellos que recibieron el régimen estándar. La incidencia de eventos adversos grado 3 o superior fue inferior en el grupo experimental frente al grupo control. La conclusión del estudio es que un tratamiento oral basado en Bedaquilina, Pretomanid, Linezolid, Moxifloxacino durante 24 semanas es seguro y eficaz para el tratamiento de las personas con TB pulmonar RR. Estos resultados favorables con los regímenes acortados, que además presentan un buen perfil de seguridad, llevaron a la OMS a recomendar en sus últimas guías de 2022 el régimen BPaLM de 6 meses como primera elección para el tratamiento de la TB-RR/MR, seguido del régimen corto de 9 meses con todos los fármacos vía oral para aquellos en los que se ha excluido resistencia a quinolonas.(57)

Otro ensayo clínico que evaluó la combinación de los resultados a las 8 semanas de una pauta consistente en bedaquilina, moxifloxacino, pretomanid y piracinamida para TB multisensible y TB-MDR obtuvo buenos resultados con un perfil de seguridad aceptable.

ZeNix Trial (30) es un estudio aleatorizado, parcialmente ciego, que incluyó pacientes mayores de 14 años de Sudáfrica, Georgia, Moldavia y Rusia, diagnosticados de TB-RR/preXDR/XDR pulmonar. Los participantes fueron aleatorizados a recibir bedaquilina y pretomanid durante 26 semanas, suplementado con linezolid, con diferentes dosis y duración (1200 mg durante 26 semanas vs. 1200 mg durante 9 semanas vs. 600 mg durante 26 semanas vs 600 mg durante 9 semanas). La aleatorización se estratificó según el estado de infección por VIH y por el tipo de resistencia. Se incluyeron personas infectadas por el VIH, con >100 CD4+/mL. El objetivo de estudio en el análisis de intención de tratamiento modificado fue la incidencia de resultado desfavorable, definido como fracaso de tratamiento o recidiva (clínica o bacteriológica) a las 26 semanas después de la finalización del tratamiento. Se incluyeron 181 participantes, 88% con TB preXDR/XDR. Los participantes que recibieron bedaquilina, pretomanid,

linezolid con dosis de 1200 mg durante 26 semanas, 1200 mg durante 9 semanas, 600 mg durante 26 semanas y 600 mg durante 9 semanas tuvieron una tasa de éxito de tratamiento de 93%, 89%, 91% y 84%, respectivamente. El 51%, 30%, 13% y 13% de los participantes, respectivamente, tuvieron que modificar o suspender el tratamiento con linezolid. Este ensayo mostró unas tasas de curación favorables con tres fármacos antituberculosos (bedaquilina, pretomanid y linezolid), entre 84-93%, en pacientes con diferentes grados de TB-MDR, preXDR y XDR que no habían respondido a otros esquemas o que los habían tenido que suspender por efectos adversos. Además, se demostró que la dosis de linezolid de 600 mg durante 26 semanas es la que ofrece mejor perfil riesgo/beneficio. Sin embargo, el tamaño muestral limita la precisión del efecto estimado del tratamiento. La falta de grupo control con el tratamiento estándar de la OMS implica la ausencia de un comparador con eficacia demostrada, sin embargo, los datos de eficacia obtenidos corroboran y son consistentes con los del estudio NixTB,(172) donde se evaluó un esquema de 6 meses (que podía alargarse a 9 meses en casos de cultivo de esputo positivo para MTB a la semana 16) compuesto por bedaquilina, pretomanid y linezolid en pacientes con TB preXDR o TB-MDR que hubieran fracasado a esquema previos, consiguiendo un porcentaje de éxito del 90 % (83%-95%) a los 6 meses tras finalizar el tratamiento. Otras combinaciones basadas bedaquilina, pretomanid, moxifloxacino y piracinamida también tienen buena actividad esterilizante precoz, especialmente si las cepas son sensibles a piracinamida.(173)

El ensayo clínico STREAM 2 (52) es un estudio fase 3 de no inferioridad realizado en 13 hospitales de 7 países, en personas con TB-RR mayores de 15 años sin resistencia a fluroquinolonas ni aminoglucósidos. Los participantes se aleatorizaron a la pauta corta de Bangladesh (pauta de 9 meses con kanamicina, moxifloxacino, clofacimina, etambutol, piracinamida, isoniacida a dosis altas, y protionamida durante 4 meses, seguido de 5 meses de moxifloxacino, clofacimina, etambutol y piracinamida; grupo control), a un tratamiento largo basado en las recomendaciones de la OMS del 2011, de meses 9 basado en levofloxacino, clofacimina, etambutol, piracinamida y bedaquilina con una fase intensiva donde se suplementa con isoniacida y protionamida durante 16 semanas, y a un tratamiento de 6 meses basado en levofloxacino, clofacimina, piracinamida, bedaquilina, suplementado con kanamicina e isoniacida a dosis alta durante 8 semanas. El objetivo primario fue el resultado exitoso, definido como negatividad del cultivo sin un resultado previo no exitoso (muerte, fracaso bacteriológico, recurrencia o modificación del tratamiento) a las 76 semanas. El criterio de no inferioridad se cumplía si el límite inferior del intervalo de confianza al 95% era inferior al 10% tanto en el análisis por intención de tratamiento como en el análisis por protocolo. Se aleatorizaron 588 participantes, de los cuales 517 fueron incluidos en el análisis por intención de tratamiento. Los participantes del tratamiento oral de 9 meses y los participantes del tratamiento acortado de 6 con suplementación de inyectables e isoniacida a dosis altas tuvieron mejores tasas de curación que el tratamiento control (oral 83% vs. control 71%, diferencia de riesgo 11% (95%IC 2.9-19%); 6 meses 91% vs. control 69%, diferencia de riesgo 22.2% (95%IC 13.1-31.2%) con un perfil de seguridad similar o incluso más favorable. El seguimiento en este estudio fue de 18 meses desde el inicio

del tratamiento y se consideró éxito de tratamiento la proporción de personas con cultivo negativo y sin recaídas a los 18 meses después del inicio de tratamiento. En base a este estudio podemos concluir que una pauta de 9 meses con bedaquilina, levofloxacino, clofacimina, etambutol, piracinamida, isoniacida a dosis altas, y protionamida durante 4 meses, seguida de 5 meses de bedaquilina, levofloxacino, clofacimina, etambutol y piracinamida es más eficaz y menos tóxica que un esquema de 9 meses con kanamicina, moxifloxacino, clofacimina, etambutol, piracinamida, isoniacida a dosis altas, y protionamida durante 4 meses, seguido de 5 meses de moxifloxacino, clofacimina, etambutol y piracinamida. Por otro lado, un tratamiento de 6 meses basado en la pauta descrita también es superior al tratamiento control. Así pues, tratamiento con una combinación esterilizante potente durante 6-9 meses es capaz de mejorar las tasas de éxito de los tratamientos que incluyen fármacos inyectables durante períodos >3 meses.

En un ensayo clínico no aleatorizado realizado en China los participantes con TB-MDR recibieron tratamiento oral personalizado, según disponibilidad, interacciones y antibiograma, con al menos 4-5 fármacos durante 9-12 meses. Se incluyeron 103 participantes, el 53% recibieron un tratamiento basado en linezolid, fluoroquinolonas, clofacimina, cicloserina y piracinamida, y el 34% un tratamiento basado en bedaquilina, linezolid, fluoroquinolonas, cicloserina y piracinamida. Se compararon, por tanto, dos esquemas cortos de 9-12 meses, ambos orales, uno con bedaquilina y otro sin bedaquilina. El estudio mostró tasas de conversión del esputo a los 2 meses del 83,1%, y a los 4 meses del 94,4%, y resultado de éxito de tratamiento fue del 97.6% (solo disponible en 41 participantes que ya habían terminado el tratamiento). Los resultados de negativización del esputo y éxito de tratamiento fueron similares en las pautas de tratamiento que contienen bedaquilina vs. las que no contienen bedaquilina, y también en los casos causados por MTB sensibles a fluoroquinolonas vs. los casos por MTB resistente a fluoroquinolonas.(174)

Otros ensayos evalúan pautas orales de larga duración (18 meses), con 6 meses de fase intensiva y 12 meses de fase de continuación. Los dos esquemas utilizados están formados por: 1) bedaquilina, levofloxacino, linezolid, cicloserina, clofacimina vs. 2) bedaquilina, levofloxacino, linezolid, cicloserina y protionamida. En ambos esquemas la bedaquilina se mantiene sólo 6 meses. Se incluyeron 68 participantes con TB-MDR, 34 participantes a cada grupo. Llama la atención que existe una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de personas que consiguen finalizar el tratamiento con éxito (82% vs. 56%) a favor del grupo con clofacimina y en el porcentaje de efectos adversos (44% vs. 18%) con más efectos adversos en el grupo de clofacimina. Si bien las pautas de tratamiento son altamente eficaces, la duración planteada es excesiva, pues existen otros ensayos clínicos que demuestran que duraciones entre 6-12 meses son suficientes.(175)

Existen otros ensayos clínicos que han comparado diferentes esquemas en los que se incluyen inyectables, sin embargo, el panel de experto considera que, existiendo pautas orales que han

demostrado eficacia para el tratamiento de personas con TB-MDR, el uso de inyectables tendría que quedar exclusivamente para situaciones en las que no se puedan utilizar estas pautas.(166)

En un estudio observacional comparaban la eficacia medida como la conversión del esputo a los 2 y los 6 meses de inicio del tratamiento de la suplementación con delamanid en un esquema de tratamiento con 3 fármacos (al menos 2 fármacos del grupo A de las OMS) en personas con TB-MDR. La tasa de conversión de esputo a los seis meses fue del 81,3% en los participantes con suplementación con delamanid y 88,7% en los participantes sin suplementación, con un riesgo relativo de conversión de esputo (suplementación con delamanid vs. no suplementación) en el análisis por intención de tratamiento del 0,94 (IC95% 0,84-1,02). Según este estudio el uso de un cuarto fármaco a una pauta activa no aporta un beneficio en la esterilización del esputo.(176)

Otro estudio prospectivo realizado en Georgia evaluaba la eficacia de tratamientos basados en bedaquilina o delamanid más otros fármacos acompañantes, principalmente linezolid, clofacimina, cicloserina y fluoroquinolona, con una mediana de 4 fármacos por persona. Las tasas ajustadas de conversión del esputo a los 6 meses fueron del 96% para las personas con bedaquilina y 72% para las personas con delamanid ($p<0,01$), así como a una menor adquisición de resistencias durante el tratamiento.(177)

Al menos 3 revisiones sistemáticas recientes analizan el papel de los regímenes basados en bedaquilina y delamanid para el tratamiento de la TB-MDR con tasa de conversión del esputo a los 6 meses entre el 63-94%. La estimación agrupada de éxito de tratamiento fue de 73% (95%IC 64-81%). Además, el riesgo de alargamiento del QTc fue del 7,8% (95%IC 4,1-11,6%) con una tasa de eventos cardíacos del 0,8%. Este tratamiento parece ser una alternativa eficaz, con una tasa baja de eventos cardíacos graves. (36,178,179)

En una cohorte multicéntrica (*endTB Observational Study*) de personas con TB-RR tratadas con esquemas diseñados según las recomendaciones de la OMS que contenían, delamanid y/o bedaquilina, analizaron un total de 1109 personas con TB-RR, un 63% con esquemas que contenían bedaquilina, un 27% en esquemas que contenían delamanid, y un 10% en esquemas con ambos fármacos.(180) El 85% de los participantes presentaron conversión del esputo a los 6 meses, un 5% de las personas perdieron el seguimiento. Sin embargo, no aportan información detallada por tipo de tratamiento. Los participantes con menor probabilidad de conversión fueron las personas con VIH, personas con enfermedad cavitaria y personas con alta carga bacilar. Los fármacos que con más frecuencia se asociaban a conversión del esputo eran linezolid, clofacimina, fluoroquinolonas y cicloserina.(181) En otro estudio de esta cohorte se demostró que los eventos adversos atribuidos a bedaquilina o delamanid eran menos frecuentes y graves que los generados por linezolid o alguno de los fármacos inyectables.(182)

Una revisión sistemática sobre el uso de esquema con delamanid en personas con TB-RR mostró una tasa agregada de éxito del 80,9 (72,6-87,2%), y una tasa de éxito del 75.2% si delamanid estaba combinada con bedaquilina.(183)

Datos de la vida real en condiciones de implementación también muestran que pautas de tratamientos orales cortas de 9-12 meses basadas en bedaquilina, reemplazando el tratamiento inyectable, para personas con TB-RR durante al menos 3 meses alcanzan tasas de curación superiores a los esquemas basados en tratamiento inyectables.(153)

Otro estudio prospectivo observacional mostró que el uso concomitante de bedaquilina y delamanid, generalmente asociado a linezolid y clofacimina, en personas con TB-MDR (el 74,2% con resistencia a fluoroquinolonas) lograba un éxito de tratamiento del 78%.(184)

Hemos considerado grupos especiales a las personas que viven con VIH y a las mujeres embarazadas. Los niños no son objeto de estudio abordaje por esta guía, ya que existen otros documentos que tratan este tema. Por otro lado, no existe información sobre personas con inmunosupresión no VIH, cirrosis hepática e insuficiencia renal crónica con TB-MDR.

Las personas que viven con VIH participaron en los diferentes ensayos clínicos, siempre que tuviesen cifras de CD4 superiores a 50-100 células/ μ L, con resultados de eficacia y toxicidad similares, por lo que las pautas de TB-MDR se pueden utilizar en las personas que viven con VIH.(185)

No existen ensayos específicos sobre el tratamiento de TB-MDR en población con infección por VIH, por lo que la información disponible proviene del análisis de subgrupos de estudios en población general. El estudio MDR-END no incluyó participantes con infección por VIH. El Next Study incluyó un 55% de participantes con infección por VIH y una mediana de CD4 de 158 células/ μ L, sin encontrar diferencias en este subgrupo para el tratamiento oral acortado de 6 meses frente al tratamiento estándar. El estudio STREAM-2 incluyó participantes con infección por VIH, objetivando una mayor eficacia del tratamiento oral respecto al tratamiento estándar en este subgrupo de población, atribuible a una mayor necesidad de cambio precoz del tratamiento antituberculoso debido a efectos secundarios, lo que resalta la importancia de considerar el mayor riesgo de efectos secundarios e interacciones en este grupo de población. Los ensayos clínicos más relevantes sobre regímenes orales para TB-MDR con pauta BPaL o BPaLM incluyeron participantes con infección por VIH (con CD4 > 50 células/ μ L), sin encontrar diferencias en este grupo de población. En el estudio Nix-TB no hubo diferencias importantes en la eficacia ni toxicidad del régimen BPaL en pacientes con infección por VIH (51% de la muestra, todos en tratamiento antirretroviral y con CD4 $\geq$ 50 células/ μ L, mediana 343 células/ μ L). El estudio Zenix incluyó un 20% de

participantes con infección por VIH (todos en tratamiento antirretroviral y con CD4 $\geq$ 100 células/ μ L), sin encontrar diferencias en los resultados del régimen BPaL en este subgrupo. El estudio TB-PRACTECAL también incluyó un porcentaje significativo de participantes con infección por VIH con recuentos de CD4 $\geq$ 100 células/ μ L, sin encontrar diferencias de eficacia para el régimen BPaLM. De acuerdo con los resultados previos, no hay información en contra de la utilización de los mismos regímenes cortos orales basados en bedaquilina para el tratamiento de TB-MDR, al menos en pacientes con CD4 $\geq$ 50 células/ μ L. No existe información sobre la eficacia y seguridad de los regímenes orales cortos para el tratamiento de TB-MDR en pacientes con infección por VIH y CD4 $<$ 50 células/ μ L. En estos pacientes la peor situación inmunológica podría influir negativamente en la evolución, pero los resultados iniciales de los estudios analizados hacen presagiar que las nuevas pautas de tratamiento en esta subpoblación tengan un resultado superior a los tratamientos previamente recomendados, pero será importante realizar un seguimiento estrecho y ajustar la duración del tratamiento en base a la mejoría clínica, radiológica y microbiológica, así como valorar las posibles interacciones e influencia de la reconstitución inmune en la probabilidad final de resultado favorable. Hasta que dispongamos de más información, en caso de utilizar regímenes orales cortos en pacientes con CD4 $<$ 50 células/ μ L, debe considerarse la necesidad de tratamientos más prolongados y realizar una vigilancia estrecha de la evolución y del riesgo de recidiva tras su finalización.

Como norma general, y aunque no hay estudios específicos sobre la elección del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH y TB-MDR, la elección del tratamiento antirretroviral de inicio no requiere consideraciones diferentes a las de pacientes sin TB, aunque deben considerarse específicamente el riesgo de efectos secundarios específicos e interacciones farmacológicas. La ausencia de rifampicina en el régimen de tratamiento de TB-MDR reduce significativamente el riesgo de interacciones farmacológicas. En términos generales, los regímenes de tratamiento antirretroviral recomendados actualmente (basados en Inhibidores de la integrasa o doravirina) no plantean interacciones significativas con el régimen BPaLM. Los pacientes en tratamiento con regímenes basados en inhibidores de la proteasa, efavirenz, o rilpivirina pueden presentar interacciones significativas y/o riesgo de prolongación del QT con bedaquilina, pretomanid, delamanid o fluoroquinolonas por lo que deben considerarse regímenes alternativos o vigilancia estrecha. En cualquier caso, se recomienda revisar siempre las potenciales interacciones farmacológicas del tratamiento antirretroviral (puede consultarse <https://www.hiv-druginteractions.org/>).

El momento de inicio del tratamiento antirretroviral debe individualizarse en función de la situación clínica general, situación inmunológica, y la tolerancia del tratamiento antituberculoso, realizando un cuidadoso balance entre el riesgo de eventos relacionados con el SIDA y complicaciones asociadas a la infección por VIH no tratada, frente al riesgo de efectos secundarios, interacciones farmacológicas, y síndrome de reconstitución inmune de un inicio precoz del tratamiento antirretroviral. La información sobre el momento

de iniciar el tratamiento antirretroviral proviene de estudios en TB pulmonar sensible a fármacos de primera línea.(91,186,187) En estos estudios, el tratamiento precoz (durante el tratamiento antituberculoso) ha mostrado una reducción de mortalidad y eventos relacionados con el SIDA en todos los grupos de situación inmunológica, aunque especialmente en aquellos con un recuento menor (< 50 células/ μ l). Este beneficio se presenta sin reducir la tasa de éxito del tratamiento antituberculoso, ni aumentar el riesgo de recurrencia o eventos secundarios graves que obliguen a suspender el tratamiento, aunque sí a costa de un aumento del riesgo de síndrome de reconstitución inmune. A pesar de la ausencia de información específicamente en TB-MDR, consideramos que el manejo de estos pacientes no debería ser diferente del de la población con infección por VIH y TB sensible a fármacos de primera línea. Como norma general, el tratamiento antirretroviral debe comenzarse durante el tratamiento de la TB y tan pronto como sea posible, teniendo en cuenta que el comienzo simultáneo con el tratamiento antituberculoso puede dificultar identificar el fármaco responsable en caso de aparición de efectos secundarios, obstaculizar la adherencia, y aumentar el riesgo de síndrome de reconstitución inmune que puede dificultar el manejo o confundir sobre una posible mala evolución. En individuos con $CD4 < 50$ células/ μ l la información de los estudios previos muestra que el inicio del tratamiento en las primeras 2 semanas del inicio del tratamiento antituberculoso podría reducir el riesgo de eventos SIDA y muerte, independientemente de un aumento en el riesgo de síndrome de reconstitución inmune. En individuos con $CD4 \geq 50$ células/ μ l recomendamos iniciar el tratamiento antirretroviral en las primeras 8 semanas del inicio del tratamiento antituberculoso. En el caso de TB de sistema nervioso central debe considerarse el riesgo de síndrome de reconstitución inmune con consecuencias potencialmente graves, por lo que independientemente del recuento de $CD4$, se ha recomendado retrasar el tratamiento 8 semanas desde el inicio del tratamiento antituberculoso, aunque en individuos con $CD4 < 50$ células/ μ l podría considerarse un inicio más precoz en las primeras 2-8 semanas con vigilancia estrecha.

El manejo de la infección por VIH excede el propósito de estas guías. Para mayor información pueden consultarse las recomendaciones actualizadas de tratamiento antirretroviral e infecciones oportunistas del Grupo de estudio del SIDA-SEIMC (GeSIDA) (188) o europeas.(189)

La información disponible sobre el uso de los nuevos fármacos en mujeres embarazadas con TB-MDR es muy escaso. Los ensayos clínicos excluyen sistemáticamente a las mujeres embarazadas. Se desconoce el perfil de seguridad de pretomanid en mujeres embarazadas, aunque en modelos animales no se ha observado teratogenicidad, por lo que no se puede hacer una recomendación a favor o en contra de su uso en esta población ni en mujeres lactantes.

En una publicación reciente se analizaron 43 mujeres embarazadas con TB-MDR tratadas con bedaquilina y/o delamanid, 98% tuvieron un resultado exitoso. De las 31 mujeres que continuaron con el embarazo, el 81% alumbraron a niños sin malformaciones, y el 68% tuvieron bebés con un peso

normal.(190) Otras experiencias también muestran un perfil de seguridad y eficacia aceptable de linezolid, levofloxacino, clofacimina, cicloserina, delamanid y bedaquilina.(191,192) De esta información se puede deducir que el tratamiento con los nuevos fármacos antituberculosos puede mejorar el éxito de tratamiento sin producir una elevada proporción de eventos adversos graves en las mujeres o en sus hijos. Los aminoglucósidos, la etionamida/protionamida no están recomendados en mujeres embarazadas.(193) Otro pequeño estudio longitudinal en TB-RR estudia la exposición a bedaquilina en embarazadas, leche materna y los neonatos, incluyen 13 mujeres con distintos patrones de resistencia: TB Resistencia a rifampicina por TAAN=6, TB-MDR=3, TB pre-XDR=2, TB-XDR=1, y un caso desconocido, solo 6 completan el seguimiento postparto: TB-RR=2, TB-MDR=2, TB pre-XDR=0, TB-XDR=1, y el caso desconocido; observaron que los niveles de bedaquilina estaban disminuidos en el plasma de las embarazadas un 50%, respecto a la farmacocinética habitual de mujeres no embarazadas, pero la extracción de las muestras no fue muy rigurosa respecto a la última toma de bedaquilina, por lo que los resultados deben valorarse con cautela. En el plasma de los niños que tomaban lactancia materna (muestras extraídas hasta 7 semanas post-parto), se observó niveles similares a sus madres y en los que no seguían lactancia materna, los niveles fueron más bajos. Los altos niveles de bedaquilina en leche materna podrían justificar esta diferencia.(159) Por otro lado, isoniacida, etambutol y piracinamida tienen un amplio recorrido como tratamiento en mujeres embarazadas con TB. Las fluoroquinolonas atraviesan la placenta humana y se encuentran en el líquido amniótico en bajas concentraciones. El uso prenatal de fluoroquinolona puede estar asociado a defecto de la pared abdominal o malformaciones óseas,(194–197) sin embargo otros estudios no han demostrado un aumento del riesgo.(198,199,199–201) El tratamiento de la TB-MDR durante el primer trimestre se ha asociado a un aumento de las complicaciones durante el embarazo y el parto, comparado con las mujeres que inician el tratamiento en el segundo o tercer trimestre.(161) Sin embargo, estos resultados son previos a la instauración de los nuevos esquemas de tratamiento, por lo que habrá que valorar detenidamente el riesgo para la madre y el bebé de no iniciar un tratamiento eficaz tan pronto como se realice el diagnóstico.

Existe muy poca evidencia sobre qué esquema debería utilizarse en personas inmunodeprimidas con una TB-MDR y si los nuevos esquemas cortos podrían tener la misma eficacia que en personas no inmunodeprimidas. Existen cohortes retrospectivas de personas trasplantadas con TB-MDR en las que los esquemas de tratamiento se han personalizado al perfil de resistencias y a las posibles interacciones farmacológicas, observándose un número elevado de efectos secundarios.(202,203) El panel de expertos recomienda que, en casos de TB-MDR en personas con inmunosupresión no VIH, se individualice tanto el esquema del tratamiento como la duración del mismo, teniendo en cuenta las posibles interacciones farmacológicas, perfil de seguridad, la evolución clínica, microbiológica, radiológica de cada paciente.

La evidencia disponible sobre la utilización de fármacos individuales o en combinación para el tratamiento de la TB-MDR en pacientes con insuficiencia renal es muy escasa o nula, especialmente en el caso de

delamanid y pretomanid. En una revisión sistemática sobre el desenlace del tratamiento en personas con TB-MDR en hemodiálisis,(204) los autores comentan en las conclusiones que es necesaria una guía para la dosificación de los fármacos con el objetivo de reducir los efectos adversos que están incrementados en este tipo de pacientes. En un artículo publicado por Park et al.(205) se describe el desenlace favorable del tratamiento basado en bedaquilina en dos personas con TB-MDR en hemodiálisis. Por su perfil de seguridad, los fármacos del grupo A (bedaquilina, fluoroquinolonas y linezolid) pueden utilizarse en pacientes con enfermedad renal crónica, monitorizando efectos adversos, especialmente el alargamiento del QTc. Respecto a la adición de fármacos de otros grupos para completar una pauta individualizada, etambutol precisa ajuste de dosis y no se recomienda la utilización de aminoglucósidos ni piracinamida. En pacientes con enfermedad renal crónica terminal, fármacos de los grupos A, B y C se pueden administrar en dosis habituales, después de la hemodiálisis para evitar su acumulación y disminuir el riesgo de toxicidad. No hay datos sobre el comportamiento farmacocinético de delamanid y pretomanid en pacientes en hemodiálisis.

La evidencia disponible en personas con hepatopatía procede de los datos de seguridad de los diferentes ensayos clínicos y estudios de cohortes. La hepatotoxicidad asociada a las pautas orales cortas es inferior a la que encontramos con los tratamientos utilizados en la TB multisensible. Por su mayor capacidad de inducir hepatotoxicidad y la eventual gravedad asociada, el primer fármaco desaconsejado en pacientes con hepatopatía crónica es piracinamida. Tampoco se pueden utilizar en estos pacientes dosis altas de isoniacida. En un artículo de Lee et al.(206) llevado a cabo en una cohorte de 299 pacientes con hepatopatía crónica, la toxicidad inducida por fármacos durante el tratamiento de la TB-MDR ocurrió con mayor frecuencia en hepatopatía alcohólica y en infectados por VHB o VHC. En este sentido, S Tunesi (207) e ID Olaru (208), en sendas Cartas al Editor, comunican que es posible tratar al mismo tiempo la TB-MDR y la hepatitis C con antivirales de acción directa, aunque no está claro cuál sería el momento óptimo para iniciar el tratamiento de la hepatitis. Las pautas basadas en bedaquilina y/o delamanid o pretomanid pueden utilizarse en el tratamiento de la TB-MDR en pacientes con hepatopatía crónica. Se aconseja realizar un control estrecho del perfil hepático en las personas con riesgo aumentado de toxicidad hepática.

Justificación de la recomendación: En personas con TB-RR/MDR infectadas o no con el VIH, el tratamiento con pautas acortadas compuestas por bedaquilina, linezolid, delamanid o pretomanid suplementado con fluoroquinolonas (levofloxacino / moxifloxacino) durante 6 meses han demostrado una elevada eficacia y un adecuado perfil de seguridad. A pesar de que los ensayos clínicos de mayor calidad se realizaron con pretomanid, consideramos que la evidencia de los estudios observacionales es suficiente como para poder recomendar la sustitución de la pretomanid por la delamanid sin que esto suponga un riesgo para las personas con TB, además de conseguir tasas de éxito de tratamiento similares. La misma pauta sin fluoroquinolonas también ha demostrado ser eficaz (aunque con tasas de

éxito algo inferiores), y debería considerarse en personas con TB-MDR con resistencia a las fluoroquinolonas. La adición de clofacimina a esta pauta puede mejorar las tasas de éxito y reducir la amplificación de resistencias, a costa de aumentar los eventos adversos, entre ellos la pigmentación cutánea, que puede tener implicaciones sociales adversas en algunas comunidades. La posología de la bedaquilina utilizada en los ensayos clínicos es diferente, por lo que el panel de expertos no se puede decantar por ninguna de ellas, y recomienda utilizar la que mejor se ajuste a las condiciones de la persona con TB y la que a priori asegure una mejor adherencia. También, hay que ser consciente que todavía existe un porcentaje de personas que fracasan a este esquema, y es probable que personas con TB-RR/MDR con elevada carga bacilar o extensa afectación pulmonar se puedan beneficiar de un alargamiento de tratamiento, sobre todo aquellos que tienen negativización tardía del esputo. Existen otras pautas prometedoras, como son las combinaciones de bedaquilina, moxifloxacino/levofloxacino y pretomanid/delamanid con o sin piracinamida, especialmente en personas con TB-MDR sensible a piracinamida. La clofacimina se ha estudiado ampliamente en ensayos clínicos de pautas largas con inyectables y pautas de tratamiento orales de 9 meses, y puede ser una alternativa recomendable para configurar pautas de tratamiento alternativas si no se pueden utilizar las pautas anteriormente recomendadas. En las situaciones en las que las pautas recomendadas no se puedan utilizar, recomendamos la personalización del esquema de tratamiento por un grupo de expertos, y realizar un seguimiento estrecho de las personas para detectar precozmente eventos adversos o fracasos de tratamiento. La duración total del tratamiento, en estos casos, vendrá definida por la combinación seleccionada, aunque por norma general en TB pulmonar no está justificado realizar un tratamiento superior a 9-12 meses. Los tratamientos inyectables han demostrado tener una potente actividad bactericida y esterilizante, sin embargo, su elevada toxicidad, así como la gravedad de los eventos adversos, relegan estos fármacos a un uso residual, y como última opción cuando no se dispone de ninguna otra alternativa oral eficaz y segura. La duración de los fármacos inyectables se limitará lo máximo posible (siempre que sea posible se limitará a 3-4 meses de tratamiento en fase de inducción, o 8 semanas si el tratamiento se combina con bedaquilina), y se monitorizará estrechamente la ototoxicidad y la nefrotoxicidad. Por otra parte, las poblaciones especiales no están incluidas en los ensayos clínicos, por lo que resulta difícil apoyar con evidencia las recomendaciones mencionadas. La combinación de fármacos y la duración del tratamiento en caso de personas con TB-RR/MDR con afectación diseminada, del sistema nervioso central o TB osteoarticular no ha sido estudiada en ensayos clínicos, por lo que las recomendaciones se extrapolan de datos TB-RR/MDR pulmonar o TB multisensible.

Pregunta PICO 10: ¿Cuántos fármacos, qué combinación de fármacos y qué duraciones de tratamiento mejoran de forma segura el resultado final de las personas con TB preXDR o TB-XDR?

Recomendación:

Recomendamos que el manejo y seguimiento de las personas con TB preXDR/XDR se realice por

Unidades de TB especializadas con experiencia en el manejo de personas con TB-DR (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia).

En personas mayores de 14 años con TB preXDR pulmonar, recomendamos el tratamiento oral con un régimen de 3 fármacos compuesto por bedaquilina, linezolid y pretomanid durante 6 meses (recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia). En caso de contraindicaciones o no disponibilidad de pretomanid se recomienda : 1) sustituir pretomanid por delamanid (actividad bastante similar) y seguir con un esquema de 3 fármacos (recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia); o 2) utilizar una pauta de 4 fármacos (bedaquilina, linezolid, delamanid, y clofacimina) (recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia). La duración del tratamiento no se modifica si se decide suplementar el tratamiento con clofacimina y sustituir pretomanid por delamanid, o, simplemente sustituir pretomanid por delamanid (recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia). Se recomienda extender el tratamiento con la misma pauta más allá de los 6 meses, si el cultivo de esputo a las 16 semanas sigue siendo positivo (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia).

En personas adultas con TB preXDR/XDR pulmonar que no sean candidatos para recibir un tratamiento con los esquemas anteriores (por intolerancia a fármacos, interacciones farmacológicas, perfil de seguridad de la pauta, estudio de sensibilidad o amplificación de resistencias durante el tratamiento), recomendamos personalizar el tratamiento con fármacos con actividad esperada o documentada en el estudio de sensibilidad. Recomendamos al menos 4-5 fármacos priorizando pautas de tratamiento oral frente a fármacos inyectables (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Si se puede componer un esquema de tratamiento totalmente oral, estos 4-5 fármacos seleccionados deben incluir el mayor número posible de fármacos con actividad esterilizante potente como bedaquilina, delamanid/pretomanid, linezolid o clofacimina, y deberán mantenerse durante todo el curso del tratamiento. Se recomienda una duración del tratamiento, en estos casos, entre 9-20 meses. Las duraciones cercanas a los 9 meses tienen generalmente la misma tasa de éxito y menores tasas de eventos adversos que las duraciones cercanas a los 20 meses (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Si el esquema de tratamiento incluye un fármaco inyectable y bedaquilina, la duración del fármaco inyectable podrá limitarse a 8 semanas. Si el esquema de tratamiento incluye un fármaco inyectable, pero no se puede utilizar bedaquilina, se recomienda mantener el tratamiento inyectable el menor tiempo posible. La duración del fármaco inyectable se podrá guiar por la negativización de los cultivos de esputo y por la aparición de eventos adversos; y normalmente, no será superior a 3 meses. Una vez retirado el fármaco inyectable, recomendamos mantener al menos 3-4 fármacos orales hasta finalizar el tratamiento (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia).

En las personas con TB preXDR/XDR extrapulmonar se recomienda seguir los mismos esquemas que en la TB preXDR/XDR pulmonar (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia). En las

personas con TB preXDR/XDR con afectación ósea o afectación del SNC recomendamos consultar con una Unidad de TB especializada con experiencia. (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia). En general, las personas con TB diseminada, osteoarticular o del sistema nervioso central se podrían beneficiar de un tratamiento de duración superior (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia).

Recomendamos la utilización de los mismos esquemas acortados de tratamiento en mujeres embarazadas con TB preXDR/XDR (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia). Existe escasa información sobre el uso de pretomanid en mujeres embarazadas y personas menores de 14 años. Sin embargo, delamanid dispone de datos de seguridad y eficacia en esta población, por lo que recomendamos priorizar su uso (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia).

En las personas con TB-preXDR/XDR que viven con VIH recomendamos aplicar los mismos esquemas y duraciones que en las personas con TB-preXDR/XDR sin VIH, siempre que no existan interacciones o eventos adversos aditivos, al menos en personas con $CD4 \geq 50$ células/ μ L. (recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia) En caso contrario se deberá personalizar la pauta de tratamiento. (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en las primeras 2 semanas desde del inicio del tratamiento antituberculoso, especialmente en aquellas personas con $CD4 < 50$ células/ μ L (recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia). En el caso de la meningitis tuberculosa, se recomienda demorar el inicio del tratamiento antirretroviral al menos 4 semanas después del inicio del tratamiento antituberculoso por el riesgo de complicaciones asociadas a síndrome de reconstitución inmune, eligiendo el momento óptimo en función de la situación clínica del paciente (recomendación condicional, moderada calidad de evidencia).

Resumen de los hallazgos: Tres ensayos clínicos incluyen personas con TB preXDR entre la población de estudio (Zenix, NixTB, TB-PRACTECAL), con tasas de éxito de tratamiento entre el 80-90% con pautas de al menos 3 fármacos incluyendo Bedaquilina, Pretomanid y Linezolid.

El Nix-TB (31) es un estudio abierto no controlado que incluyó 109 participantes con TB-RR/MDR, de los cuales el 65% tenían resistencia a una fluoroquinolona y a un inyectable. Los participantes fueron asignados a una única rama de tratamiento con una pauta de tratamiento con 3 fármacos orales Bedaquilina, Pretomanid, y Linezolid (BPaL) durante 26 semanas. En este estudio, el 90% de los participantes tuvieron un resultado favorable a los 6 meses de finalización del tratamiento (resolución clínica y bacteriológica). No hubo diferencias importantes en la eficacia entre los grupos con resistencia a fluoroquinolonas e inyectables, y tampoco en pacientes con infección por VIH (51% de la muestra, todos en tratamiento antirretroviral y con $CD4 \geq 50$ células/ μ L). Los eventos adversos fueron frecuentes, especialmente la neuropatía periférica (81%) y la mielosupresión (48%) atribuibles a las dosis elevadas

de linezolid utilizadas, pero todos los participantes con evolución favorable pudieron finalizar la pauta de tratamiento con ajustes de dosis o interrupciones temporales.

Con el objetivo de explorar dosis más seguras de Linezolid en la pauta BPaL sin comprometer su eficacia, se diseñó el estudio ZeNix (30), un ensayo clínico en pacientes con TB-RR/MDR sin respuesta o con efectos secundarios a pauta de segunda línea previa, o resistencia a fluoroquinolonas y/o un fármaco inyectable. En este estudio los participantes fueron tratados con el un esquema basado en bedaquilina, pretomanid y linezolid y aleatorizados 1:1:1:1 a 4 posologías diferentes de linezolid (1200 mg/día 24 semanas, 1200 mg/día 9 semanas, 600 mg/día 24 semanas y 600 mg/día 9 semanas). El objetivo principal del estudio fue incidencia de desenlace desfavorable en el análisis por intención de tratar, definido como fracaso de tratamiento o recurrencia clínica o bacteriológica a las 26 semanas de completar el tratamiento. Se incluyeron 181 participantes, 75 (41%) con resistencia a fluoroquinolonas y al menos un fármaco inyectable, y 85 (47%) con resistencia a fluoroquinolonas o un fármaco inyectable, 145 (80%) sin infección por VIH, y 112 (62%) con neumonía cavitada. Los participantes tuvieron un desenlace favorable en el 84-93% de los casos, una incidencia de neuropatía periférica del 13-38%, de mielotoxicidad del 2-22%, y un 13-51% precisaron una necesidad de cambio de dosis o interrupción de linezolid. La pauta de linezolid con el mejor balance entre eficacia y seguridad fue la de 600 mg/día durante 26 semanas. Las tasas de éxito en este estudio, incluso en el grupo más desfavorable (600 mg/día 9 semanas) son comparables a las del estudio Nix-TB y superiores a las descritas previamente para TB preXDR y XDR. Un 86.2% de los participantes tuvieron algún evento adverso, pero los eventos adversos graves ocurrieron en el 6.1%. La duración prevista del tratamiento era 26 semanas, con la opción de extender la duración del tratamiento a 39 semanas si se sospecha enfermedad no controlada entre las semanas 16 y 26 de tratamiento (persistencia de la positividad del esputo y/o progresión clínica y/o radiológica atribuible a la TB). El único participante del estudio que precisó prolongar el tratamiento se encontraba en el grupo de linezolid 600 mg al día durante 9 semanas.

En el estudio TB-PRACTECAL (32), el análisis por intención de tratar modificado a las 72 semanas de seguimiento después de la aleatorización mostró un que el 89% de los participantes en el grupo BPaLM tuvieron una evolución favorable comparado con el 52% de tratamiento estándar. Aunque el estudio no estaba diseñado para participantes con TB preXDR, la resistencia a fluoroquinolonas no era un criterio de exclusión y se incluyeron un 20.1% de participantes con resistencia a fluoroquinolonas, sin encontrar diferencias en este subgrupo, lo que apoyaría la utilización de la pauta BPaL en pacientes con TB preXDR. Este estudio también incluyó un número considerable de participantes con factores de riesgo de mala evolución, como infección por VIH (10.3%), o enfermedad cavitada (29%), sin encontrar diferencias en estos grupos. La incidencia de efectos secundarios ($\geq$ grado 3 o eventos adversos graves) también fue mayor en el grupo de tratamiento estándar que en el grupo de BPaLM (59% vs. 19%).

Por su parte, el estudio BEAT-India (209), un estudio prospectivo, abierto, de rama única, exploró el régimen de 4 fármacos con bedaquilina, delamanid, linezolid (600 mg al día) y clofacimina (100 o 200 mg dependiente del peso del participante) durante 24 semanas para pacientes con TB-RR / MDR con resistencia a fluoroquinolonas y/o inyectables. El tratamiento podía prolongarse hasta un total de 36 semanas si los cultivos de la semana 16 seguían siendo positivos. Se excluyeron específicamente pacientes con infección por VIH. Se incluyeron finalmente 153 participantes (95.8% con resistencia a fluoroquinolonas), de los cuales 139 (91%) tuvieron un desenlace favorable al finalizar el tratamiento, definido por éxito bacteriológico (2 cultivos negativos separados 4 semanas), clínico (mejoría de síntomas y signos), y radiológico. El efecto secundario más frecuente fueron las alteraciones cutáneas en el 59% de los participantes (especialmente la hiperpigmentación), 52% de los participantes desarrollaron mielopatía (especialmente anemia) y 42% neuropatía periférica. De los participantes que continuaron seguimiento a las 48 semanas tras finalizar el tratamiento, 131 mantenían un desenlace favorable, con resolución de la mayoría de los eventos adversos. Solo 7 participantes precisaron extender el tratamiento.

Finalmente, basado en la similitud de acción entre pretomanid y delamanid (210), y en la evidencia de estudios prospectivos programáticos en los que se utilizó delamanid en sustitución de pretomanid, en los casos en que no haya posibilidad de utilizar pretomanid (no disponibilidad, o no evidencia de su uso en determinados grupos poblacionales como embarazadas o niños menores de 14 años), este se podría reemplazar por delamanid, constituyendo el esquema bedaquilina, delamanid, linezolid, suplementado con moxifloxacino, o clofacimina en el caso de no poder utilizar fluoroquinolonas por resistencia, eventos adversos graves o interacciones farmacológicas. Esto aplicaría de una forma especial a las embarazadas y niños menores de 14 años, grupo poblacionales en los que se desconoce el perfil de seguridad y la eficacia de esquemas basados en pretomanid, por el contrario, la delamanid dispone de información de seguridad y eficacia en esta población.(190–193)

Los participantes con TB preXDR/XDR con pautas personalizadas basadas en bedaquilina o delamanid tienen una elevada probabilidad de padecer algún evento adverso, un 12.3% de las personas con esquemas basados en bedaquilina tenían eventos adversos graves frente al 14.3% de los que tenían un régimen basado en delamanid.(211)

En cuanto a TB-XDR, el grupo de trabajo no ha encontrado evidencia sobre el número de fármacos necesario para tratar pacientes con la definición actual de TB-XDR. Dada la ausencia de evidencia, este grupo de trabajo ha recabado información sobre esquemas de tratamiento utilizados para la antigua definición de TB-XDR que pudiesen ser aplicados a las personas con TB de acuerdo con la nueva definición. La mayor parte de la información proviene de estudios observacionales, o ensayos clínicos centrados en TB-RR/MDR cuyo tratamiento podría adaptarse a las personas con TB-XDR. El estudio más amplio al respecto es un metaanálisis de datos individuales ajustado por factores de riesgo. Este estudio incluyó

información de 12030 pacientes con TB-RR/MDR con el objetivo de analizar la relación entre el número de fármacos, la duración del tratamiento, y composición de fármacos del esquema. Los “outcomes” escogidos fueron éxito del tratamiento y muerte.(29) Los resultados de este extenso metaanálisis se han utilizado para la elaboración las últimas recomendaciones de tratamiento de TB-RR/MDR de la OMS.(57) Aunque este estudio estaba dirigido a TB-RR/MDR, y no existía información sobre el antibiograma ampliado en muchos participantes, al menos un 16.8% de los participantes tenía resistencia documentada a ofloxacino y un 3.5% a levofloxacino/moxifloxacino. La resistencia a linezolid fue estudiada en un número escaso de participantes, y no consta estudio de resistencia a bedaquilina, por lo que los resultados no serían directamente aplicables a la definición actual de TB-XDR. En este metaanálisis, el 61% de los participantes tuvieron éxito del tratamiento (definido como tratamiento completado o curación), 8% fracaso o recurrencia, 14% fallecieron, y el resto abandonaron el seguimiento o tuvieron un desenlace desconocido. En base a este estudio, el número óptimo de fármacos eficaces se obtuvo con la utilización de 5 fármacos presuntamente eficaces en fase intensiva (definido como el periodo de tratamiento con fármaco inyectable o el fármaco por el que había sido sustituido), y 4 fármacos en fase de continuación (definido como el período de tratamiento sin fármaco inyectable). En líneas generales, existía una mayor probabilidad de éxito de tratamiento en los participantes con una mayor duración de la fase intensiva (entre 6-8 meses), con una duración total de 18-20 meses, una duración total de la fase intensiva desde la negativización del cultivo de esputo de 5-7 meses, y una duración del tratamiento tras la conversión del cultivo de esputo de 15-18 meses. Sin embargo, este estudio no utiliza extensamente los nuevos fármacos antituberculosos altamente bactericidas y esterilizantes, a la vez que abusa de tratamientos excesivamente largos basados en las recomendaciones previas. Los participantes con infección por VIH presentaron una alta mortalidad, pero el 51% no estaban recibiendo tratamiento antirretroviral.

Finalmente, un estudio observacional prospectivo reciente recogió la información de pacientes que habían recibido tratamiento para TB-MDR entre 2015 y 2018 con pautas de tratamiento oral incluyendo al menos 4 fármacos potencialmente activos, confirmado por estudio de sensibilidad y/o ausencia de tratamiento previo con ese fármaco durante más de 1 mes.(212) El 80% de los 759 participantes incluidos tuvieron un resultado favorable, independientemente de la resistencia a fluoroquinolonas. Se trataba de una población con factores de riesgo de mal pronóstico, con un 21,7% de participante con infección por VIH, un 44,5% con un IMC menor de 18,5, un 44,5% con tratamiento previo con fármacos de segunda línea, e importante extensión de la enfermedad (67,6% afectación bilateral y 52,8% cavitada). Si nos centramos en los pacientes que recibieron regímenes que serían útiles para la definición actual de TB-XDR, aquellos participantes que recibieron una mediana de 5 fármacos, con una pauta basada en linezolid o bedaquilina, suplementado con 4 fármacos seleccionados entre clofacimina, cicloserina, etambutol, delamanid, piracinamida, y PAS durante una mediana aproximada de 20 meses, tuvieron un éxito de tratamiento de 72,1%. Entre el 80-90% de los participantes precisó algún cambio de tratamiento respecto al tratamiento inicial, la mayor parte realizados a los 3 meses del inicio del tratamiento. Aún con las limitaciones de un

estudio observacional y la ausencia de grupo comparador, estas pautas de 5-4 fármacos orales muestran tasas de éxito superiores a las descritas previamente para personas con TB preXDR y XDR. Estas conclusiones están refutadas por otro estudio prospectivo, que emula las exigencias de los ensayos clínicos y que obtiene éxitos de tratamiento con bedaquilina, y un total de 4 fármacos activos, del 85%. La duración del tratamiento en este estudio es de 18-20 meses, pero no observaron diferencias en los participantes que recibieron 6 meses de bedaquilina y los que recibieron más.(213)

Se valoraron las revisiones sistemáticas de la utilidad de la pretomanid y el linezolid para el tratamiento de la TB-DR.(214,215)

No existe evidencia sobre la mejor combinación de fármacos para el tratamiento de personas con TB-XDR. La falta de pruebas moleculares para la bedaquilina y linezolid limita la identificación de las personas con TB-XDR. Actualmente, el diagnóstico solo se puede realizar a nivel clínico con las pruebas fenotípicas de sensibilidad o antibiograma. La evidencia se ha extraído bien de estudios que analizan una combinación de fármacos con potencial utilidad para estos pacientes o bien de estudios realizados utilizando las definiciones previas de TB-XDR, aunque muchos de los tratamientos utilizados incluyen bien bedaquilina y/o linezolid. En ocasiones las personas con TB-XDR necesitan usar fármacos inyectables o endovenosos para poder completar un mínimo de 3-4 fármacos activos, en estos casos se podría valorar el uso de carbapenems (meropenem-ácido clavulánico, imipenem relebactan, amikacina, incluso cefalosporina de nueva generación).(29,74)(184)

Justificación de la recomendación: La evidencia disponible para realizar una recomendación es muy escasa. Los estudios disponibles incluyen principalmente participantes con TB-RR/MDR, algunos de ellos disponen de estudios de sensibilidad que muestran resistencia a fluoroquinolonas, sin embargo, no existe información sobre resistencias a bedaquilina o linezolid. Así pues, se ha decidido extrapolar la información de esquemas que puedan ser utilizados en participantes con TB-MDR/preXDR/XDR. Las personas con TB pulmonar preXDR podrían realizar un tratamiento basado en bedaquilina, pretomanid/delamanid y linezolid, que podría ser suplementado adicionalmente con clofacimina con una duración de 6 meses o superior en situaciones especiales, consiguiendo tasas de éxito de tratamiento superiores al 85-90%, lo que se acerque a los datos obtenidos para la TB multisensible. El perfil de seguridad de esta pauta es aceptable, los eventos adversos son, en general, tolerables y reversibles con la modificación de dosis, interrupciones temporales o permanentes del fármaco sospechoso. La dosis de linezolid recomendada en estos casos, es de 600 mg administrada durante toda la duración del tratamiento (26 semanas), de esta forma se consigue disminuir la incidencia y la gravedad de la mielotoxicidad y neuropatía. La monitorización del QTc se hace especialmente relevante en personas que estén recibiendo la combinación de bedaquilina con pretomanid / delamanid, si bien, normalmente su uso no se asocia a eventos cardíacos clínicamente significativos, y los alargamientos son reversibles con interrupciones

temporales del tratamiento.

Las personas que viven con VIH (con cifras de CD4 iguales o superiores a 50 células/ μ L) han mostrado resultados similares, por lo que se pueden utilizar en esta población. Habrá que revisar las interacciones farmacológicas cuidadosamente (herramienta online: <https://www.hiv-druginteractions.org/>). Como norma general, los regímenes actuales basados en inhibidores de la integrasa o doravirina no plantean interacciones significativas con el régimen bedaquilina, pretomanid y linezolid. Las personas en tratamientos con regímenes basados en Inhibidores de la proteasa, efavirenz, o rilpivirina pueden presentar interacciones significativas y/o riesgo de prolongación del QT con bedaquilina, pretomanid, o delamanid por lo que habría que realizar un esquema de tratamiento personalizado para ambas enfermedades.

La TB preXDR extrapulmonar y las poblaciones especiales necesitarán una personalización del tratamiento, pero siempre que sea posible se utilizará la pauta recomendada anterior. En situaciones que se necesite asegurar la penetración en algún compartimento específico se tendrá en cuenta la farmacodinámica de los fármacos, entre otros factores, a la hora de elaborar el esquema de tratamiento. Como hemos comentado anteriormente, las personas con insuficiencia hepática, insuficiencia renal, enfermedad extrapulmonar, embarazo, o lactancia, fueron excluidos de estos estudios, por lo que no podemos dar recomendaciones específicas al respecto, aunque siempre que sea posible se deberá utilizar la pauta de tratamiento recomendada en este apartado.

Sobre el uso indistinto de pretomanid / delamanid propuesto en estas guías hay que mencionar que pretomanid dispone de evidencia de elevada calidad que proviene de ensayos clínicos, mientras que delamanid dispone de más experiencia de uso programático y *real world data*. Hoy en día no existen estudios comparativos entre ambos fármacos, la información preclínica disponible sugiere una eficacia similar en caso de ser necesaria la sustitución de pretomanid por delamanid por ausencia de disponibilidad, efectos secundarios, o interacciones. Así que en las situaciones en que la pretomanid no se pueda utilizar se podría sustituir por delamanid.

Como se ha comentado previamente, no existen datos sobre los esquemas de tratamiento en personas con TB-XDR según la definición actual. El manejo de estos pacientes es extremadamente complejo y presenta alto riesgo de fracaso, debido a que por definición implica resistencia a los fármacos con mayor potencia bactericida y esterilizante, además de que generalmente son personas con mucho tiempo de enfermedad y que presentan formas de TB más severas. Estos pacientes precisan el diseño de una pauta individualizada según estudio de sensibilidad a fármacos, disponibilidad, interacciones, tipo de TB y tolerancia, idealmente contando siempre con la participación de expertos en su manejo. En las personas con TB-XDR los estudios aportan resultados favorables superiores al 70%, pero el manejo de las personas

requiere de un seguimiento estrecho y modificaciones del tratamiento frecuentes, con medianas de duración de los tratamientos de aproximadamente 18-20 meses. Los estudios mencionados incluyen personas con enfermedad avanzada y comorbilidades que confieren mal pronóstico, entre ellos personas con VIH, por lo que se puede extender la recomendación a esta población. Sin embargo, como ocurre en la TB-MDR no existen datos relativos a personas con TB-XDR, y enfermedad hepática, enfermedad renal, TB con afectación extrapulmonar, mujeres embarazadas y mujeres lactantes, entre otros. Una limitación de la mayoría de estos estudios es la contabilización de los fármacos considerados eficaces como equivalentes, cuando la actividad bactericida y esterilizante puede variar entre ellos de forma significativa. Paralelamente, en algunos estudios las pautas utilizadas se diseñaron siguiendo recomendaciones previas correspondientes a las guías de tratamiento de OMS del 2019, por lo que es posible que algunos esquemas de tratamiento estén sobredimensionados en cuanto a número de fármacos y duración del tratamiento. Por otro lado, algunos estudios excluyen a las personas con TB preXDR/XDR que realizaron tratamiento con 3 o menos fármacos, por lo que no reflejaría el espectro de todas las personas con TB preXDR/XDR. La personalización del tratamiento, por tanto, siempre tendría que estar guiada por un comité de expertos en el tratamiento de la TB. En base a las recomendaciones de la OMS y los últimos estudios de cohortes publicados, recomendamos una pauta de tratamiento larga (9-20 meses) con al menos 4-5 fármacos activos (siempre que se puede utilizar bedaquilina o linezolid, suplementado con pretomanid / delamanid, más otros dos o tres fármacos orales), probablemente el tratamiento pueda simplificarse una vez el paciente presenta conversión del esputo y una mejoría clínica, además se deberá atender a la tolerancia y a la actividad bactericida y esterilizante de los fármacos. En el caso de incluir un tratamiento inyectable para completar la pauta, este se intentará suspender lo antes posible, si el esquema incluye bedaquilina, 8 semanas de tratamiento con fármacos inyectables es posiblemente suficiente, en el caso contrario habrá que individualizar la duración del fármaco inyectable, que habitualmente es entre 4-8 meses. La utilización de regímenes completamente orales implica enormes ventajas en cuanto a vía de administración y perfil de seguridad frente a los esquemas inyectables. Aunque la bedaquilina ha sido aprobada para tratamiento de 6 meses de duración, ya existe experiencia sobre usos más prolongados. Debemos resaltar que es probable que no exista una respuesta concreta al número de fármacos más eficaz y a la duración del tratamiento de la TB-XDR, sino que la respuesta a ambas preguntas dependa de la potencia bactericida y esterilizante de los fármacos incluidos, así como carga bacilar de la persona con TB. Es posible que la eficacia de un fármaco individual diste de su eficacia en combinación con otros fármacos, ya que muchos de ellos tienen efectos sinérgicos en combinación, y, por lo tanto, debemos considerar más bien combinaciones concretas de fármacos que fármacos individuales. No podemos descartar que la utilización de fármacos con mayor potencia bactericida y esterilizante y mayor barrera a resistencias pueda tener un mayor o igual éxito terapéutico combinando un menor número de fármacos y durante un tiempo inferior que las recomendaciones actuales en base a los estudios disponibles. Es posible que ciertas combinaciones de 4 fármacos activos con alta potencia esterilizante y bactericida, como por ejemplo bedaquilina o linezolid, clofacimina, cicloserina, delamanid / pretomanid, durante el

tiempo suficiente, probablemente inferior a los 20 meses, sean eficaces para el tratamiento de TB-XDR con menos efectos secundarios y discontinuaciones, especialmente en pacientes con enfermedad limitada, baja carga bacilar, y sin factores de riesgo de mala evolución asociados.

La duración de las pautas de tratamiento, como se ha comentado anteriormente, estará estrechamente ligada a la combinación de tratamiento utilizada. Por norma general, las principales guías y los estudios observacionales disponibles siguen siendo prudentes y recomiendan tratamientos con duraciones entre 18-20 meses, con fases intensivas de 6-8 meses, y una duración de 15-17 meses desde la negativización del cultivo de esputo. Sin embargo, la evidencia de ensayos recientes y otros estudios observacionales confirman que tratamientos de una duración entre 9-20 podría mantener la misma eficacia, a la vez que reduce la toxicidad. En la medida de lo posible se deberá componer un tratamiento completamente oral, modificando el número de fármacos de acuerdo con la evolución de las personas con TB, retirando los fármacos menos activos en la medida en que se produzca una disminución significativa de la carga bacilar y mejoría clínica. A pesar de que las recomendaciones iniciales sugerían finalizar la bedaquilina a los 6 meses, hoy en día se tiende a utilizar tanto la bedaquilina como la delamanid durante más de 6 meses.

Pregunta PICO 11. ¿En qué situaciones estaría indicado el tratamiento quirúrgico en los pacientes con TB resistente a fármacos?

Recomendación: En personas con TB-MDR/preXDR/XDR pulmonar no se recomienda el uso de tratamiento quirúrgico adyuvante para mejorar el pronóstico (recomendación fuerte, bajo nivel de evidencia). La cirugía podría asociarse al tratamiento farmacológico recomendado para mejorar la curación y el pronóstico de las personas con TB-DR, en situaciones en las que haya lesiones localizadas y se demuestre falta de respuesta clínica, microbiológica y/o radiológica de forma persistente, a pesar de un tratamiento optimizado por una Unidad de TB con experiencia en el manejo de personas con TB-DR (recomendación condicional, muy bajo nivel de evidencia).

Resumen de los hallazgos: No hay estudios controlados aleatorizados que evalúen el papel de la cirugía en los casos de TB resistente. La evidencia proviene de estudios observacionales, meta-análisis con revisiones sistemáticas y metaanálisis de datos individuales de pacientes, por lo que la calidad de la evidencia es muy baja. En un metaanálisis de datos individuales se analizaron 26 estudios con un total de 6431 pacientes con TB-MDR; en 18 de esos estudios se utilizaba la cirugía. Cuatrocientos setenta y ocho pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente. Las técnicas quirúrgicas utilizadas fueron neumonectomía en 117, lobectomía o segmentectomía en 229, y en 132 no se especificaba la extensión de la resección. En líneas generales, los pacientes operados tenían enfermedad más extensa y recibieron tratamientos farmacológicos más prolongados y con fármacos más eficaces en la fase intensiva de la terapia que los pacientes no quirúrgicos de esos mismos centros o los adscritos a estudios sin cirugía. La

resección quirúrgica parcial se asoció con mejoría en el éxito del tratamiento (aOR 3.0), pero no la neumonectomía. El éxito del tratamiento era más probable si la cirugía se realizaba después de la negativización del cultivo que antes de la misma (aOR 2.6), aunque esto es bastante lógico al haber disminuido notablemente la carga bacilar. Las explicaciones de estos hallazgos pueden estar relacionadas con la baja mortalidad de las personas intervenidas mediante una resección parcial; asimismo, puede que las personas intervenidas estuvieran en mejores condiciones, aunque esto parece poco probable si se analizan las características de los mismos. No está claro por qué la mortalidad de los pacientes neumonectomizados fue superior a la de los pacientes intervenidos con resecciones parciales (8,5% vs. 2,2%), aunque podría deberse al mayor número de lóbulos afectados, mayor carga bacilar y peor respuesta a la terapia antibiótica, generando todo ello un pronóstico más desalentador. Algunas de las limitaciones de este estudio hacen referencia a factores de confusión no conocidos como la situación funcional respiratoria previa a la cirugía o la diferencia entre las pérdidas de seguimiento de los pacientes (mucho más alta en pacientes no quirúrgicos).(216) Finalmente, habría que resaltar que los estudios incluidos en este meta-análisis fueron publicados entre 1970 y 2008, etapas en las que el manejo y el pronóstico de los pacientes con TB-MDR difería sustancialmente de la situación actual, y la farmacopea estaba limitada a fármacos poco esterilizantes y tóxicos, por lo que resulta difícil extrapolar estos hallazgos al momento actual. En el 2016, se publicó una revisión sistemática que incluía un metaanálisis para evaluar el papel de la cirugía como terapia adicional al tratamiento farmacológico en personas con TB-MDR.(217) Tras revisar 1203 citas bibliográficas, finalmente fueron incluidos 20 artículos para el análisis final. El período de inclusión incluyó entre 1990 y 2015; seis artículos eran revisiones sistemáticas o meta-análisis, y 14 eran artículos de investigación, de los cuales 2 eran estudios prospectivos y 12 retrospectivos. De estos 14 artículos, 8 incluían personas con TB-XDR y 12 contaban con personas que viven con VIH. Solo 4 estudios observacionales y un metaanálisis especificaban la técnica quirúrgica empleada. Todos los metaanálisis estudiados incluían estudios observacionales, y 3 de ellos analizaban datos individuales de pacientes.

El análisis de los 14 estudios principales de investigación mostró un resultado relevante: el 81,9% de pacientes intervenidos quirúrgicamente habían logrado resultados favorables (cura o tratamiento completado), frente al 59,7% de los no operados, con una OR de 2,62, y una heterogeneidad moderada en las poblaciones. Se realizó un análisis de sensibilidad con los estudios que incluían la curación como resultado final, y también se demostró un efecto favorable en las personas sometidas a cirugía frente a las no intervenidas (75,2% vs. 54,9%, OR 3,03). La pérdida de seguimiento y el fracaso terapéutico fueron inferiores en el grupo de cirugía ($p=0,01$ en ambos casos). Los problemas metodológicos de los trabajos analizados incluyen numerosos sesgos, y aportan una certeza de la evidencia extremadamente baja. Además, la gran mayoría de estos estudios es previa a la disponibilidad de los nuevos esquemas de tratamiento para la TB DR altamente eficaces.

Otra revisión sistemática con metaanálisis fue publicada en 2017 por Roh et al.(218) Tras revisar 2960 estudios, publicados en inglés entre 1981 y 2015, que incluían pacientes con TB-MDR y TB-XDR tratados con fármacos antituberculosos y cirugía, el metaanálisis final se redujo a solo 6 artículos, con un total de 331 pacientes reclutados en Asia, América y Europa. Este trabajo concluía que la resección pulmonar combinada con el tratamiento farmacológico no aportaba beneficios en términos de supervivencia frente a aquellos pacientes tratados solamente con fármacos. El estudio adolece de varias limitaciones, entre ellas la heterogeneidad de los estudios y la ausencia de criterios claros para seleccionar quienes debían ser tratados con cirugía adicional. La primera limitación se reflejaba en que los pacientes intervenidos podían estar en mejor situación funcional, mientras que los no operados podían tener peores condiciones generales. En cuanto a la segunda limitación, cada centro participante tenía criterios propios y variables para seleccionar a los pacientes quirúrgicos. Obviamente, los mencionados sesgos limitan la validez de los resultados de esta publicación. Además, sus resultados son contrarios a los del otro metaanálisis revisado, añadiendo un sesgo en la dirección de los resultados.

La profundización en técnicas más modernas de colapso pulmonar en personas con TB-MDR y TB-XDR que presentan además infección por VIH es el objetivo de un trabajo publicado en 2019 por Krasnov et al .(219) El diseño del estudio era comparativo abierto y aleatorizado que incluía pacientes con TB-MDR avanzada que habían recibido tratamiento con fármacos de segunda línea en relación con sus patrones de resistencia durante, al menos, 12 meses antes de entrar en el estudio; todos los pacientes presentaban baciloscopia positiva, sin conversión microbiológica en los últimos seis meses y estaban siendo tratados con 5 drogas como mínimo. Se incluyeron 102 pacientes (reclutados en Rusia entre 2008 y 2014), de los que 49 fueron tratados con una válvula endobronquial colocada mediante endoscopia en el bronquio lobar más afectado y destruido por la cavidad tuberculosa original, sin que aparecieran complicaciones importantes a medio plazo. Se consideraba caso curado aquel con tratamiento completado sin evidencia de fracaso, y con tres o más cultivos negativos obtenidos al menos 30 días después de la intervención. Los resultados mostraron una negativización de cultivos a los tres meses de la intervención del 95.9% de los pacientes que recibieron la válvula frente al 37,7% del grupo control ($p<0,0001$), y un cierre de las cavidades del 67,3% frente al 20,7% (RR 2,72). En un seguimiento a tres años, se consideraron curados el 80,5% de los pacientes del primer grupo frente al 25% del grupo control (RR 3,44). Los autores concluyeron que la inserción de una válvula endobronquial genera una conversión bacteriológica más rápida y un colapso de las cavidades en pacientes con TB-MDR, con complicaciones mínimas y reversibles. De este estudio se puede destacar que se incluyeron aquellas personas con un fracaso persistente al tratamiento. Los mismos autores realizaron otro estudio incluido en la misma publicación, con el mismo diseño metodológico, pero con pacientes con distintas características clínicas. Englobaba 125 pacientes con el mismo origen geográfico, seleccionados entre 2013 y 2017, con TB pulmonar e infección VIH. Sesenta y ocho personas recibieron una válvula endobronquial mientras que 57 constituyeron el grupo control. Todos los pacientes tenían formas destructivas de la enfermedad y

baciloscopia o cultivo positivo a pesar del tratamiento correcto; el 69,2% del grupo con intervención y el 59,6% del grupo control tenían TB-MDR. Otra vez, el grupo que recibió la válvula endobronquial logró la conversión bacteriológica en el 75% de sus integrantes, frente al 42% del grupo control (OR 4,13). A pesar de la inmunodepresión, el colapso de las cavidades se produjo, respectivamente, en el 55,9% y en el 28,1% (OR 3,25). Este último subestudio, arroja algunas dudas éticas, ya que algunos de las personas incluidas tenían TB sensible, con coinfección por VIH, y está bien establecido que bajo un tratamiento y seguimiento adecuado la tasa de curación de estas personas es muy elevada. La intervención quirúrgica por lo tanto no estaría indicada en un subgrupo de estas personas. Hay que recordar que la colocación de una válvula endobronquial no está exenta de complicaciones a corto y largo plazo. Finalmente, los mismos autores también publicaron su experiencia con una técnica de toracoplastia osteoplástica menos invasiva a personas con contraindicaciones para una resección pulmonar, seguida de la implantación de una válvula endobronquial. Cuatrocientos catorce pacientes fueron reclutados en Rusia entre 2007 y 2013, 191 para el grupo de intervención y 223 para el control; todos presentaban TB avanzada, con 43 personas en el grupo de la intervención y 61 personas en el grupo control presentaban cavidades bilaterales. Otras características clínicas de ambos grupos eran la presencia de baciloscopias positivas (93,7% vs. 92,8%), TB-MDR (88,9% vs. 86,1%) y TB-XDR (64,7% vs. 56,7%). Se realizaron 196 toracoplastias mínimamente invasivas en el primer grupo, y 238 toracoplastias convencionales en el grupo control. La implantación posterior de la válvula endobronquial para mejorar la efectividad del colapso quirúrgico se realizó en 163 pacientes del primer grupo y 191 del segundo. Los resultados al año de la intervención quirúrgica mostraron una conversión bacteriológica del 80,4% de las personas con toracoplastia mínimamente invasiva frente al 69,3% de la convencional (OR 1,84); el colapso de las cavidades también fue más frecuente en el primer grupo (OR 2,13). Como era de esperar, las complicaciones de la cirugía asociadas tales como requerimiento transfusional, infecciones, e insuficiencia respiratoria se asociaron con mayor frecuencia a la toracoplastia convencional.

En 2021, Vashakidze et al publicaron un estudio retrospectivo de pacientes tratados entre 2008 y 2012 en Tbilisi (Georgia).(220) Incluía 408 pacientes con TB-MDR y TB-XDR, de los que 299 habían sido tratados solo con fármacos (sin incluir bedaquilina, delamanid, pretomanid ni linezolid) y 109 con terapia combinada con fármacos y cirugía. Los criterios para ser derivados a cirugía incluían fracaso terapéutico, alta probabilidad de fracaso o recaída, complicaciones de la enfermedad, cavidad localizada y adecuada función pulmonar. El primer grupo contaba con pacientes de más edad, mayor hábito tabáquico y de consumo de alcohol, más casos con hepatitis C y más afectación bilateral; el grupo quirúrgico estaba constituido con más casos con TB-XDR (28% vs. 15%). Las técnicas quirúrgicas más empleadas fueron la lobectomía (47%) y la segmentectomía (36%). Los resultados mostraron mayor porcentaje de personas con tratamiento completado y curados en el grupo quirúrgico que en el que no usó la cirugía (76% vs. 41%; RR 1.9). Tras ajustar múltiples factores, la asociación entre resección quirúrgica y resultados favorables permanecía (RR 1.6), observándose asimismo en modelos secundarios que excluyeron a los

pacientes con enfermedad bilateral y a aquellos que habían recibido menos de 6 meses de tratamiento. Este trabajo presenta limitaciones relevantes al ser un estudio retrospectivo con un sesgo evidente en la selección de participantes. Como hemos mencionado previamente, este estudio también es previo a la aparición de los nuevos esquemas altamente eficaces.

Justificación de la recomendación: En la época preantibiótica, el tratamiento quirúrgico era utilizado con frecuencia en el manejo de la TB. El advenimiento de los fármacos antituberculosos de elevada eficacia relegó el tratamiento quirúrgico a situaciones puntuales con mala respuesta al tratamiento farmacológico, o al manejo de las complicaciones (hemoptisis masiva secundaria a cavitaciones gigantes, entre otras). Con la aparición de las resistencias antibióticas, hemos vuelto a situaciones en las que personas con TB activa no disponían de tratamiento farmacológicos efectivos, por lo que se recurrió nuevamente al tratamiento quirúrgico realizado por cirujanos con experiencia para mejorar las tasas de éxitos de tratamiento de personas con TB con escasas opciones de tratamiento farmacológico. Sin embargo, la irrupción de nuevos fármacos o el reposicionamiento de alguno de ellos ha vuelto a ofrecer tratamientos altamente eficaces a las personas con TB-DR, situando nuevamente el tratamiento quirúrgico adyuvante como una opción de último recurso y marginal en el tratamiento de la TB-DR. En caso de ser utilizado, se priorizan las técnicas mínimamente invasivas, suplementadas con colapso pulmonar a través de válvulas endobronquiales frente a otras técnicas.

Así pues, el tratamiento adyuvante quirúrgico en personas con TB-DR no está recomendado, excepto en situaciones especiales, en las que existe evidencia de fracaso al tratamiento farmacológico, no se puede recurrir a otro tratamiento alternativo sin riesgo para la vida de las personas con TB, existan lesiones localizadas susceptibles de manejo quirúrgico, y la personas tenga una aceptable reserva respiratoria.

Pregunta PICO 12. ¿Con qué frecuencia y qué pruebas complementarias se deberían realizar durante el seguimiento clínico en las personas con TB resistente a fármacos en función de la combinación de fármacos de tratamiento?

Recomendación: Se recomienda la monitorización de la respuesta microbiológica al tratamiento con estudio mensual de baciloscopia y cultivo de esputo en las personas con TB-MDR con afectación pulmonar (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia). El cultivo de esputo tiene una sensibilidad superior a la baciloscopia en la detección de fracaso o recidiva (recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia). Se recomienda estudio con radiografía de tórax seriadas de forma periódica, o antes si existe evidencia de empeoramiento clínico (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia).

Se recomienda control clínico y seguimiento mensual con hemograma, y bioquímica renal y hepática

(recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Se recomienda la realización de un electrocardiograma con medición del QT corregido basal, a los 15 días del inicio del tratamiento y posteriormente con una periodicidad mensual en aquellas personas que reciban fármacos con potencial para alargar el QT, es decir, bedaquilina, fluoroquinolonas, delamanid / pretomanid, y clofacimina (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Se recomienda control oftalmológico frecuente en las personas que reciban tratamiento con etambutol y/o linezolid (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Se recomienda realizar una valoración psiquiátrica previa a la administración de cicloserina, así como vigilar aparición de síntomas psiquiátricos durante el seguimiento (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Se recomienda control del perfil tiroideo en las personas que se encuentra bajo tratamiento con etionamida/protionamida y/o PAS (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). No se recomienda de forma rutinaria la realización de niveles terapéuticos de los fármacos para el tratamiento de la TB-DR, sin embargo, podrían ser útiles en casos puntuales para monitorización de los rangos terapéuticos y limitar la aparición de toxicidad, especialmente con amikacina y linezolid (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Se recomienda educar a las personas en tratamiento de TB-DR para que sean capaces de identificar de forma precoz los eventos adversos, y contacten rápidamente con su equipo médico de referencia (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia).

Se recomienda la monitorización de las personas con TB-DR de acuerdo con la tabla 8 (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia).

Resumen de los hallazgos: La evidencia disponible para analizar la utilidad del cultivo y de la baciloscopia, así como la frecuencia óptima de su realización durante el seguimiento de las personas con TB-MDR tratada se obtuvo de un subconjunto de datos de pacientes individuales que el plan de lucha contra la TB de Sudáfrica compartió con la OMS para la actualización de las guías de manejo de la TB (datos no publicados).(57) El subanálisis se realizó sobre una población de 3762 personas de una cohorte con un número total de participantes de 26522. En este estudio se comparó (i) el rendimiento de los dos métodos (baciloscopia y cultivo esputo) en términos de sensibilidad/especificidad, y (ii) prueba de cultivo una vez al mes versus una vez cada 2 meses para evaluar la frecuencia mínima de prueba necesaria para no retrasar innecesariamente cualquier cambio del tratamiento. El enfoque del análisis fue comparar el rendimiento de las dos pruebas en términos de predicción del fracaso del tratamiento o la recaída. Los principales hallazgos del análisis fueron que el cultivo mensual tenía una mayor sensibilidad que la baciloscopia mensual (0,93 frente a 0,51), pero una especificidad ligeramente menor (0,97 frente a 0,99). Asimismo, la sensibilidad del cultivo realizado cada mes es muy superior a una vez cada 2 meses (0,93 frente a 0,73) pero tiene una especificidad ligeramente inferior (0,97 frente a 0,98). El cultivo mensual aumenta el número de participantes detectados con un resultado bacteriológico positivo verdadero en 13 por 1000 pacientes y en comparación con la baciloscopia sola. Por el contrario, se estima que el cultivo

mensual conlleva 17 por 1000 más resultados falsos positivos para el fracaso del tratamiento, lo que implica que el tratamiento puede prolongarse en el caso de falsos positivos o verdaderos negativos perdidos. Los resultados de estos cultivos son necesarios para la clasificación final del resultado del tratamiento. La segunda fuente de evidencia es un metaanálisis de datos individuales de 5410 (913 con fracaso terapéutico) procedentes de 12 estudios observacionales que mide retraso en la detección de fracaso terapéutico.(221) Incluye pacientes VIH y pacientes de todos los continentes. El estudio observó un mayor retraso en la detección del fracaso terapéutico si el seguimiento se realizaba con baciloscopia bimensual (9 meses de retraso), seguido de la baciloscopia mensual (7 meses de retraso), y del cultivo bimensual (2 meses de retraso). Las implicaciones derivadas del retraso en la detección del fracaso terapéutico son hospitalizaciones y aislamientos más prolongados, así como mayor exposición a fármacos no eficaces con un elevado potencial de eventos adversos. Sin embargo, la calidad del metaanálisis es muy baja, debido a la elevada heterogeneidad de los estudios, así como la escasa retención de los participantes en los estudios observacionales incluidos.

No existen ensayos clínicos ni otras fuentes de datos de calidad que aborden las pruebas complementarias y la frecuencia de su realización para el manejo de los eventos adversos y seguimiento de las personas con TB. La mayor parte de la información proviene de los protocolos de seguimiento derivados de los ensayos clínicos, así como del balance entre la frecuencia, intensidad y disponibilidad de pruebas de detección precoz de los eventos adversos. La frecuencia de efectos adversos en personas en tratamiento TB-MDR es muy elevada, con datos que oscilan entre 71-60% con esquemas de tratamiento que incluyen fármacos inyectables y del 74% en los nuevos esquemas de tratamiento orales.(222) Sin embargo, la gravedad de los eventos adversos, y las secuelas a largo plazo, así como la interrupción del tratamiento suelen ser superiores en los esquemas de tratamiento que incluyen fármacos con inyectables.(171,223) En los tratamientos con delamanid se detectan eventos adversos graves en 22-36% de los pacientes (35,224) y en el 26-34% de los tratamientos que incluyen bedaquilina.(171,225) El estudio TB-PRACTECAL incluía también la seguridad entre sus objetivos, encontró que los eventos adversos graves son superiores en los tratamientos clásicos con inyectables (59%) frente a tratamientos orales basado en bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacino(19%) o bedaquilina, pretomanid y linezolid 22%.(32) Existen estudios que correlacionan los efectos adversos asociados a linezolid con los niveles valle y el AUC₂₄.(226)

Un metaanálisis que usa datos individualizados de 9178 pacientes detectó que los fármacos asociados a mayores efectos secundarios son los inyectables (10% de interrupción de tratamiento) y linezolid con 14% de interrupciones. Estas interrupciones de tratamiento bajan con moxifloxacino al 2,3%, con bedaquilina al 1,7% y al 1,6% con clofacimina. Otro estudio observacional corrobora estos resultados con porcentajes ligeramente superiores.(75) Lamentablemente, no existen estudios que hayan identificado la frecuencia óptima o el enfoque más rentable para la monitorización de las reacciones adversas relacionadas con

cada fármaco. Los eventos adversos más frecuentes asociados a los fármacos utilizados para el tratamiento de personas con TB-MDR fueron los siguientes. La bedaquilina produce prolongación de QTc corregido por la fórmula de Fridericia en el 2,5-24% de las personas, hepatotoxicidad 16%, y diarrea y náuseas en 9%.(227–229). Hay que señalar que la gran mayoría de estudios analizados excluyen pacientes con QTc basales >450 mseg. Los eventos adversos asociados con linezolid son dosis dependiente. Si se utilizan 1200 mg cada 24 horas los eventos adversos en forma de polineuropatía pueden aparecer en hasta en el 80% de las personas, y la mielotoxicidad en el un 49%.(31) A dosis de 600 mg al día, la anemia aparece en el 30-40% de las personas, la plaquetopenia en un 14-30% y la neutropenia en un 1-10%, mientras que la neuropatía periférica se reduce al 30%, y la neuropatía óptica al 2.5%.(30,230,231) En cuanto a la delamanid los eventos adversos gastrointestinales se observaron en el 27%, la hipomagnesemia en un 6% y la prolongación del QTc en un 5% de las personas expuestas.(224) Las fluoroquinolonas por su parte pueden producir artralgia en un 11%, tendinopatía 1%, y prolongación del QTc en un 1%.(232) Por último, los fármacos inyectables son responsables de nefrotoxicidad en un 8%, ototoxicidad en un 3-15% y alteraciones hidroelectrolíticas en un 19%. Los dos primeros eventos adversos son irreversibles, y las personas presentan escasa mejoría tras la retirada del tratamiento. (38) Un 14% y un 47% de las personas que toman clofacimina presenta hiperpigmentación e intolerancia gastrointestinal respectivamente.(166) La cicloserina es responsable de trastornos psiquiátricos y reacciones cutáneas en las personas expuestas.(233) Por último la etionamida es responsable de complicaciones gastrointestinales, hepatotoxicidad, hipotiroidismo y toxicidad neurológica. Un estudio prospectivo observacional en India en personas con VIH encuentra que más del 50% de pacientes en tratamiento con etionamida o PAS desarrollan hipotiroidismo.(234)

Sobre el potencial riesgo de alargamiento del QTc en las personas expuestas a fármacos con potencial de alargar el QTc, un reciente metaanálisis de 25 estudios que incluye datos de 591 pacientes con delamanid encontró una prolongación de QTc en el 2,4% vs. el 12,8% en 685 con delamanid y bedaquilina combinados.(183) Un reciente ensayo aleatorizado con placebo que añade delamanid al tratamiento estándar mostró un mínimo aumento de efectos adversos no significativo, con una baja tasa de prolongación de QTc (5% vs. 2,5%).(35) Por otro lado, un metaanálisis que incluye 1447 pacientes de 8 estudios concluye que el añadir moxifloxacino al tratamiento estándar o tratamiento con levofloxacino no aumenta el número de efectos secundarios (gastrointestinales, hepatotoxicidad, o alteraciones cutáneas).(233) Otro ensayo aleatorizado no encuentra mayor riesgo de eventos adversos al añadir clofacimina a bedaquilina, con alargamiento de QT >500 en el 3% de los participantes.(175) Datos muy similares a los del estudio STREAM -2 que combina moxifloxacino, bedaquilina y clofacimina.(52)

Justificación de la recomendación: La decisión de proponer un control mensual de eficacia de tratamiento se sustenta en la posibilidad de detección precoz de los fracasos de tratamiento que permite optimizar el tratamiento, a la vez que disminuir la transmisión de la enfermedad en la comunidad.

Dado que no existen datos de calidad respecto a la manera más eficiente de realizar el seguimiento de las personas en tratamiento para TB-MDR, resulta difícil realizar una recomendación basada en la evidencia. En esta guía nos hemos aventurado a realizar sugerencias en base a la información disponible en los protocolos de seguimiento de los ensayos, así como la frecuencia, la intensidad y reversibilidad de los eventos adversos. Creemos que las recomendaciones propuestas mantienen una proporcionalidad entre la asiduidad de los controles y el riesgo de detección tardía de un evento adverso. De todas maneras, creemos que es fundamental formar e implicar a las personas en tratamiento para que sean capaces de identificar de forma precoz los eventos adversos, y poder contactar rápidamente con su equipo tratante. También resulta de vital importancia que las personas en tratamiento para TB-MDR dispongan de un mecanismo rápido y sencillo para poder acceder a una consulta de alta calidad para dirimir dudas relacionadas con los eventos adversos. El tipo y frecuencia de las pruebas complementarias y visitas clínicas para la monitorización de los eventos adversos tendrá, en última instancia, que ser consensuado con las personas con TB-MDR en función de numerosos factores relacionados con el riesgo de desarrollo de los eventos adversos y con el contexto social de la persona. No existen datos sobre el proceder en personas con VIH y mujeres embarazadas, por lo que no se pueden realizar unas recomendaciones específicas. Así pues, cómo realizar el seguimiento y su frecuencia se tendrá que individualizar de acuerdo con el riesgo específicos de cada persona. En la tabla 7 y tabla 8 se muestran los eventos adversos más frecuentes y una propuesta de seguimiento de las personas con TB-MDR en función de los fármacos utilizados.

Pregunta PICO 13. ¿El seguimiento presencial comparado con el telemático, mejora el resultado final y disminuye eventos adversos en las personas con TB resistente a fármacos?

Recomendación: Se recomienda individualizar la tipología del seguimiento de acuerdo con las posibilidades del centro, así como las preferencias y factores de riesgo de la persona con TB (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia). Recomendamos tratamiento directamente observado (TDO) en las personas con TB-DR (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia). El panel considera que realizar un seguimiento telemático, mediante terapia observada por video (TOV), obtiene resultados de adherencia y curación similares al TDO en personas con TB (recomendación condicional, moderada calidad de la evidencia).

Resumen de los hallazgos: Se revisaron 10 publicaciones que analizaban el seguimiento presencial y diversas opciones de seguimiento telemático en personas con TB en tratamiento, independientemente de las resistencias. Del total de publicaciones revisadas, 2 publicaciones eran revisiones sistemáticas con metaanálisis, 2 publicaciones eran revisiones sistemáticas y 6 eran estudios aleatorizados prospectivos. Dada la naturaleza de la intervención, todos los estudios tienen riesgo de sesgo de observación y medición al no poder ser ciegos, sin embargo, disponemos de varios ensayos clínicos que comparan

diferentes intervenciones.

Una de las revisiones sistemáticas publicada compara el seguimiento presencial vs. telemático del tratamiento de la TB. El estudio selecciona 16 ensayos aleatorizados con 9789 participantes a nivel mundial.(235) El estudio, sin embargo, recoge situaciones muy heterogéneas desde profilaxis de TB latente hasta el tratamiento de personas con TB-MDR en entornos muy diferentes con acceso desigual a los avances tecnológicos (período de los estudios 2012-2020). Solo puede concluir que en general el seguimiento telemático disminuye el número de dosis perdidas, pero no encuentra una mejora en la negativización de los cultivos ni en el éxito de los tratamientos. No evalúa el efecto sobre la frecuencia de eventos adversos ni de su manejo.

Otra revisión que incluye 2481 participantes confirma asimismo que la TOV aumenta la adherencia, así como la resolución bacteriológica, aunque existía una gran heterogeneidad entre los estudios.(236) Por otra parte, dichos estudios no pueden ser extrapolados a la población general dado los diferentes contextos donde se desarrollan.

Dos estudios aleatorizados controlados recientes comparan directamente la monitorización presencial con la monitorización telemática mediante TOV (237) y un sistema de adherencia con control inalámbrico (238) en Moldavia y California respectivamente. Ambos estudios incluyen cuestionario de calidad de vida, de satisfacción y de preferencias sobre técnicas de monitorización. Ambos estudios coinciden en que la técnica telemática aumenta el número de dosis observadas y en que las personas con TB prefieren la monitorización digital frente a la presencial. El tamaño muestral, sin embargo, no permite extraer diferencias significativas en cuanto a éxito de tratamiento ni se aborda el tema del manejo de los efectos secundarios.

En Nueva York se diseñó específicamente un estudio de no inferioridad de TOV frente a tratamiento directamente observado presencial. Este estudio no incluye personas con TB-MDR.(239) Completaron el estudio 173 pacientes realizando cross over de las dos técnicas. La TOV alcanzó la no inferioridad con mayor número de dosis completas 89,8% (95%CI, 87,5%-92,1%) frente al tratamiento directamente observado presencial 87,2% (95%CI, 84,6%-89,9%), sin contar las dosis que se pudieron monitorizar el fin de semana mediante TOV en diferido, ya que los monitores solo hacen observación directa en días laborables, pero pueden contabilizar la TOV en diferido. En este estudio las personas con TB prefieren mayoritariamente el seguimiento digital (84%), sin existir diferencias entre la TOV sincrónica o asincrónica. No se analizaron los eventos adversos en este estudio. Otro estudio realizado en Estados Unidos obtuvo resultados similares.(240)

Otro estudio aleatorizado de 405 personas compara la TOV vs. el tratamiento directamente observado en

China, se excluyen personas con TB DR. El estudio mostró que el TOV disminuye significativamente la relación tiempo-dosis así como el coste total, por otra parte la TOV fue claramente superior en cuanto a la satisfacción global de las personas con TB de cara al seguimiento, aunque nuevamente no modificó la tasa de curación. En este estudio tampoco se monitorizaron los eventos adversos.(241)

Otro estudio compara la TOV durante 7 días a la semana vs. TDO los días laborables, observándose mayor tasa de cumplimiento en los pacientes con TOV, siendo de un 79% en dicho brazo en comparación con el 45% en el brazo de la terapia TDO. En este caso se evidencia una mayor tasa de eventos adversos en el brazo de la terapia TOV, aunque se asume secundario al proceso sistemático de recolección de información.(242)

Otro modelo de seguimiento se realizó mediante un centro de atención telefónica en Tailandia. En dicho estudio se observó una adherencia similar frente al tratamiento directamente observado, pero las personas prefirieron la última opción ya que existían importantes limitaciones por mala señal telefónica, problemas con baterías y edad avanzada de los participantes.(243)

No tenemos estudios que comparen el seguimiento telemático de los efectos secundarios del tratamiento de la TB DR frente al seguimiento presencial. Solo podemos inferir que la tecnología digital facilita el contacto continuado con la persona y la adherencia al tratamiento. La TOV asincrónica o diferida permite la supervisión del tratamiento todos los días de la semana, pero puede disminuir el contacto con el personal sanitario y perder la cercanía que facilite la detección de los efectos adversos. Por otro lado, existen sensores implantables que podrían ser útiles para detectar efectos adversos, como la aparición de alargamiento del QTc, cambios en el pH gástrico, etc. La disponibilidad de los procedimientos condicionará la mejor estrategia para el seguimiento de las personas con TB-MDR.(244)

Alternativamente, otros estudios analizan el tratamiento supervisado basado en la comunidad frente a la supervisión hospitalaria en TB-MDR, los puntos a favor de la primera estrategia son la comodidad para la persona con TB, mayor adherencia al tratamiento y menor gasto sanitario. Un metaanálisis con un tamaño muestral de 3344 participantes observó que la tasa de fracaso terapéutico en las personas con tratamiento supervisado por la comunidad fue del 6,5% vs. el 18,8% en las personas hospitalizadas, el subanálisis de los datos observó que los siguientes factores estaban relacionados con mayor éxito de tratamiento: la edad (menor edad mayores tasas de éxito), personas con prueba VIH negativa, tratamientos prolongados (>18 meses) y con pautas de tratamiento adecuadas.(245)

En base a toda esta evidencia, el CDC recomendó el uso de la TOV durante el uso del tratamiento de la TB, y lo equipara al uso del tratamiento directamente observado. (246) Por otro lado, estudios de impacto económico indican que la TOV es menos costoso, y ahorra tiempo a los profesionales sanitarios y a las personas con TB.(247,248)

Justificación de la recomendación: El seguimiento de las personas con TB se puede realizar con diferentes formatos o tipologías. El seguimiento es importante porque permite comprobar la evolución clínica de las personas, realizar las pruebas complementarias para confirmar eficacia, monitorizar los efectos adversos y la adherencia, y motivar a las personas para que finalicen el tratamiento correctamente. Las alternativas existentes para el control de la adherencia y de los eventos adversos son: 1) la anamnesis durante la visita presencial de las tomas autoadministradas y los eventos adversos, 2) tratamiento directamente observado (en institucionales sanitarias o en la comunidad) y control eventos adversos, 3) tratamiento observado a través de video sincrónico o asincrónico con posibilidad de monitorizar eventos adversos. Los tratamientos directamente observados son caros e implican un gran despliegue logístico, y no están disponibles en todos los ámbitos sanitarios. En base a los estudios analizados, la TOV y el tratamiento directamente observado tienen resultado similares en cuanto a adherencia y resultados finales del tratamiento. La TOV podría ser una alternativa en nuestro entorno, además se ha observado que es menos costoso y ahorra tiempo a los profesionales sanitarios y a las personas con TB. El tratamiento autoadministrado y el seguimiento presencial en consultas, en nuestro medio también obtiene resultados similares de adherencia y curación, sin embargo, hay que realizar una evaluación cuidadosa de factores de mala adherencia, pues no todas las personas con TB son candidatas a los mismos formatos de seguimiento. Las personas con factores de riesgo de mala adherencia o con esquemas de tratamiento que incluyan fármacos inyectables deberían realizar un tratamiento directamente observado.

Las principales limitaciones de estos estudios radican en la heterogeneidad de las poblaciones y, en la ausencia de experiencia con personas con TB-MDR. Los estudios revisados cuantifican la adherencia (nº de dosis tomadas) pero, la gran mayoría no han logrado demostrar que mejore el resultado final ni los efectos adversos. Otro punto a tener en cuenta es la escasa potencia estadística de los estudios, y la falta de estudios recientes. Dada la naturaleza de la intervención todos los estudios tienen riesgo de sesgo de observación y medición al no poder ser ciegos. Sin embargo, el efecto del seguimiento telemático es no inferior, y en algunos casos superior, al tratamiento directamente observado. Por norma general, el seguimiento telemático es mejor aceptado por las personas con TB, y es menos costoso que un sistema directamente observado, por lo que podría ser una alternativa de alto valor y precio contenido en los programas de TB. Además, los avances tecnológicos han permitido que gran parte de la población con TB en nuestro entorno disponga de dispositivos tecnológicos que permiten el uso de este tipo de seguimiento telemático.

Pregunta PICO 14. ¿Se debería ofrecer tratamiento de la infección tuberculosa latente a los contactos de las personas con una TB-RR/MDR/preXDR/XDR? ¿Qué fármaco o combinaciones de fármacos disminuyen el desarrollo de TB activa de una forma segura en los contactos de alto riesgo de personas

con TB-RR/MDR/preXDR/XDR?

Recomendación: En las personas que han estado en contacto con una persona con TB-RR/MDR y tienen riesgo de progresión a TB activa recomendamos la administración de alguna estrategia eficaz y segura para disminuir el riesgo de progresión a TB-RR/MDR como la administración de una fluoroquinolona (levofloxacin o moxifloxacin) durante 6 meses si el caso índice tiene una TB sensible a fluoroquinolonas (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). Si el caso índice tiene una TB resistente a fluoroquinolonas, se podría valorar realizar tratamiento de forma preferente con delamanid, alternativamente se podría realizar tratamiento con linezolid, durante 6 meses (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia). Otra alternativa sería diseñar un tratamiento personalizado basado en el antibiograma del caso índice (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia).

En caso de no administrar tratamiento a personas con riesgo de progresión, recomendamos la realización de un control estrecho periódico al menos durante 2 años para poder detectar precozmente una TB incipiente (recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia).

Resumen de los hallazgos: No existen datos de calidad para apoyar una recomendación de alta calidad. Los datos que disponemos provienen de estudios retrospectivos o prospectivos con intervenciones sin grupo control.

En un estudio transversal en el que se evaluaron niños menores de 5 años contactos de personas con TB-MDR se observó un 44,7% de niños con infección tuberculosa latente (ITL). De ellos, 14,7% tenían TB prevalente.(249) Resultados similares se han publicado en estudios en otras partes del mundo.(250–261) Todos estos estudios muestran que en población pediátrica el riesgo de ITL, o de TB prevalente, después de un contacto familiar es muy elevado y justificaría el desarrollo de estrategias encaminadas a disminuir la progresión a TB después de un contacto de riesgo. Los niños menores de 5 años, con malnutrición, no vacunación con BCG y con infección por VIH tienen un riesgo aumentado de tener TB prevalente. Además, el riesgo de ITL o TB prevalente es similar al que encontraríamos en contactos de casos índices de TB-MS.(262–266)

Los estudios prospectivos que evaluaron la TB incidente y el efecto de recibir un tratamiento profiláctico, o tratamiento de infección tuberculosa latente muestran, generalmente, un beneficio del grupo de participantes que recibieron tratamiento preventivo. Las TB incidente en los diferentes estudios muestra un rango de 0-5% después de diferentes tiempos de seguimiento.(253,257,258,264,267–269) En los pocos estudios donde se administra tratamiento preventivo se observa una disminución de los casos incidentes cuando se compara con no dar tratamiento.(270–272). Los primeros estudios con esquemas basados en ofloxacin y piracinamida durante 6 meses tenían tasas de abandono muy elevadas.(273,274)

Lo mismo ocurría con la combinación de levofloxacino y piracinamida.(275,276) Con la utilización de otros tratamientos y la optimización de los seguimientos las tasas de adherencia al tratamiento han mejorado sustancialmente, en algunos estudios es superior incluso al 90%.(277,278) Los tratamientos utilizados en los estudios analizados han variado entre tratamientos personalizados en función del antibiograma del caso índice, o tratamientos programáticos a todos los contactos.(249,252,252,255,277,279–286) Cuando se utilizan tratamientos para los cuales el caso índice es resistente la eficacia se reduce drásticamente, con tasas de TB incidentes similares a no realizar tratamiento.(287,288) Ninguno de estos tratamientos, sin embargo, está exento de toxicidad, y en algunos estudios entre un 20-30% de los participantes tienen toxicidades que obligan a suspender o modificar el tratamiento.(285) El tipo de toxicidad y su frecuencia depende de la pauta de tratamiento seleccionada. Por otro lado, la aceptación de un tratamiento preventivo en los tutores de los niños menores de 15 años es elevada, entre un 79-89%.(289,290) Los hallazgos descritos se ven corroborados por una reciente revisión sistemática de la literatura y metaanálisis que informa de un riesgo relativo del 0,34 (95%IC 0,16-0,72) en aquellas personas que fueron contactos de personas con TB-MDR y recibieron tratamiento de la infección tuberculosa latente. Además, el riesgo fue inferior si el tratamiento se adaptó al perfil de resistencia del caso índice. La tasa de discontinuación se situó en 6,5%, y un 22,9% de las personas padecieron eventos adversos.(291) Los modelos teóricos de coste efectividad muestran que un tratamiento con fluoroquinolonas es coste efectivo, especialmente en menores de 5 años o personas con infección por VIH.(292,293) Recientemente la OMS ha publicado una comunicación rápida en la que recomienda tratamiento de la infección tuberculosa latente. Recomiendan un régimen de 6 meses con levofloxacino para el tratamiento de infección tuberculosa latente de los contactos de personas con TB-RR/MDR.(294)

Justificación: En base al alto porcentaje de contactos de riesgo que desarrollan la enfermedad a lo largo de los años subsiguientes al contacto, creemos que está justificada la administración de una estrategia que disminuya el riesgo de desarrollo de la enfermedad TB. Se había argumentado que las cepas de *M. tuberculosis* resistentes podrían ser menos virulentas o contagiosas que las cepas salvajes debido al peaje en “fitness” derivado de esta nueva ventaja evolutiva. Sin embargo, los estudios demuestran que los porcentajes de contactos infectados, de TB prevalente y de desarrollo de enfermedad tuberculosa tras el contacto se mantienen y es similar a lo acaecido con el TB sensible. La adquisición de infección y riesgo de desarrollo de enfermedad se sustentan en factores ya conocidos como la carga bacilar del caso índice, el tipo y duración del contacto, y factores del contacto tales como edad, competencia del sistema inmune y estado nutricional entre otros.

Es importante recalcar que la calidad de la evidencia es muy baja, y que no existen ensayos de calidad para sustentar la recomendación, además existen inconsistencias entre algunos estudios y falta de precisión. Sin embargo, la experiencia derivada de la TB sensible y el impacto del tratamiento de la infección tuberculosa latente hacen que la estrategia de estudiar a los contactos de riesgo y tratarlos sea

altamente recomendada, especialmente en niños y en personas inmunodeprimidas, donde la aceptabilidad y comprensión del tratamiento es elevada.

No existen actualmente ensayos clínicos aleatorizados que hayan comparado fármacos o combinaciones de fármacos para la prevención de progresión a TB en personas infectadas tras exposición a una MTB resistente a rifampicina e isoniacida. Al menos, tres ensayos clínicos (TB-CHAMP, VQUIN y PHOENIX) están en la recta final, y es probable que tengamos resultados en los próximos meses.

Existen estudios que han analizado de forma no aleatorizada el tratamiento con distintos fármacos o combinaciones de fármacos en pacientes con infección latente tuberculosa, presumiblemente por cepa MDR-TB que muestran resultados esperanzadores, aunque existe una elevada heterogeneidad y en alguna ocasión inconsistencia de los resultados. Los estudios han evaluado diversas pautas de tratamiento, que incluyen quinolonas (levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacino o ciprofloxacino) asociado o no a etambutol, etionamida o piracinamida; isoniacida (a distintas dosis) sola o en combinación con etambutol, etionamida, piracinamida o quinolona; delamanid; y linezolid en combinación con cicloserina. Nuestra recomendación se basa en la opinión del panel de expertos y en la extrapolación, por un lado, de los datos de poder esterilizante de los fármacos, y por otro, de la información sobre combinación y duración existente de las pautas tratamiento de la infección tuberculosa latente que se utilizan en personas expuestas a una MTB multisensible. Las pautas propuestas no se basan en una evidencia sólida, y, por lo tanto, es probable que puedan variar en los próximos meses. Los niños menores de 15 años, y especialmente los menores de 5 años, así como la población inmunodeprimida, tienen un riesgo aumentado de progresión a TB tras un contacto estrecho, por lo que la intervención estaría especialmente indicada en esta población. La elección del tratamiento estará determinada por el perfil de resistencia del caso índice, las interacciones farmacológicas, alergias y riesgo de eventos adversos graves. Si el caso índice es sensible a fluoroquinolonas, un tratamiento preventivo con fluoroquinolonas (levofloxacino o moxifloxacino) durante 6 meses, suplementado o no con etambutol, podría ser un tratamiento eficaz y seguro. En caso de resistencia a fluoroquinolonas, una opción podría ser delamanid suplementado o no con dosis reducidas de linezolid durante 6 meses, o linezolid durante 6 meses; esta sugerencia no dispone de evidencia que la apoye, pero el panel de expertos cree que el beneficio de evitar el desarrollo de TB supera los riesgos derivados de la administración del tratamiento, especialmente en personas con un alto riesgo de desarrollo de la enfermedad.

En caso de no administrar tratamiento a personas con riesgo de progresión, recomendamos la realización de un control estrecho periódico al menos durante 2 años para poder detectar precozmente una TB incipiente, y por lo tanto con mayores probabilidades de curación, menor riesgo de secuelas a largo plazo, y menor diseminación en comunidad.

CONCLUSIONES

La GPC sobre el manejo de la TB DR es el esfuerzo conjunto de profesionales con amplia experiencia en el manejo de la TB. Esta guía presenta las recomendaciones consensuadas por la SEPAR y la SEIMC, y está respaldada y patrocinada por el Plan Nacional de Prevención y Control de la TB en España del Ministerio de Sanidad. El contenido de la guía ha sido elaborado y corresponde a ambas sociedades científicas. Esta guía viene a complementar las guías de la SEPAR del 2017 y 2020. El propósito de estas recomendaciones es compartir el conocimiento con todos los profesionales y facilitar el correcto manejo de esta enfermedad. Debido a la constante evolución en el tratamiento de la TB DR las actuales guías se revisarán de forma periódica, especialmente cuando aparezcan novedades relevantes y con interés clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Tuberculosis Report 2023 [Internet]. [cited 2024 Jan 2]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>
2. Aznar ML, Espinosa-Pereiro J, Saborit N, Jové N, Sánchez Martínez F, Pérez-Recio S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis management in Spain. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2021 Jul;108:300–5.
3. Aznar ML, Rando Segura A, Moreno MM, Espasa M, Sulleiro E, Bocanegra C, et al. Treatment Outcomes and Adverse Events from a Standardized Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in a Rural Setting in Angola. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Sep;101(3):502–9.
4. Grupo de trabajo Plan Prevención y Control de la Tuberculosis. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España.
5. Caminero JA, García-García JM, Caylà JA, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Actualización de la normativa SEPAR «Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos». *Arch Bronconeumol*. 2020 Aug;56(8):514–21.
6. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016.
7. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089.
8. Urrútia G, Bonfill X. [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc)*. 2010 Oct 9;135(11):507–11.
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
10. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919.
11. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2019 Jul;111:105–14.
12. Zhang Y, Alonso-Coello P, Guyatt GH, Yepes-Núñez JJ, Akl EA, Hazlewood G, et al. GRADE Guidelines: 19. Assessing the certainty of evidence in the importance of outcomes or values and preferences- Risk of bias and indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2019 Jul;111:94–104.
13. Baquero-Artigao F, Del Rosal T, Falcón-Neyra L, Ferreras-Antolín L, Gómez-Pastrana D, Hernanz-Lobo A, et al. Actualización del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *An Pediatría*. 2023 Jun;98(6):460–9.

14. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system: policy statement [Internet]. World Health Organization; 2011 [cited 2023 Aug 23]. Report No.: WHO/HTM/TB/2011.4. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44586>
15. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. GBD Results. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>
16. Global tuberculosis report 2020 [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240013131>
17. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2023 Oct 30]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/260494>
18. Yuen CM, Jenkins HE, Rodriguez CA, Keshavjee S, Becerra MC. Global and Regional Burden of Isoniazid-Resistant Tuberculosis. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):e50-59.
19. Salari N, Kanjoori AH, Hosseini-Far A, Hasheminezhad R, Mansouri K, Mohammadi M. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2023 May 25;12(1):57.
20. Mallick JS, Nair P, Abbew ET, Van Deun A, Decroo T. Acquired bedaquiline resistance during the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *JAC-Antimicrob Resist*. 2022 Mar 18;4(2):dlac029.
21. Azimi T, Khoshnood S, Asadi A, Heidary M, Mahmoudi H, Kaviar VH, et al. Linezolid resistance in multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:955050.
22. Chesov E, Chesov D, Maurer FP, Andres S, Utpatel C, Barilar I, et al. Emergence of bedaquiline resistance in a high tuberculosis burden country. *Eur Respir J*. 2022 Mar;59(3):2100621.
23. Resultados_Vigilancia_Tuberculosis [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Resultados_Vigilancia_Tuberculosis.aspx
24. Iglesias MJ, Ibarz D, Cebollada A, Comín J, Jiménez MS, Vázquez MC, et al. The value of the continuous genotyping of multi-drug resistant tuberculosis over 20 years in Spain. *Sci Rep*. 2020 Nov 24;10(1):20433.
25. Canal Salut [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Epidemiologia. Available from: <http://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/t/tuberculosis/recursos-professionals/epidemiologia/>
26. Perez-Risco D. Estudio de las resistencias a los fármacos y los mecanismos moleculares más frecuentes en *Mycobacterium tuberculosis* complex en España. 2021.

27. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020 [Internet]. World Health Organization; 2013 [cited 2023 Aug 23]. iv, 40 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199>
28. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371(8):723–32.
29. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar JWC, Anderson LF, Baghaei P, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2018 Sep;392(10150):821–34.
30. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387(9):810–23.
31. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):893–902.
32. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387(25):2331–43.
33. Singh R, Manjunatha U, Boshoff HIM, Ha YH, Niyomrattanakit P, Ledwidge R, et al. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release. *Science*. 2008 Nov 28;322(5906):1392–5.
34. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012 Jun 7;366(23):2151–60.
35. Mok J, Lee M, Kim DK, Kim JS, Jhun BW, Jo KW, et al. 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea. *The Lancet*. 2022 Oct;400(10362):1522–30.
36. Putra O, Yulistiani Y, Soedarsono S, Subay S. Favorable outcome of individual regimens containing bedaquiline and delamanid in drug-resistant tuberculosis: A systematic review. *Int J Mycobacteriology*. 2023;12(1):1.
37. Dawson R, Diacon AH, Everitt D, van Niekerk C, Donald PR, Burger DA, et al. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Lancet Lond Engl*. 2015 May 2;385(9979):1738–47.
38. Huerga H, Khan U, Bastard M, Mitnick CD, Lachenal N, Khan PY, et al. Safety and Effectiveness Outcomes From a 14-Country Cohort of Patients With Multi-Drug Resistant Tuberculosis Treated Concomitantly With Bedaquiline, Delamanid, and Other Second-Line Drugs. *Clin Infect Dis*. 2022 Oct 12;75(8):1307–14.

39. Molina-Torres CA, Barba-Marines A, Valles-Guerra O, Ocampo-Candiani J, Cavazos-Rocha N, Pucci MJ, et al. Intracellular activity of tedizolid phosphate and ACH-702 versus *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014 Apr 4;13:13.
40. Vera-Cabrera L, Gonzalez E, Rendon A, Ocampo-Candiani J, Welsh O, Velazquez-Moreno VM, et al. In vitro activities of DA-7157 and DA-7218 against *Mycobacterium tuberculosis* and *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Sep;50(9):3170–2.
41. Wang C, Wang G, Huo F, Xue Y, Jia J, Dong L, et al. Novel oxazolidinones harbor potent in vitro activity against the clinical isolates of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in China. *Front Med*. 2022;9:1067516.
42. Deshpande D, Srivastava S, Pasipanodya JG, Gumbo T. Minocycline intra-bacterial pharmacokinetic hysteresis as a basis for pharmacologic memory and a backbone for once-a-week pan-tuberculosis therapy. *Front Pharmacol*. 2022;13:1024608.
43. Aono A, Murase Y, Chikamatsu K, Igarashi Y, Shimomura Y, Hosoya M, et al. In vitro activity of tedizolid and linezolid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: a comparative study using microdilution broth assay and genomics. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2022 Jul;103(3):115714.
44. Srivastava S, Deshpande D, Nuermberger E, Lee PS, Cirrincione K, Dheda K, et al. The Sterilizing Effect of Intermittent Tedizolid for Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Nov 28;67(suppl_3):S336–41.
45. Deshpande D, Srivastava S, Pasipanodya JG, Bush SJ, Nuermberger E, Swaminathan S, et al. Linezolid for Infants and Toddlers With Disseminated Tuberculosis: First Steps. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Nov 1;63(suppl 3):S80–7.
46. Tasneen R, Betoudji F, Tyagi S, Li SY, Williams K, Converse PJ, et al. Contribution of Oxazolidinones to the Efficacy of Novel Regimens Containing Bedaquiline and Pretomanid in a Mouse Model of Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Oct 26;60(1):270–7.
47. Karaushi H, Seki M, Miyawaki Y, Watanabe N, Kamoshita F, Mitsutake K. A *Mycobacterium tuberculosis*-Infected Patient Who Could Not Tolerate Oral Intake Successfully Treated Using an Intravenous Tedizolid-Containing Regimen. *Am J Case Rep*. 2022 Oct 10;23:e937485.
48. Yuste JR, Serrano-Alonso M, Carmona-Torre F, Del Pozo JL, Herrero JI. Efficacy and safety of long-term use of tedizolid after liver transplantation in an adolescent with pulmonary tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Sep 1;74(9):2817–9.
49. Al-Shaer MH, Alghamdi WA, Alsultan A, An G, Ahmed S, Alkabab Y, et al. Fluoroquinolones in Drug-Resistant Tuberculosis: Culture Conversion and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainment To Guide Dose Selection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Jul;63(7):e00279-19.
50. Koh WJ, Lee SH, Kang YA, Lee CH, Choi JC, Lee JH, et al. Comparison of Levofloxacin versus Moxifloxacin for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 1;188(7):858–64.

51. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):684–92.
52. Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, Bayissa A, Bhatnagar AK, Bronson G, et al. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2022 Nov 26;400(10366):1858–68.
53. Duan H, Chen X, Li Z, Pang Y, Jing W, Liu P, et al. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Feb;25(2):190–5.
54. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008 [Internet]. World Health Organization; 2008 [cited 2023 Aug 25]. Report No.: WHO/HTM/TB/2008.402. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43965>
55. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J*. 2017 Mar;49(3):1602308.
56. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1201–13.
57. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update [Internet]. [cited 2023 Aug 24]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>
58. van der Walt ML, Shean K, Becker P, Keddy KH, Lancaster J. Treatment Outcomes and Adverse Drug Effects of Ethambutol, Cycloserine, and Terizidone for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in South Africa. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Dec 16;65(1):e00744-20.
59. Gonzalo X, Satta G, Ortiz Canseco J, McHugh TD, Drobniewski F. Ertapenem and Faropenem against *Mycobacterium tuberculosis*: in vitro testing and comparison by macro and microdilution. *BMC Microbiol*. 2020 Aug 31;20(1):271.
60. van Rijn SP, Zuur MA, Anthony R, Wilffert B, van Altena R, Akkerman OW, et al. Evaluation of Carbapenems for Treatment of Multi- and Extensively Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Feb;63(2):e01489-18.
61. Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Esposito S, Dore S, et al. Carbapenems to Treat Multidrug and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar 12;17(3):373.
62. Diacon AH, Van Der Merwe L, Barnard M, Von Groote-Bidlingmaier F, Lange C, García-Basteiro AL, et al. β -Lactams against Tuberculosis — New Trick for an Old Dog? *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):393–4.

63. Srivastava S, Cirrincione KN, Deshpande D, Gumbo T. Tedizolid, Faropenem, and Moxifloxacin Combination With Potential Activity Against Nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Pharmacol*. 2020;11:616294.
64. Gonzalo X, Drobniewski F. Are the Newer Carbapenems of Any Value against Tuberculosis. *Antibiot Basel Switz*. 2022 Aug 7;11(8):1070.
65. Kaushik A, Makkar N, Pandey P, Parrish N, Singh U, Lamichhane G. Carbapenems and Rifampin Exhibit Synergy against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Oct;59(10):6561–7.
66. Solapure S, Dinesh N, Shandil R, Ramachandran V, Sharma S, Bhattacharjee D, et al. In vitro and in vivo efficacy of β -lactams against replicating and slowly growing/nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jun;57(6):2506–10.
67. Gurumurthy M, Verma R, Naftalin CM, Hee KH, Lu Q, Tan KH, et al. Activity of faropenem with and without rifampicin against *Mycobacterium tuberculosis*: evaluation in a whole-blood bactericidal activity trial. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jul 1;72(7):2012–9.
68. Shangguan Y, Guo W, Feng X, Shi Y, Li X, Pan Z, et al. Randomized control study of the use of faropenem for treating patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2023 Jul;132:99–107.
69. Srivastava S, Deshpande D, Pasipanodya J, Nuermberger E, Swaminathan S, Gumbo T. Optimal Clinical Doses of Faropenem, Linezolid, and Moxifloxacin in Children With Disseminated Tuberculosis: Goldilocks. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Nov 1;63(suppl 3):S102–9.
70. Gopal P, Nartey W, Ragunathan P, Sarathy J, Kaya F, Yee M, et al. Pyrazinoic Acid Inhibits *Mycobacterial* Coenzyme A Biosynthesis by Binding to Aspartate Decarboxylase PanD. *ACS Infect Dis*. 2017 Nov 10;3(11):807–19.
71. Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013 Jul;42(1):169–79.
72. Moodley R, Godec TR, STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2016 Mar;25(139):29–35.
73. Walsh KF, Vilbrun SC, Souroutzidis A, Delva S, Joissaint G, Mathurin L, et al. Improved Outcomes With High-dose Isoniazid in Multidrug-resistant Tuberculosis Treatment in Haiti. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2019 Aug 1;69(4):717–9.
74. Deshpande D, Srivastava S, Chapagain M, Magombedze G, Martin KR, Cirrincione KN, et al. Ceftazidime-avibactam has potent sterilizing activity against highly drug-resistant tuberculosis. *Sci Adv*. 2017 Aug;3(8):e1701102.
75. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK, et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):383–94.

76. Greco S, Girardi E, Navarra A, Saltini C. Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2006 Sep;61(9):783–90.
77. Ling DI, Flores LL, Riley LW, Pai M. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS One*. 2008 Feb 6;3(2):e1536.
78. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2007 Jan;11(3):1–196.
79. Haraka F, Kakolwa M, Schumacher SG, Nathavitharana RR, Denkinger CM, Gagneux S, et al. Impact of the diagnostic test Xpert MTB/RIF on patient outcomes for tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 6;5(5):CD012972.
80. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 21;2014(1):CD009593.
81. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2014 Aug;44(2):435–46.
82. Kenaope L, Ferreira H, Seedat F, Otworld K, Martinson NA, Variava E. Sputum culture and drug sensitivity testing outcome among X-pert Mycobacterium tuberculosis/rifampicin-positive, rifampicin-resistant sputum: A retrospective study - Not all rifampicin resistance is multi-drug resistant. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Jun;21:434–8.
83. Zhao J, Pu D, Zhang Y, Qu J, Lu B, Cao B. Comparison of Performances of GeneXpert MTB/RIF, Bactec MGIT 960, and Bactec Myco/F Systems in Detecting Mycobacterium tuberculosis in Biopsy Tissues: a Retrospective Study. *Microbiol Spectr*. 2023 Jun 15;11(3):e0141422.
84. Zifodya JS, Kreniske JS, Schiller I, Kohli M, Dendukuri N, Schumacher SG, et al. Xpert Ultra versus Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults with presumptive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 22;2:CD009593.
85. KhaiRullah Sedeeq Z, Samadzade R, Maçin S, Türk Dağı H, Findik D. Comparison of Culture, Direct Microscopy, and Polymerase Chain Reaction Results for Detection of Mycobacterium Tuberculosis Complex in Clinical Specimens. *Genel Tıp Derg*. 2022 Oct 29;32(5):520–4.
86. Kay AW, González Fernández L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 27;8(8):CD013359.
87. Wang G, Huang M, Jing H, Jia J, Dong L, Zhao L, et al. The Practical Value of Xpert MTB/RIF Ultra for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in a High Tuberculosis Burden Setting: a Prospective Multicenter Diagnostic Accuracy Study. *Microbiol Spectr*. 2022 Aug 31;10(4):e0094922.

88. Friedrich SO, Rachow A, Saathoff E, Singh K, Mangu CD, Dawson R, et al. Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. *Lancet Respir Med*. 2013 Aug;1(6):462–70.
89. Malherbe ST, Shenai S, Ronacher K, Loxton AG, Dolganov G, Kriel M, et al. Persisting positron emission tomography lesion activity and *Mycobacterium tuberculosis* mRNA after tuberculosis cure. *Nat Med*. 2016 Oct;22(10):1094–100.
90. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol*. 2004 May;42(5):2321–5.
91. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Oct 1;63(7):e147-195.
92. Salvador F, Los-Arcos I, Sánchez-Montalvá A, Tórtola T, Curran A, Villar A, et al. Epidemiology and diagnosis of tuberculous lymphadenitis in a tuberculosis low-burden country. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jan;94(4):e509.
93. Macías A, Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Villar A, Tórtola T, Saborit N, et al. Epidemiology and diagnosis of pleural tuberculosis in a low incidence country with high rate of immigrant population: A retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2019 Jan;78:34–8.
94. Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2006 Oct;6(10):664–74.
95. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2006 Sep;6(9):570–81.
96. Gordin F, Slutkin G. The validity of acid-fast smears in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1990 Oct;114(10):1025–7.
97. Yajko DM, Nassos PS, Sanders CA, Madej JJ, Hadley WK. High predictive value of the acid-fast smear for *Mycobacterium tuberculosis* despite the high prevalence of *Mycobacterium avium* complex in respiratory specimens. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1994 Aug;19(2):334–6.
98. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 Oct 27;2:16076.
99. Dong B, He Z, Li Y, Xu X, Wang C, Zeng J. Improved Conventional and New Approaches in the Diagnosis of Tuberculosis. *Front Microbiol*. 2022;13:924410.
100. Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, Desmond EP, Hall GS, Lin G, et al. Susceptibility Testing of *Mycobacteria*, *Nocardiae*, and Other Aerobic Actinomycetes [Internet]. 2nd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011 [cited 2023 Sep 8]. (CLSI Standards: Guidelines for Health Care Excellence). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544374/>

101. Clinical & Laboratory Standards Institute [Internet]. [cited 2023 Feb 1]. M24Ed3 | Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia spp., and Other Aerobic Actinomycetes, 3rd Edition. Available from: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m24/>
102. WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update [Internet]. [cited 2023 Sep 8]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240030589>
103. Domínguez J, Boeree MJ, Cambau E, Chesov D, Conradie F, Cox V, et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for Mycobacterium tuberculosis: a 2023 TBnet/RESIST-TB consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2023 Feb;S1473309922008751.
104. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis*. 2003 Oct;3(10):624–32.
105. Moore DF, Guzman JA, Mikhail LT. Reduction in turnaround time for laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis by routine use of a nucleic acid amplification test. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005 Jul;52(3):247–54.
106. Brankin A, Seifert M, Georghiou SB, Walker TM, Uplekar S, Suresh A, et al. In silico evaluation of WHO-endorsed molecular methods to detect drug resistant tuberculosis. *Sci Rep*. 2022 Oct 22;12(1):17741.
107. Brossier F, Guindo D, Pham A, Reibel F, Sougakoff W, Veziris N, et al. Performance of the New Version (v2.0) of the GenoType MTBDRsl Test for Detection of Resistance to Second-Line Drugs in Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Complex Strains. *J Clin Microbiol*. 2016 Jun;54(6):1573–80.
108. Tagliani E, Cabibbe AM, Miotto P, Borroni E, Toro JC, Mansjö M, et al. Diagnostic Performance of the New Version (v2.0) of GenoType MTBDRsl Assay for Detection of Resistance to Fluoroquinolones and Second-Line Injectable Drugs: a Multicenter Study. *J Clin Microbiol*. 2015 Sep;53(9):2961–9.
109. Penn-Nicholson A, Georghiou SB, Ciobanu N, Kazi M, Bhalla M, David A, et al. Detection of isoniazid, fluoroquinolone, ethionamide, amikacin, kanamycin, and capreomycin resistance by the Xpert MTB/XDR assay: a cross-sectional multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Feb;22(2):242–9.
110. Pillay S, Steingart KR, Davies GR, Chaplin M, De Vos M, Schumacher SG, et al. Xpert MTB/XDR for detection of pulmonary tuberculosis and resistance to isoniazid, fluoroquinolones, ethionamide, and amikacin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 18;5(5):CD014841.
111. Nathavitharana RR, Cudahy PGT, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denking CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2017 Jan;49(1):1601075.
112. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2008 Nov 1;32(5):1165–74.

113. Morgan M, Kalantri S, Flores L, Pai M. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2005 Jul 28;5:62.
114. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010 Sep 9;363(11):1005–15.
115. Nadarajan D, Hillemann D, Kamara R, Foray L, Conteh OS, Merker M, et al. Evaluation of the Roche cobas MTB and MTB-RIF/INH Assays in Samples from Germany and Sierra Leone. *J Clin Microbiol*. 2021 Apr 20;59(5):e02983-20.
116. Brossier F, Sougakoff W, French National Reference Center for Mycobacteria(b). Molecular detection methods of resistance to antituberculosis drugs in *Mycobacterium tuberculosis*. *Med Mal Infect*. 2017 Sep;47(5):340–8.
117. Nguyen TNA, Anton-Le Berre V, Bañuls AL, Nguyen TVA. Molecular Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis; A Literature Review. *Front Microbiol*. 2019;10:794.
118. Dippenaar A, Derendinger B, Dolby T, Beylis N, van Helden PD, Theron G, et al. Diagnostic accuracy of the FluoroType MTB and MTBDR VER 2.0 assays for the centralized high-throughput detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA and isoniazid and rifampicin resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Sep;27(9):1351.e1-1351.e4.
119. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Availability of an assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis*, including rifampin-resistant strains, and considerations for its use - United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013 Oct 18;62(41):821–7.
120. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar JW. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2018;77(6):469–78.
121. Song Y, Jin Q, Qiu J, Ye D. A systematic review and meta-analysis on the correlation between HIV infection and multidrug-resistance tuberculosis. *Heliyon*. 2023 Nov;9(11):e21956.
122. Suárez-García I, Rodríguez-Blanco A, Vidal-Pérez JL, García-Viejo MA, Jaras-Hernández MJ, López O, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2009 Apr;28(4):325–30.
123. Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin D, Menzies D. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2008 Jul 15;149(2):123–34.
124. Migliori GB, Sotgiu G, Rosales-Klintz S, Centis R, D'Ambrosio L, Abubakar I, et al. ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update. *Eur Respir J*. 2018 May;51(5):1702678.
125. Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union - updated 2023 [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 16]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/handbook-tuberculosis-laboratory-diagnostic-methods-european-union-updated-2023>

126. Optimized broth microdilution plate methodology for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex [Internet]. [cited 2024 Jan 16]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240047419>
127. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update [Internet]. [cited 2024 Jan 16]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240065116>
128. Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis [Internet]. [cited 2024 Jan 16]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-CDS-TB-2018.5>
129. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018;6(4):265–75.
130. Gegia M, Winters N, Benedetti A, Van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Feb;17(2):223–34.
131. NICE. CG33 Tuberculosis: full guideline [Internet]. [cited 2010 Jun 3]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG33/Guidance/pdf/English>
132. Stagg HR, Bothamley GH, Davidson JA, Kunst H, Lalor MK, Lipman MC, et al. Fluoroquinolones and isoniazid-resistant tuberculosis: implications for the 2018 WHO guidance. *Eur Respir J*. 2019 Oct;54(4):1900982.
133. Jhun BW, Koh WJ. Treatment of Isoniazid-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis*. 2020;83(1):20.
134. Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest*. 2001 Jun;119(6):1730–6.
135. Nolan CM, Goldberg SV. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2002 Nov;6(11):952–8.
136. Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Lim SY, et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2008 Dec;8(1):6.
137. Min J, Kim HW, Kang JY, Kim SK, Kim JW, Kim YH, et al. Comparison of different regimens with or without fluoroquinolone in isoniazid-resistant tuberculosis: A multicenter cohort study. Thanachartwet V, editor. *PLOS ONE*. 2022 Aug 18;17(8):e0273263.
138. Wilson M, O'Connor B, Matigian N, Eather G. Management of isoniazid-monoresistant tuberculosis (Hr-TB) in Queensland, Australia: a retrospective case series. *Respir Med*. 2020 Nov;173:106163.

139. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1705–18.
140. Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, Muzanye G, Padayatchi N, Bozeman L, et al. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Aug 1;180(3):273–80.
141. He Y, Li X. The treatment effect of Levofloxacin, Moxifloxacin, and Gatifloxacin contained in the conventional therapy regimen for pulmonary tuberculosis: Systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 23;101(38):e30412.
142. Kang YA, Shim TS, Koh WJ, Lee SH, Lee CH, Choi JC, et al. Choice between Levofloxacin and Moxifloxacin and Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Mar;13(3):364–70.
143. Pranger AD, Alffenaar JWC, Aarnoutse RE. Fluoroquinolones, the cornerstone of treatment of drug-resistant tuberculosis: a pharmacokinetic and pharmacodynamic approach. *Curr Pharm Des*. 2011;17(27):2900–30.
144. Prideaux B, Via LE, Zimmerman MD, Eum S, Sarathy J, O’Brien P, et al. The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. *Nat Med*. 2015 Oct;21(10):1223–7.
145. Drusano GL, Sgambati N, Eichas A, Brown DL, Kulawy R, Louie A. The combination of rifampin plus moxifloxacin is synergistic for suppression of resistance but antagonistic for cell kill of *Mycobacterium tuberculosis* as determined in a hollow-fiber infection model. *mBio*. 2010 Aug 10;1(3):e00139-10.
146. Nijland HMJ, Ruslami R, Suroto AJ, Burger DM, Alisjahbana B, van Crevel R, et al. Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Oct 15;45(8):1001–7.
147. Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Srinivasan R, Geetharani A, Sugirda P, Nandhakumar B, et al. Effect of rifampicin & isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. *Indian J Med Res*. 2012 Dec;136(6):979–84.
148. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*. 1997 Feb;32(2):101–19.
149. Salaam-Dreyer Z, Streicher EM, Sirgel FA, Menardo F, Borrell S, Reinhard M, et al. Rifampicin-Monoresistant Tuberculosis Is Not the Same as Multidrug-Resistant Tuberculosis: a Descriptive Study from Khayelitsha, South Africa. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Oct 18;65(11):e0036421.
150. Villegas L, Otero L, Sterling TR, Huaman MA, Van der Stuyft P, Gotuzzo E, et al. Prevalence, Risk Factors, and Treatment Outcomes of Isoniazid- and Rifampicin-Mono-Resistant Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PloS One*. 2016;11(4):e0152933.
151. Sharling L, Marks SM, Goodman M, Chorba T, Mase S. RIFAMPIN-RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE UNITED STATES, 1998–2014. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Apr 10;70(8):1596–605.

152. Malenfant JH, Brewer TF. Rifampicin Mono-Resistant Tuberculosis-A Review of an Uncommon But Growing Challenge for Global Tuberculosis Control. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Feb;8(2):ofab018.
153. Ndjeka N, Campbell JR, Meintjes G, Maartens G, Schaaf HS, Hughes J, et al. Treatment outcomes 24 months after initiating short, all-oral bedaquiline-containing or injectable-containing rifampicin-resistant tuberculosis treatment regimens in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022 Jul;22(7):1042–51.
154. Tack I, Dumicho A, Ohler L, Shigayeva A, Bulti AB, White K, et al. Safety and Effectiveness of an All-Oral, Bedaquiline-Based, Shorter Treatment Regimen for Rifampicin-Resistant Tuberculosis in High Human Immunodeficiency Virus (HIV) Burden Rural South Africa: A Retrospective Cohort Analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2021 Nov 2;73(9):e3563–71.
155. Mohr-Holland E, Daniels J, Reuter A, Rodriguez CA, Mitnick C, Kock Y, et al. Early mortality during rifampicin-resistant TB treatment. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2022 Feb 1;26(2):150–7.
156. Park S, Jo KW, Lee SD, Kim WS, Shim TS. Treatment outcomes of rifampin-sparing treatment in patients with pulmonary tuberculosis with rifampin-mono-resistance or rifampin adverse events: A retrospective cohort analysis. *Respir Med.* 2017 Oct;131:43–8.
157. Gibson J, Donnan E, Eather G. Management of rifampicin mono-resistant tuberculosis in Queensland, Australia: a retrospective case series. *Respirol Case Rep.* 2018 Nov;6(8):e00366.
158. Gordhan BG, Sewcharran A, Letsoalo M, Chinappa T, Yende-Zuma N, Padayatchi N, et al. Detection of differentially culturable tubercle bacteria in sputum from drug-resistant tuberculosis patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:949370.
159. Court R, Gausi K, Mkhize B, Wiesner L, Waitt C, McIlleron H, et al. Bedaquiline exposure in pregnancy and breastfeeding in women with rifampicin-resistant tuberculosis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Aug;88(8):3548–58.
160. Simbwa BN, Katamba A, Katana EB, Laker EAO, Nabatanzi S, Sendaula E, et al. The burden of drug resistant tuberculosis in a predominantly nomadic population in Uganda: a mixed methods study. *BMC Infect Dis.* 2021 Sep 14;21(1):950.
161. Matambo R, Takarinda KC, Thekkur P, Sandy C, Mharakurwa S, Makoni T, et al. Treatment outcomes of multi drug resistant and rifampicin resistant Tuberculosis in Zimbabwe: A cohort analysis of patients initiated on treatment during 2010 to 2015. *PloS One.* 2020;15(4):e0230848.
162. Dramowski A, Morsheimer MM, Jordaan AM, Victor TC, Donald PR, Schaaf HS. Rifampicin-monoresistant Mycobacterium tuberculosis disease among children in Cape Town, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2012 Jan;16(1):76–81.
163. Meyssonier V, Bui TV, Veziris N, Jarlier V, Robert J. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005-2010 retrospective cohort analysis. *BMC Infect Dis.* 2014 Jan 10;14:18.

164. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2023 Feb 3]. 99 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389>
165. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J*. 2013 Jul;42(1):156–68.
166. Du Y, Qiu C, Chen X, Wang J, Jing W, Pan H, et al. Treatment Outcome of a Shorter Regimen Containing Clofazimine for Multidrug-resistant Tuberculosis: A Randomized Control Trial in China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Aug 14;71(4):1047–54.
167. Hassane-Harouna S, Cherif GF, Ortuno-Gutierrez N, Cisse D, Camara LM, Diallo BD, et al. Better programmatic outcome with the shorter regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Guinea: A retrospective cohort study. *PloS One*. 2020;15(8):e0237355.
168. Zhdanova E, Goncharova O, Davtyan H, Alaverdyan S, Sargsyan A, Harries AD, et al. 9-12 months short treatment for patients with MDR-TB increases treatment success in Kyrgyzstan. *J Infect Dev Ctries*. 2021 Sep 29;15(9.1):66S-74S.
169. Kamara RF, Saunders MJ, Sahr F, Losa-Garcia JE, Foray L, Davies G, et al. Social and health factors associated with adverse treatment outcomes among people with multidrug-resistant tuberculosis in Sierra Leone: a national, retrospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2022 Apr;10(4):e543–54.
170. Abidi S, Achar J, Assao Neino MM, Bang D, Benedetti A, Brode S, et al. Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for rifampin- or multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2020 Mar;55(3):1901467.
171. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Goolam Mahomed A, et al. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NExT Study). *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 15;205(10):1214–27.
172. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):893–902.
173. Tweed CD, Dawson R, Burger DA, Conradie A, Crook AM, Mendel CM, et al. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):1048–58.
174. Fu L, Weng T, Sun F, Zhang P, Li H, Li Y, et al. Insignificant difference in culture conversion between bedaquiline-containing and bedaquiline-free all-oral short regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2021 Oct;111:138–47.
175. Yao G, Zhu M, Nie Q, Chen N, Tu S, Zhou Y, et al. Improved outcomes following addition of bedaquiline and clofazimine to a treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *J Int Med Res*. 2023 Jan;51(1):3000605221148416.

176. Rodriguez CA, Lodi S, Horsburgh CR, Mitnick CD, Bastard M, Huerga H, et al. Comparative effectiveness of adding delamanid to a multidrug-resistant tuberculosis regimen comprised of three drugs likely to be effective. *PLOS Glob Public Health*. 2023;3(4):e0000818.
177. Kempker RR, Mikiashvili L, Zhao Y, Benkeser D, Barbakadze K, Bablishvili N, et al. Clinical Outcomes Among Patients With Drug-resistant Tuberculosis Receiving Bedaquiline- or Delamanid-Containing Regimens. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Dec 3;71(9):2336–44.
178. Migliori GB, Pontali E, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S, et al. Combined Use of Delamanid and Bedaquiline to Treat Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 7;18(2):341.
179. Holmgaard FB, Guglielmetti L, Lillebaek T, Andersen ÅB, Wejse C, Dahl VN. Efficacy and Tolerability of Concomitant Use of Bedaquiline and Delamanid for Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2023 Apr 3;76(7):1328–37.
180. Khan U, Huerga H, Khan AJ, Mitnick CD, Hewison C, Varaine F, et al. The endTB observational study protocol: treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 20;19(1):733.
181. Franke MF, Khan P, Hewison C, Khan U, Huerga H, Seung KJ, et al. Culture Conversion in Patients Treated with Bedaquiline and/or Delamanid. A Prospective Multicountry Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1;203(1):111–9.
182. Hewison C, Khan U, Bastard M, Lachenal N, Coutisson S, Osso E, et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2022 Sep 29;75(6):1006–13.
183. Nasiri MJ, Zangiabadian M, Arabpour E, Amini S, Khalili F, Centis R, et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2022 Nov;124 Suppl 1(Suppl 1):S90–103.
184. Kim JH, Lee H, Oh IS, Jeong HE, Bea S, Jang SH, et al. Comparative safety of bedaquiline and delamanid in patients with multidrug resistant tuberculosis: A nationwide retrospective cohort study. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2023 Aug;56(4):842–52.
185. Wu Y, Zhang Y, Wang Y, Wei J, Wang W, Duan W, et al. Bedaquiline and Linezolid improve anti-TB treatment outcome in drug-resistant TB patients with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2022 Aug;182:106336.
186. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jul 7;163(1):32–9.
187. Li L, Li J, Chai C, Liu T, Li P, Qu M, et al. Association of CD4 T cell count and optimal timing of antiretroviral therapy initiation with immune reconstitution inflammatory syndrome and all-cause mortality for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2021;14(6):670–9.

188. Guías clínicas – GeSIDA [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 5]. Available from: <https://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/>
189. EACSociety [Internet]. [cited 2023 Dec 5]. EACS Guidelines. Available from: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
190. Lotia Farrukh I, Lachenal N, Adenov MM, Ahmed S, Algozhin Y, Coutisson S, et al. Pregnancy and Birth Outcomes in Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis Treated With Regimens That Include New and Repurposed Drugs. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2023 Aug 22;ciad445.
191. Acquah R, Mohr-Holland E, Daniels J, Furin J, Loveday M, Mudaly V, et al. Outcomes of Children Born to Pregnant Women With Drug-resistant Tuberculosis Treated With Novel Drugs in Khayelitsha, South Africa: A Report of Five Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 May 1;40(5):e191–2.
192. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, Master I, Hlangu S, Reddy T, et al. Maternal and Infant Outcomes Among Pregnant Women Treated for Multidrug/Rifampicin-Resistant Tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Apr 8;72(7):1158–68.
193. Maugans C, Loveday M, Hlangu S, Waitt C, Van Schalkwyk M, van de Water B, et al. Best practices for the care of pregnant people living with TB. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2023 May 1;27(5):357–66.
194. Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikos G, Gazis J, Aravantinos D, Sfrikakis P. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med*. 1989 Nov 30;87(5A):49S–51S.
195. Ozyüncü O, Beksac MS, Nemutlu E, Katlan D, Kir S. Maternal blood and amniotic fluid levels of moxifloxacin, levofloxacin and cefixime. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010 Jun;36(3):484–7.
196. Wogelius P, Nørgaard M, Gislum M, Pedersen L, Schønheyder HC, Sørensen HT. Further analysis of the risk of adverse birth outcome after maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Oct;26(4):323–6.
197. Bomford JAL, Ledger JC, O’Keeffe BJ, Reiter Ch. Ciprofloxacin Use during Pregnancy: Drugs. 1993;45(Supplement 3):461–2.
198. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994 Oct;84(4):535–8.
199. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Jun;42(6):1336–9.
200. Wilton LV, Pearce GL, Mann RD. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 1996 Apr;41(4):277–84.
201. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O’Brien L, Koren G. The safety of quinolones--a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Apr;143(2):75–8.

202. Abad CLR, Razonable RR. Multi-drug resistant and rifampin-resistant tuberculosis in transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2023 Aug;25(4):e14088.
203. Babar ZU, Nasim A, Kumar S, Nazmi J, Badlani S, Nadeem A, et al. A case series of multidrug-resistant tuberculosis in renal transplant recipients: Challenges in management from a TB endemic country. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2021 Aug;23(4):e13659.
204. Hernandez GN, Seffah K, Zaman MA, Awais N, Satnarine T, Haq A, et al. Unraveling the Secrets Behind the Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcome in Chronic Renal Failure Patients Requiring Hemodialysis: A Systematic Review. *Cureus.* 2023 Mar;15(3):e36833.
205. Park S, Lee KM, Kim I, Mok J. The use of bedaquiline to treat patients with multidrug-resistant tuberculosis and end-stage renal disease: A case report. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2018 Nov;76:88–90.
206. Lee SS, Lee CM, Kim TH, Kim JJ, Lee JM, Kim HJ, et al. Frequency and risk factors of drug-induced liver injury during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2016 Jun;20(6):800–5.
207. Tunesi S, Dû DL, Gualano G, Millet JP, Skrahin A, Bothamley G, et al. Co-administration of treatment for rifampicin-resistant TB and chronic HCV infection: A TBnet and ESGMYC study. *J Infect.* 2022 Jun;84(6):834–72.
208. Olaru ID, Beliz Meier M, Schumacher SG, Prodanovic N, Kitchen PJ, Mirzayev F, et al. Co-administration of treatment for drug-resistant TB and hepatitis C. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2023 Jan 1;27(1):66–8.
209. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, Solanki R, Sridhar R, Anande L, et al. Bedaquiline, Delamanid, Linezolid and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2022 Jun 29;76(3):e938-946.
210. Mudde SE, Upton AM, Lenaerts A, Bax HI, De Steenwinkel JEM. Delamanid or pretomanid? A Solomonian judgement! *J Antimicrob Chemother.* 2022 Mar 31;77(4):880–902.
211. Paikray E, Das P, Pattnaik M, Mishra V. Adverse Drug Reaction Monitoring in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Receiving Bedaquiline and Delamanid-Based Regimen. *Cureus.* 2022 Oct;14(10):e30764.
212. Rich ML, Khan U, Zeng C, LaHood A, Franke MF, Atwood S, et al. Outcomes of WHO-conforming, longer, all-oral multidrug-resistant TB regimens and analysis implications. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2023 Jun 1;27(6):451–7.
213. Trevisi L, Hernán MA, Mitnick CD, Khan U, Seung KJ, Rich ML, et al. Effectiveness of Bedaquiline Use beyond Six Months in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Jun 1;207(11):1525–32.
214. Gils T, Lynen L, de Jong BC, Van Deun A, Decroo T. Pretomanid for tuberculosis: a systematic review. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2022 Jan;28(1):31–42.

215. Singh B, Cocker D, Ryan H, Sloan DJ. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD012836.
216. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang CY, et al. Surgery as an Adjunctive Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2016 Apr 1;62(7):887–95.
217. the LSHTM MDR-TB surgery systematic review group, Harris RC, Khan MS, Martin LJ, Allen V, Moore DAJ, et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2016 Dec;16(1):262.
218. Roh HF, Kim J, Nam SH, Kim JM. Pulmonary resection for patients with multidrug-resistant tuberculosis based on survival outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Oct 1;52(4):673–8.
219. Krasnov DV, Skluev SV, Petrova YK, Skvortsov DA, Krasnov VA, Felker IG, et al. Modern Collapse Therapy for Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin*. 2019 Feb;29(1):47–58.
220. Vashakidze SA, Gogishvili SG, Nikolaishvili KG, Avaliani ZR, Chandrakumaran A, Gogishvili GS, et al. Adjunctive surgery versus medical treatment among patients with cavitary multidrug-resistant tuberculosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021 Dec 1;60(6):1279–85.
221. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J*. 2016 Oct;48(4):1160–70.
222. Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dû D, Lachâtre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C, et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2017 Mar;49(3):1601799.
223. Ngoc NB, Vu Dinh H, Thuy NT, Quang DV, Huyen CTT, Hoa NM, et al. Active surveillance for adverse events in patients on longer treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis in Viet Nam. *PloS One*. 2021;16(9):e0255357.
224. Von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V, Ticona E, Segura P, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Mar;7(3):249–59.
225. Zhang SJ, Yang Y, Sun WW, Zhang ZS, Xiao HP, Li YP, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment on patients with refractory RR/MDR/XDR-tuberculosis: a retrospective cohort study in East China. *BMC Infect Dis*. 2022 Aug 29;22(1):715.
226. Padmapriyadarsini C, Solanki R, Jeyakumar SM, Bhatnagar A, Muthuvijaylaxmi M, Jeyadeepa B, et al. Linezolid Pharmacokinetics and Its Association with Adverse Drug Reactions in Patients with Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Antibiotics*. 2023 Apr 6;12(4):714.
227. Shim TS, Pai H, Mok J, Lee SH, Kwon YS, Choi JC, et al. A prospective patient registry to monitor safety, effectiveness, and utilisation of bedaquiline in patients with multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *BMC Infect Dis*. 2023 Jan 9;23(1):15.

228. Pai H, Ndjeka N, Mbuagbaw L, Kaniga K, Birmingham E, Mao G, et al. Bedaquiline safety, efficacy, utilization and emergence of resistance following treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in South Africa: a retrospective cohort analysis. *BMC Infect Dis*. 2022 Nov 21;22(1):870.
229. Gao JT, Du J, Wu GH, Pei Y, Gao MQ, Martinez L, et al. Bedaquiline-containing regimens in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in China: focus on the safety. *Infect Dis Poverty*. 2021 Dec;10(1):32.
230. Graciaa DS, Kipiani M, Magee MJ, Mikiashvili L, Barbakadze K, Bablishvili N, et al. Linezolid Exposure Is Associated with Cytopenias in Patients Treated for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Sep 20;66(9):e00408-22.
231. Mase A, Lowenthal P, True L, Henry L, Barry P, Flood J. Low-Dose Linezolid for Treatment of Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Dec;9(12):ofac500.
232. Guan Y, Liu Y. Meta-analysis on Effectiveness and Safety of Moxifloxacin in Treatment of Multidrug Resistant Tuberculosis in Adults. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jun 19;99(25):e20648.
233. Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kuksa L, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J*. 2019 Dec;54(6).
234. Andries A, Isaakidis P, Das M, Khan S, Paryani R, Desai C, et al. High Rate of Hypothyroidism in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Co-Infected with HIV in Mumbai, India. *PLoS ONE*. 2013 Oct 23;8(10):e78313.
235. Ridho A, Alfian SD, van Boven JFM, Levita J, Yalcin EA, Le L, et al. Digital Health Technologies to Improve Medication Adherence and Treatment Outcomes in Patients With Tuberculosis: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Med Internet Res*. 2022 Feb 23;24(2):e33062.
236. Truong CB, Tanni KA, Qian J. Video-Observed Therapy Versus Directly Observed Therapy in Patients With Tuberculosis. *Am J Prev Med*. 2022 Mar;62(3):450–8.
237. Ravenscroft L, Kettle S, Persian R, Ruda S, Severin L, Doltu S, et al. Video-observed therapy and medication adherence for tuberculosis patients: randomised controlled trial in Moldova. *Eur Respir J*. 2020 Aug;56(2):2000493.
238. Browne SH, Umlauf A, Tucker AJ, Low J, Moser K, Gonzalez Garcia J, et al. Wirelessly observed therapy compared to directly observed therapy to confirm and support tuberculosis treatment adherence: A randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2019 Oct;16(10):e1002891.
239. Burzynski J, Mangan JM, Lam CK, Macaraig M, Salerno MM, deCastro BR, et al. In-Person vs Electronic Directly Observed Therapy for Tuberculosis Treatment Adherence: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4;5(1):e2144210.
240. Perry A, Chitnis A, Chin A, Hoffmann C, Chang L, Robinson M, et al. Real-world implementation of video-observed therapy in an urban TB program in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2021 Aug 1;25(8):655–61.

241. Guo P, Qiao W, Sun Y, Liu F, Wang C. Telemedicine Technologies and Tuberculosis Management: A Randomized Controlled Trial. *Telemed J E-Health Off J Am Telemed Assoc.* 2020 Sep;26(9):1150–6.
242. Story A, Aldridge RW, Smith CM, Garber E, Hall J, Ferenando G, et al. Smartphone-enabled video-observed versus directly observed treatment for tuberculosis: a multicentre, analyst-blinded, randomised, controlled superiority trial. *Lancet Lond Engl.* 2019 Mar 23;393(10177):1216–24.
243. Ratchakit-Nedsuwan R, Nedsuwan S, Sawadna V, Chaiyasirinroje B, Bupachat S, Ngamwithayapong-Yanai J, et al. Ensuring tuberculosis treatment adherence with a mobile-based CARE-call system in Thailand: a pilot study. *Infect Dis Lond Engl.* 2020 Feb;52(2):121–9.
244. Ngwatu BK, Nsengiyumva NP, Oxlade O, Mappin-Kasirer B, Nguyen NL, Jaramillo E, et al. The impact of digital health technologies on tuberculosis treatment: a systematic review. *Eur Respir J.* 2018 Jan;51(1):1701596.
245. Williams AO, Makinde OA, Ojo M. Community-based management versus traditional hospitalization in treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Glob Health Res Policy.* 2016;1:10.
246. Mangan JM, Woodruff RS, Winston CA, Nabity SA, Haddad MB, Dixon MG, et al. Recommendations for Use of Video Directly Observed Therapy During Tuberculosis Treatment — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023 Mar 24;72(12):313–6.
247. Beeler Asay GR, Lam CK, Stewart B, Mangan JM, Romo L, Marks SM, et al. Cost of Tuberculosis Therapy Directly Observed on Video for Health Departments and Patients in New York City; San Francisco, California; and Rhode Island (2017-2018). *Am J Public Health.* 2020 Nov;110(11):1696–703.
248. Garfein RS, Doshi RP. Synchronous and asynchronous video observed therapy (VOT) for tuberculosis treatment adherence monitoring and support. *J Clin Tuberc Mycobact Dis.* 2019 Dec;17:100098.
249. Seddon JA, Hesselning AC, Godfrey-Faussett P, Fielding K, Schaaf HS. Risk factors for infection and disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013 Aug 26;13:392.
250. Amanullah F, Ashfaq M, Khowaja S, Parekh A, Salahuddin N, Lotia-Farrukh I, et al. High tuberculosis prevalence in children exposed at home to drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2014 May;18(5):520–7.
251. Huerga H, Sanchez-Padilla E, Melikyan N, Atshemyan H, Hayrapetyan A, Ulumyan A, et al. High prevalence of infection and low incidence of disease in child contacts of patients with drug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2019 Jul;104(7):622–8.
252. Kim S, Wu X, Hughes MD, Upton C, Narunsky K, Mendoza-Ticona A, et al. High Prevalence of Tuberculosis Infection and Disease in Child Household Contacts of Adults With Rifampin-resistant Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2022 May 1;41(5):e194–202.

253. Krishnan S, Wu X, Kim S, McIntire K, Naini L, Hughes MD, et al. 1-Year Incidence of Tuberculosis Infection and Disease Among Household Contacts of Rifampin- and Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2023 Sep 18;77(6):892–900.
254. Kim S, Hesselning AC, Wu X, Hughes MD, Shah NS, Gaikwad S, et al. Factors associated with prevalent Mycobacterium tuberculosis infection and disease among adolescents and adults exposed to rifampin-resistant tuberculosis in the household. Subbian S, editor. *PLOS ONE*. 2023 Mar 17;18(3):e0283290.
255. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of Young Children in Contact With Adult Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: A 30-Month Follow-up. *Pediatrics*. 2002 May 1;109(5):765–71.
256. Singla N, Singla R, Jain G, Habib L, Behera D. Tuberculosis among household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients in Delhi, India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Oct 1;15(10):1326–30.
257. Becerra MC, Appleton SC, Franke MF, Chalco K, Arteaga F, Bayona J, et al. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2011 Jan;377(9760):147–52.
258. Leung ECC, Leung CC, Kam KM, Yew WW, Chang KC, Leung WM, et al. Transmission of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a metropolitan city. *Eur Respir J*. 2013 Apr;41(4):901–8.
259. Parr JB, Mitnick CD, Atwood SS, Chalco K, Bayona J, Becerra MC. Concordance of Resistance Profiles in Households of Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb 1;58(3):392–5.
260. Gupta A, Swindells S, Kim S, Hughes MD, Naini L, Wu X, et al. Feasibility of Identifying Household Contacts of Rifampin-and Multidrug-resistant Tuberculosis Cases at High Risk of Progression to Tuberculosis Disease. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 16;70(3):425–35.
261. Shadrach BJ, Kumar S, Deokar K, Singh GV, Hariharan, Goel R. A study of multidrug resistant tuberculosis among symptomatic household contacts of MDR-TB patients. *Indian J Tuberc*. 2021 Jan;68(1):25–31.
262. Teixeira L, Perkins MD, Johnson JL, Keller R, Palaci M, do Valle Dettoni V, et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2001 Apr;5(4):321–8.
263. Johnston J, Admon A, Ibrahim A, Elwood K, Tang P, Cook V, et al. Long term follow-up of drug resistant and drug susceptible tuberculosis contacts in a Low incidence setting. *BMC Infect Dis*. 2012 Dec;12(1):266.
264. Grandjean L, Gilman RH, Martin L, Soto E, Castro B, Lopez S, et al. Transmission of Multidrug-Resistant and Drug-Susceptible Tuberculosis within Households: A Prospective Cohort Study. Cobelens F, editor. *PLOS Med*. 2015 Jun 23;12(6):e1001843.

265. Fox GJ, Anh NT, Nhung NV, Loi NT, Hoa NB, Ngoc Anh LT, et al. Latent tuberculous infection in household contacts of multidrug-resistant and newly diagnosed tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 Mar 1;21(3):297–302.
266. Lu P, Ding X, Liu Q, Lu W, Martinez L, Sun J, et al. Mediating Effect of Repeated Tuberculosis Exposure on the Risk of Transmission to Household Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Feb 7;98(2):364–71.
267. Attamna A, Chemtob D, Attamna S, Fraser A, Rorman E, Paul M, et al. Risk of tuberculosis in close contacts of patients with multidrug resistant tuberculosis: a nationwide cohort. *Thorax*. 2009 Mar 1;64(3):271–271.
268. Vella V, Racalbutto V, Guerra R, Marra C, Moll A, Mhlanga Z, et al. Household contact investigation of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Sep 1;15(9):1170–5.
269. Kyaw NTT, Sithu A, Satyanarayana S, Kumar AMV, Thein S, Thi AM, et al. Outcomes of Community-Based Systematic Screening of Household Contacts of Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis in Myanmar. *Trop Med Infect Dis*. 2019 Dec 25;5(1):2.
270. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009–2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Aug 1;18(8):912–8.
271. Baker JJ, Nahar R, Petroelje BK, Goswami ND, Lardizabal AA. Fluoroquinolone-resistant latent tuberculosis infection: A literature review and case series of 5 patients treated with linezolid monotherapy. *J Clin Tuberc Mycobact Dis*. 2023 Aug;32:100376.
272. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselning AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Nov 1;18(11):1292–8.
273. Horn DL, Hewlett D, Alfalla C, Peterson S, Opal SM. Limited Tolerance of Ofloxacin and Pyrazinamide Prophylaxis against Tuberculosis. *N Engl J Med*. 1994 Apr 28;330(17):1241–1241.
274. Ridzon R, Meador J, Maxwell R, Higgins K, Weismuller P, Onorato IM. Asymptomatic Hepatitis in Persons Who Received Alternative Preventive Therapy with Pyrazinamide and Ofloxacin. *Clin Infect Dis*. 1997 Jun 1;24(6):1264–5.
275. Lou H, Shullo MA, McKaveney TP. Limited Tolerability of Levofloxacin and Pyrazinamide for Multidrug-Resistant Tuberculosis Prophylaxis in a Solid Organ Transplant Population. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2002 Jun;22(6):701–4.
276. Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, Whitehead L, Loeb M. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2002 Jul 23;167(2):131–6.
277. Gureva T, Turkova A, Yablokova E, Smirnova P, Sveshnikova O, Zolotaya O, et al. Fluoroquinolone preventive therapy for children exposed to MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022 Feb 1;26(2):171–3.

278. Purchase SE, Garcia-Prats AJ, De Koker P, Draper HR, Osman M, Seddon JA, et al. Acceptability of a Novel Levofloxacin Dispersible Tablet Formulation in Young Children Exposed to Multidrug-resistant Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jun;38(6):608–10.
279. Feja K, McNelley E, Tran CS, Burzynski J, Saiman L. Management of Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infections in New York City From 1995 to 2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Oct;27(10):907–12.
280. Tochon M, Bosdure E, Salles M, Beloncle C, Chadelat K, Dagorne M, et al. Management of young children in contact with an adult with drug-resistant tuberculosis, France, 2004–2008. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2011 Mar;15(3):326–30.
281. Denholm JT, Leslie DE, Jenkin GA, Darby J, Johnson PDR, Graham SM, et al. Long-term follow-up of contacts exposed to multidrug-resistant tuberculosis in Victoria, Australia, 1995–2010. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Oct 1;16(10):1320–5.
282. Williams B, Ramroop S, Shah P, Anderson L, Das S, Riddell A, et al. Management of Pediatric Contacts of Multidrug Resistant Tuberculosis in the United Kingdom. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Aug;32(8):926–7.
283. Adler-Shohet FC, Low J, Carson M, Girma H, Singh J. Management of Latent Tuberculosis Infection in Child Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jun;33(6):664–6.
284. Chang V, Ling RH, Velen K, Fox GJ. Latent tuberculosis infection among contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis in New South Wales, Australia. *ERJ Open Res*. 2021 Jul;7(3):00149–2021.
285. Malik AA, Becerra MC, Lash TL, Cranmer LM, Omer SB, Fuad J, et al. Risk Factors for Adverse Events in Household Contacts Prescribed Preventive Treatment for Drug-resistant Tuberculosis Exposure. *Clin Infect Dis*. 2021 May 18;72(10):1709–15.
286. Apolisi I, Cox H, Tyeku N, Daniels J, Mathee S, Cariem R, et al. Tuberculosis Diagnosis and Preventive Monotherapy Among Children and Adolescents Exposed to Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Household. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Mar 3;10(3):ofad087.
287. Sneag DB, Schaaf HS, Cotton MF, Zar HJ. Failure of Chemoprophylaxis With Standard Antituberculosis Agents in Child Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis Cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Dec;26(12):1142–6.
288. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 2020 15;395(10223):497–506.
289. Suryavanshi N, Murrill M, Gupta A, Hughes M, Hesseling A, Kim S, et al. Willingness to Take Multidrug-resistant Tuberculosis (MDR-TB) Preventive Therapy Among Adult and Adolescent Household Contacts of MDR-TB Index Cases: An International Multisite Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 16;70(3):436–45.
290. Rouzier V, Murrill M, Kim S, Naini L, Shenje J, Mitchell E, et al. Caregiver willingness to give TPT to children living with drug-resistant TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022 Oct 1;26(10):949–55.

291. Zhou G, Luo S, He J, Chen N, Zhang Y, Cai S, et al. Effectiveness and safety of tuberculosis preventive treatment for contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2023 Sep;S1198743X23004779.
292. Fox GJ, Oxlade O, Menzies D. Fluoroquinolone Therapy for the Prevention of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Contacts. A Cost-Effectiveness Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):229–37.
293. Dodd PJ, Mafirakureva N, Seddon JA, McQuaid CF. The global impact of household contact management for children on multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis cases, deaths, and health-system costs in 2019: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2022 Jul;10(7):e1034–44.
294. Tuberculosis preventive treatment: rapid communication [Internet]. [cited 2024 Mar 1]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240089723>
295. Fox W, Wiener A, Mitchison DA, Selkon JB, Sutherland I. The prevalence of drug-resistant tubercle bacilli in untreated patients with pulmonary tuberculosis; a national survey, 1955-56. *Tubercle*. 1957 Apr;38(2):71–84.
296. Toman K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy: questions and answers. Geneva : Albany, N.Y: World Health Organization ; obtainable from WHO Publications Centre USA; 1979. 239 p.
297. WHO, Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis, Geneva, 1996 [Internet]. Available from: https://www.google.com/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=0CDIQw7AJahcKEwjQzbBu-PKAAxUAAAAAHQAAAAAQAw&url=http%3A%2F%2Fapps.who.int%2Firis%2Fbitstream%2F10665%2F63465%2F1%2FWHO_TB_96.210_%2528Rev.1%2529.pdf&psig=AOvVaw2cxAMyx3yyxxz1HGstHW2Q&ust=1692885652693710&opi=89978449
298. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs--worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006 Mar 24;55(11):301–5.
299. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Releve Epidemiol Hebd*. 2006 Nov 10;81(45):430–2.
300. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240018662>
301. CDCTB. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2023 Aug 23]. Surveillance definitions for extensively drug resistant (XDR) and pre-XDR tuberculosis. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/publications/letters/2022/surv-def-xdr.html>

FIGURAS

Figura 1. Número absoluto con el intervalo de incertidumbre de personas diagnosticadas de Tuberculosis Resistente a Rifampicina a nivel mundial.

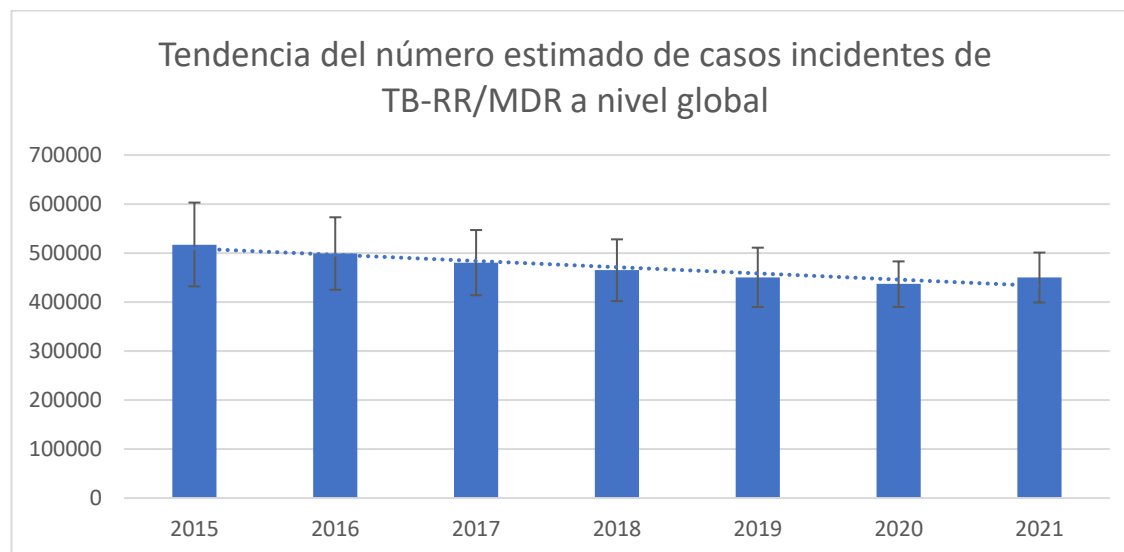


Tabla 1. Epidemiología de la TB resistente en España distribuido anualmente entre 2019-2022.
Indicadores de seguimiento del Plan para la prevención y control de la TB en España.

Año	Casos TB Notificados	Casos notificados TB-MDR	Porcentaje de casos TB-MDR	Tasa de notificación de casos MDR (por 100000 habitantes)
2019	4421	39	0,9	0,074
2020	3681	29	0,8	0,06
2021	3603	58	1,6	0,12
2022	3675	33	0,9	0,38

Tabla 2. Histórico de las categorías de resistencia en tuberculosis

Referencia	Año	MDR	pre-XDR	XDR
Fox (295)	1957	Resistencia al menos a 2 de 3: estreptomicina, isoniacida, PAS.		
Toman K(296)	1979	Resistencia al menos a estreptomicina e isoniacida.		
OMS (297)	1996	Resistencia al menos a isoniacida y rifampicina.		
OMS, CDC (298)	2006, marzo	Resistencia al menos a isoniacida y rifampicina.		Resistencia a isoniacida, rifampicina y a 3 clases de los 6 fármacos de segunda línea (aminoglucósidos, polipéptidos (capreomicina), fluoroquinolonas, tiamidas, cicloserina y PAS)
OMS (299)	2006, octubre	Resistencia al menos a isoniacida y rifampicina.		Resistencia a isoniacida y rifampicina, con resistencia añadida a fluoroquinolonas y al menos a un inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina).
OMS (300)	2021	Resistencia a isoniacida y rifampicina.	Cumple la definición de RR/MDR más resistencia a alguna fluoroquinolona.	Cumple la definición de RR/MDR más resistente a fluoroquinolonas y resistencia al menos a otro fármaco del grupo A de la OMS (bedaquilina o linezolid).
CDC (301)	2022	Resistencia a isoniacida y rifampicina.	Resistencia a isoniacida, rifampicina y una fluoroquinolona.	Resistencia a isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea; o resistente a isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona, y bedaquilina o linezolid
PAS, ácido paraminosalicílico.				

Tabla 3. Clasificación de los fármacos para la elaboración de un tratamiento para personas con TB-DR según la OMS.

GRUPO	FÁRMACO
A	Levofloxacino o moxifloxacino
	Bedaquilina
	Linezolid
B	Clofacimina
	Cicloserina o terizidona
C	Etambutol
	Delamanid
	Piracinamida
	Imipenem-cilastatina o meropenem
	Amikacina o estreptomicina
	Etionamida o protionamida
	Ácido para-aminosalicílico (PAS)

Tabla 4. Clasificación de los fármacos para la elaboración de un tratamiento para personas con TB-DR elaborada por el panel de expertos.

GRUPO		<u>FÁRMACOS</u>
1	Fármacos orales que han demostrado su eficacia en combinación y que presentan una baja proporción de eventos adversos que obliguen a la modificación del tratamiento. Utilizar preferiblemente en el orden propuesto.	Levofloxacino / Moxifloxacino Bedaquilina Delamanid/ Pretomanid Linezolid / Tedizolid\$ Clofacimina
2	Fármacos que han demostrado su eficacia en combinación y que, o bien tienen que administrarse por vía parenteral, o presentan una proporción intermedia/alta de eventos adversos que obligan a la modificación del tratamiento. Utilizar preferiblemente en el orden propuesto.	Imipenem / Meropenem (+ácido clavulánico) Amikacina Cicloserina / Terizidona
3	Fármacos orales con eficacia limitada y con una baja / moderada proporción de eventos adversos que obliguen a la modificación del tratamiento.	Piracinamida Isoniacida a altas dosis Etambutol
4	Fármacos orales que podrían ser eficaces, pero con evidencia insuficiente y con una baja proporción de eventos adversos que obliguen a la modificación del tratamiento.	Faropenem
5	Fármacos endovenosos que podrían ser eficaces, pero con evidencia insuficiente, y con información insuficiente de eventos adversos en tratamientos prolongados.	Ceftazidima avibactam

\$En aquellas personas que no toleren el linezolid, o que no se les pueda administrar por interacciones el tedizolid podría ser una alternativa.

Tabla 5. Dosis recomendadas de los fármacos utilizados en el tratamiento de la TB-DR.

Fármaco	Vía	Dosis diaria
Levofloxacino	Oral, IV	15-20 mg/kg/día, una vez al día (750-1500 mg/día)
Moxifloxacino	Oral, IV	7.5-10 mg/kg/día, una vez al día Dosis habitual: 400 mg Dosis máx: 600-800 mg/día, especialmente si combinado con un inductor enzimático (p.ej. rifampicina)
Bedaquilina	Oral	400 mg/día 14 días, después 200 mg 3 veces semana Alternativa, 200 mg/día 8 semanas, seguido de 100 mg/día 18 semanas
Pretomanid	Oral	200 mg/día
Delamanid	Oral	>30-50 kg: 50 mg/12h >50 kg: 100 mg/12h
Linezolid	Oral, IV	600 (300-1200) mg/día*
Tedizolid	Oral, IV	200 mg/día
Clofacimina	Oral	100-200 mg/día
Imipenem-cilastatina	IV	1g 3-4 veces/día o 1-1,5 g/12 h
Meropenem	IV	1g 3-4 veces/día o 1,5-2 g/12 h
Clavulánico (+ carbapenem)	Oral, IV	125-250 mg 2-3 veces/día (administrar 30 min antes que fármacos carbapenémicos)
Amikacina	IM, IV	15-20 mg/kg Máx: 1000 mg
Cicloserina / Terizidona	Oral	15 mg/kg/día, una vez al día (250-1000 mg/día)
Piracinamida	Oral	20 – 30 mg/kg Si < 50 kg: máx. 1,5 g; 50 – 75 kg: máx. 2 g; > 75 kg: máx. 2,5 g
Isoniacida (dosis altas)	Oral, IV, IM	15-20 mg/kg/día
Etambutol	Oral, IV	15-25 mg/kg/día Máx. 2 g/día

Faropenem	Oral, IV	200-300 mg/8 h
Ceftazidima-avibactam	IV	2/0.5 g/8 h

g: gramos; h: horas; IM: intramuscular; IV: intravenoso; Kg: Kilogramos; mg: miligramos; TB-DR: Tuberculosis resistente a fármacos.

*Recomendamos la utilización de una dosis de linezolid de 600 mg al día (mejor relación eficacia-seguridad). Dosis superiores tienen un mayor poder bactericida, pero presentan una elevada tasa de eventos adversos que obligan a la suspensión del tratamiento. Dosis de 300 mg al día se ha mostrado eficaz con un buen perfil de seguridad, pero la evidencia disponible es inferior.

Tabla 6. Genes con mutaciones asociadas a la resistencia. Fuente “Catálogo de mutaciones MTBC WHO 2023” (solo se muestran mutaciones del grupo 1 y grupo 2)

FÁRMACO	GEN	
	Grupo 1	Grupo 2
Isoniacida	<i>inhA</i> (Resistencia de bajo nivel), <i>katG</i> (Resistencia de alto nivel), <i>fabG1</i> , <i>furA</i> , <i>ahpC</i>	<i>dnaA</i> , <i>Rv0010c</i> , <i>mshA</i> , <i>hadA</i> , <i>ndh</i> , <i>glpK</i>
Rifampicina	<i>rpoB</i> *	<i>nusG</i> , <i>rpoC</i> , <i>lpqB</i> , <i>mtrB</i> , <i>mtrA</i> <i>rpoA</i> , <i>glpK</i>
Etambutol	<i>embB</i> , <i>embA</i> , <i>aftA</i> , <i>embC</i> , <i>ubiA</i>	<i>embR</i> , <i>Rv2477c</i> , <i>Rv2752c</i> , <i>glpK</i> , <i>aftB</i>
Piracinamida	<i>pncA</i> , <i>clpC1</i> , <i>panD</i>	<i>Rv1258c</i> , <i>rpsA</i> , <i>sigE</i> , <i>PPE35</i> , <i>Rv3236c</i>
Fluoroquinolonas**	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i>	<i>Rv1129c</i> , <i>Rv2477c</i> , <i>Rv2752c</i> , <i>glpK</i>
Bedaquilina***	<i>mmpL5</i> , <i>mmpS5</i> , <i>Rv0678</i> , <i>pepQ</i> , <i>atpE</i>	<i>lpqB</i> , <i>mtrB</i> , <i>mtrA</i>
Linezolid	<i>rplC</i> , <i>rrl</i>	<i>tsnR</i>
Clofacimina	<i>mmpL5</i> , <i>mmpS5</i> , <i>pepQ</i>	<i>fgd1</i> , <i>fbiC</i> , <i>Rv2983</i> , <i>fbiA</i> , <i>fbiB</i>
Delamanid	<i>ddn</i> , <i>fgd1</i> , <i>fbiC</i> , <i>fbiA</i> , <i>fbiB</i>	<i>ndh</i>
Amikacina	<i>rrs</i> , <i>eis</i> , <i>whiB7</i>	<i>ccsA</i> , <i>bacA</i> , <i>Rv2477c</i> , <i>whiB6</i>
Estreptomicina	<i>rpsL</i> , <i>rrs</i> , <i>whiB7</i> , <i>gid</i>	<i>bacA</i> , <i>Rv2477c</i> , <i>glpK</i>
Etionamida****	<i>inhA</i> ****, <i>fabG1</i> ****, <i>ethA</i> , <i>mshA</i> ,	<i>Rv0565c</i> , <i>ndh</i> , <i>Rv3083</i> , <i>ethR</i>
Kanamicina	<i>rrs</i> , <i>eis</i> , <i>whiB7</i>	<i>ccsA</i> , <i>bacA</i> , <i>Rv2477c</i> , <i>whiB6</i>
Capreomicina	<i>rrs</i> , <i>tlyA</i>	<i>ccsA</i> , <i>rrl</i> , <i>bacA</i> , <i>Rv2680</i> , <i>Rv2681</i> , <i>whiB6</i>

Los genes en **negrita** disponen de mayor evidencia y su correlación con la resistencia fenotípica es normalmente superior al 80%.

Las mutaciones se estratifican en 5 grupos de acuerdo con la cantidad y calidad de la evidencia disponible para apoyar una asociación estadísticamente significativa. Grupo 1: asociado a resistencia. Grupo 2: asociado a resistencia-interina. Grupo 3: significado incierto. Grupo 4: no asociado con resistencia-interina. Grupo 5: no asociado a resistencia. En esta tabla se muestran las variantes del Grupo 1 y Grupo 2 se deben interpretar como marcadores clínicamente relevantes de resistencia fenotípica.

*La resistencia a rifampicina está mediada por el gen *rpoB* en >95% de los casos, y su presencia está asociada a resistencia a isoniacida. Por lo que se considera un marcador indirecto de TB-MDR.

** Mutaciones de *gyrA* y *gyrB* confieren resistencia cruzada a levofloxacino y moxifloxacino. Mutaciones de *gyrA* en posición Gly88Cys, Asp94Asn, Asp94Gly, Asp94His and Asp94Tyr confieren resistencia de alto nivel a moxifloxacino. Resto de mutaciones en *gyrA* y *gyrB* confieren resistencia de bajo nivel a moxifloxacino.

*** Mutaciones de *Rv0678* y *pepQ* confieren resistencia cruzada a bedaquilina y clofacimina.

**** Mutaciones en *inhA*, *fabG1* confieren resistencia cruzada a etionamida e isoniacida.

Tabla 7. Eventos adversos más frecuentes de los fármacos utilizados en el tratamiento de la TB-MDR.

Fármaco	eventos adversos	Manejo de los eventos adversos
Bedaquilina	Prolongación de QTC corregido por la fórmula de Fridericia 2,5-24%, Hepatotoxicidad 16%, y diarrea y náuseas (9% cada uno)	Realización de monitorización con ECG basal, 2 semanas y ECG mensual. Control regular de la bioquímica básica que incluya función renal y hepática.
Linezolid	La toxicidad es dosis dependiente. Con la dosis de 1200 mg/día estos efectos adversos son mayores alcanzando el 80% de polineuropatía y el 49% de anemia. La dosis de 600 mg/día se asocia con anemia en el 30-40% de los casos, con plaquetopenia en un 14%-30% y con neutropenia en 1-10% de los participantes. La neuropatía periférica con esta dosis alcanza en algunos estudios hasta el 30% y la neuropatía óptica un 2,5%	Hematología (mielosupresión): hemogramas completos cada 2 a 4 semanas. Evaluar de forma sistemática síntomas y signos clínicos compatibles con neuropatía periférica. No existe una recomendación clara para el uso rutinario de EMG.
Levofloxacin y Moxifloxacin	Artralgia 11%, tendinopatía 1% (aumenta en ancianos con insuficiencia renal o si uso concomitante con esteroides) prolongación de QT 1%	Realización de monitorización con ECG basal, 2 semanas y ECG mensual. Los signos de tendinitis deben revisarse en cada visita. Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de rotura del tendón. Precaución en pacientes con aneurismas aórticos, actualmente no se recomienda la monitorización
Clofacimina	Cambios de coloración de la piel 14%, intolerancia gastrointestinal (1-47%)	Monitorización del intervalo QT prolongado si se utiliza con otros fármacos con potencial cardiotoxicidad. La pigmentación de la piel es frecuente, pero no implica la interrupción del tratamiento y es reversible
Cicloserina Terizidona	Trastornos psiquiátricos 1%, reacciones cutáneas	Se recomienda monitorización de síntomas relacionados con trastornos psiquiátricos y toxicidad en el SNC, incluyendo convulsiones, depresión, psicosis e ideación suicida
Delamanid	Efectos adversos gastrointestinales 27%, hipomagnesemia 6% y prolongación de QT 5%	Realización de monitorización con ECG basal, 2 semanas y ECG mensual. Control mensual ionograma.
Aminoglucósidos inyectables	Nefrotoxicidad 7,4%; alteraciones de oído 3-15%, alteración hidroelectrolítica 19%	Comprobación mensual de la función renal y audiometría, aunque esto debe adaptar al riesgo basal.

Etionamida Protionamida	Intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad, hipotiroidismo, toxicidad neurológica	Se debe monitorizar con ionograma, función renal y hormonas tiroideas.
----------------------------	---	--

Tabla 8. Propuesta de monitorización para personas con tuberculosis RR/MDR en tratamiento.

Procedimientos‡	Estudio basal	Meses de tratamiento					
		1	2	3	4	5	6*
Evaluación clínica completa	X	X	X	X	X	X	X
Control de peso	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación de agudeza visual y visión de colores**	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación posibles síntomas/signos de neuropatía periférica\$	X	X	X	X	X	X	X
Hemograma	X	X	X	X			X
Glicemia en ayunas	X	X	X	X	X	X	X
Creatinina e ionograma	X	X	X	X	X	X	X
Pruebas Función Hepática	X	X	X	X	X	X	X
Hormonas tiroideas\$\$	X		X		X		X
Prueba VIH y hepatitis virales	X						
Prueba de embarazo (mujeres en edad fértil).	X						
Radiografía de tórax	X			X			X
Prueba de amplificación de ácidos nucleicos (identificación MTBC y estudio resistencias genotípicas)	X						
Baciloscopia de esputo†	X	X	X	X	X	X	X
Cultivo de esputo	X	X	X	X	X	X	X
Pruebas de Sensibilidad a Fármacos††	X						
Electrocardiograma¥	X	X	X	X	X	X	X

MTBC; *Mycobacterium tuberculosis* complex; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

‡ En las personas con TB extrapulmonar el seguimiento microbiológico se determinará según criterio clínico. La periodicidad de todos los procedimientos se podrá personalizar según criterio médico.

* Para duraciones superiores a 6 meses recomendamos realizar evaluaciones mensuales a partir del sexto mes de tratamiento.

** Especial atención en personas en tratamiento con etambutol o linezolid.

\$Especial atención en personas en tratamiento con linezolid.

\$\$ Solo si tratamiento con etionamida o protionamida.

† Recomendamos baciloscopia cada 1-2 semanas hasta la negativización para poder guiar las indicaciones de aislamiento.

Posteriormente recomendamos control mensual.

†† En caso de persistencia de baciloscopia positiva a los dos meses de inicio del tratamiento valorar repetir la prueba de sensibilidad a fármacos. En caso de positividad mantenida del cultivo, después de su negativización, valorar repetir la prueba de sensibilidad a fármacos.

¥Se realizará un ECG a los 15 días de empezar el tratamiento en personas con fármacos que alargan el QT (bedaquilina, fluoroquinolonas, delamanid /pretomanid, clofacimina), posteriormente recomendamos ECG al mes del inicio del tratamiento, posteriormente mensuales.