

**DESENLACES DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS
CON TUBERCULOSIS MULTIRESISTENTE Y CON
RESISTENCIA EXTENDIDA. REVISION SISTEMATICA.**

Natalia Santisteban Pérez

Universidad Colegio mayor de nuestra señora del Rosario

Yuli Agudelo Berruecos

Hospital Universitario San Vicente Fundación

Alvaro Vallejos

Universidad Colegio mayor de nuestra señora del Rosario

Universidad del Rosario

Facultad de Medicina

Toxicología clínica

Crédito institucional: Hospital Universitario San Vicente Fundación

Abril 2013

Bogotá-Medellín Colombia

IDENTIFICACION DE AUTORES

Instituciones vinculadas

Universidad Colegio Mayor de nuestra señora del Rosario

Hospital Universitario San Vicente Fundación

Investigación de posgrado toxicología clínica

Autores

Investigador principal: Natalia Santisteban Pérez

natalia.santistebanperez@gmail.com

Tutor temático: Alvaro Vallejos

Vallejos.alvaro@ur.edu.co

Tutor epidemiológico: Yuli Agudelo Berruecos

Asesor estadístico: Yuli Agudelo Berruecos

yabx@elhospital.org.co

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS:

A mis tutores, Dra Yuli Agudelo por su paciencia y múltiples enseñanzas, al Dr Vallejos por su persistencia y amabilidad.

GUIA DEL CONTENIDO:

Resumen

1. Introducción
2. Problema
3. Justificación del proyecto
4. Marco teórico
5. Objetivos
 - 5.1 Objetivo general
 - 5.2 Objetivos específicos
6. Metodología
 - 6.1 Tipo y diseño general del estudio
 - 6.2 Protocolo y registro
 - 6.3 Criterios de selección
 - 6.4 Proceso de recolección
 - 6.5 Variables adicionales
 - 6.6 Análisis estadístico
 - 6.7 Consideraciones éticas
7. Organigrama
8. Cronograma
9. Presupuesto
10. Resultados
11. Discusión
12. Conclusiones
13. Referencias bibliográficas

GUIAS DE TABLAS Y ANEXOS:

Figura 1: Flujograma para la inclusión de estudios en la revisión

Tabla 1: Variables adicionales

Tabla 2: Características epidemiológicas de los pacientes

Tabla 3: Características demográficas de los estudios

Tabla 4: Variables clínicas de los estudios

Tabla 5: Desenlaces del tratamiento

Introducción: La tuberculosis es considerada una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial y un problema de salud pública por la disminución en la tasa de cura desde la aparición de TB con resistencia múltiple y extendida, por lo cual se requiere diseñar estrategias de manejo emergentes que permitan frenar el aumento en la incidencia de la TB a nivel mundial. **Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura a través de PubMed y HINARI, dirigida a estudios que evaluaran los desenlaces de manejo de la TB MDR según los objetivos planteados por la última guía de la OMS¹. **Resultados:** Se recolectaron 9 artículos de seguimiento a una cohorte en diferentes lugares del mundo según los criterios de inclusión, de la muestra recolectada en los 9 artículos, 4720 personas recibieron tratamiento desde el inicio, 4163 (88%) fueron TB MDR y 557 (12%) TB XDR. De esta muestra se excluyeron los transferidos a otras instituciones al hacer el análisis, quedando un total de 4455 casos. Se encontró de las muestras con el manejo individualizado, sin embargo la mortalidad continua siendo representativa y mayor en relación con algunas variables. **Conclusiones:** Los estudios evaluaron las múltiples estrategias de manejo en diferentes países sin obtener resultados contundentes sobre una estrategia de manejo estandarizada. La realización de un meta análisis no es posible por la pobre caracterización de los esquemas de tratamiento usados en los diferentes estudios y definiciones mal delineadas.

Palabras claves: Tuberculosis drogo resistente, tuberculosis multi resistente, tuberculosis de resistencia extendida, terapéutica, resultados del tratamiento, fallo terapéutico.

Introduction: Tuberculosis (TB) is considered a highly prevalent disease worldwide and a public health problem by the decrease in the cure rate since the appearance of multi-resistant TB and widespread, so it is necessary to design emerging management strategies to slow down the increasing incidence of TB worldwide. **Methods:** We performed a systematic literature research through PubMed and HINARI directing the search to studies evaluating outcomes of MDR TB management according to the goals set by last WHO guide. **Results:** We collected 9 articles tracking a cohort in different parts worldwide according to the inclusion criteria, in the sample collected from these 9 articles, 4720 people were treated from the beginning, 4163 (88%) of the cases were identified as MDR TB and 557 (12%) cases accounted for XDR TB. From this sample were excluded patients transferred to other institutions, leaving a total of 4455. We found that the overall cure rate exceeds 50% of the sample with individualized management however; mortality remains representative and higher compared with other variables. **Conclusions:** The studies evaluated multiple management strategies in different countries without conclusive results about a standardized management strategy. Elaborate a meta-analysis is not possible due to the poor characterization of the treatment schedules used in each study and poorly delineated definitions.

Key Words: *Drug resistant tuberculosis (TB), MDR (Multidrug resistant) TB, XDR (Extensive drug resistant) TB, Therapeutics, outcomes treatment, failure therapeutic.*

1. Introducción

La tuberculosis (TB) es considerada una de las enfermedades más antiguas de la historia y desde sus comienzos se ha caracterizado por no tener un manejo estandarizado que combata el cuadro infeccioso en su totalidad, como agravante, el número de casos nuevos por año ha venido aumentando a nivel mundial. En el 2011 se registraron en el mundo 8.7 millones de casos incidentales y 1.4 millones de muertes por tuberculosis, lamentablemente pese a ser un número considerablemente alto sigue existiendo un marcado sub registro.³¹

Parte de la explicación de porqué la tuberculosis ha aumentado en el tiempo es el surgimiento de 2 formas de TB, en las cuales se sabe que existe resistencia a diferentes medicamentos, conocidas en su conjunto como tuberculosis drogo-resistente. Se define como tuberculosis multiresistente (TB MDR) aquella causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente mínimo a Rifampicina (RFM) e Isoniacida (INZ) y tuberculosis con resistencia extendida (TB XDR) aquella producida por *M. tuberculosis* resistente a INZ, RFM, fluoroquinolonas y a alguno de los 3 medicamentos de uso intravenoso: capreomicina, amikacina ó kanamicina.³⁰

El aumento progresivo en el registro anual de casos desde hace 40 años, deja hoy un registro aproximado de 500.000 casos por año, esta tendencia se ha visto asociada con la aparición del Virus de la Inmunodeficiencia humana y en menor proporción con la generación de la cepa resistente del *Mycobacterium tuberculosis* XDR.³¹

De acuerdo con los criterios de la OMS¹ del 2008 para el manejo de la TB drogo-resistente es ideal hacer un tamizaje inicial en todos los pacientes con TB determinando el patrón de sensibilidad a las diferentes opciones de manejo. Sin embargo, este tipo de pruebas estandarizadas se realizan solamente en el 22 % de los países del mundo, 37 % lo hacen de forma periódica y el restante no lo realizan porque el tamizaje rutinario sobrepasa la capacidad de los laboratorios. (Prasad, 2013). Una publicación del 2013 reporta que se realizan pruebas de susceptibilidad a medicamentos a menos del 5 de los casos registrados de TB en el mundo.³¹

Debido a las notables dificultades en el manejo de este tipo de pacientes y la ausencia de guías con datos concluyentes en cuanto a protocolos de manejo estandarizados en el mundo, surge la iniciativa de

hacer un análisis actualizado sobre las diferentes opciones de manejo disponibles a fin de recomendar un esquema que brinde mayor probabilidad de tratamiento exitoso.

2. Problema

El principal problema que llevo al planteamiento de este proyecto es la necesidad de tener intervenciones más precisas en cuanto al manejo de los pacientes con tuberculosis drogo resistente.

Los grupos poblacionales más afectados siguen siendo los que viven en hacinamiento, los inmunosuprimidos, principalmente por ser portadores del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), entre otros, pese a esto la enfermedad no excluye a ningún grupo poblacional en particular.

Hay claridad en la mayoría de puntos a tratar, sin embargo ninguna de las guías y sus múltiples actualizaciones ofrece una estrategia de manejo consolidada, estandarizada y 100% eficaz, por esto se requiere continuar estudiando las opciones de manejo disponible y explorar en la producción de nuevas moléculas.

3. Justificación

Este proyecto de investigación tiene como fin principal poder abarcar y estudiar las diferentes estrategias de manejo planteadas para el paciente con Tuberculosis drogo-resistente, y a través de una completa revisión y análisis crítico de la literatura identificar un posible esquema que acceda a la mayoría de la población enferma, con el consiguiente aumento de la tasa de tratamiento exitoso definido como cura o tratamiento completo.

La industria farmacéutica es un campo de aplicación clínica e investigativa que le permite a la medicina avanzar en la generación de mejores estrategias terapéuticas, y hoy día se conoce suficiente acerca de medicamentos en experimentación que intentan poner una barrera al crecimiento desproporcionado de la Tuberculosis y sus índices de resistencia, por lo que sería uno de los objetivos secundarios del proyecto al generar expectativa sobre posibles tratamientos en fases experimentales que puedan ser de utilidad en el futuro.

Es importante generar conciencia acerca del manejo individualizado y estandarizado de nuestros pacientes. Como hacerlo?. A través de herramientas de apoyo que sean de guía para el personal médico. No se trata solo de un protocolo puntual, puesto que habría un sesgo en cuanto a la conducta individualizada, consiste de una guía que genere puntos de control y señales de alarma en cuanto a la conducta a tomar sobre nuestro paciente.

Este punto será elaborado según la literatura disponible lo permita.

4. Marco teórico

En 1882 Robert Koch identificó el Mycobacterium Tuberculosis agente causal de la Tuberculosis, la cual ha sido la enfermedad más prevalente a nivel mundial, y para este año se ha estimado que se presentarán casi 9.8 millones de casos nuevos, mucho más que los años anteriores.²⁴ La facilidad con que el mycobacterium Tuberculosis se disemina ha agotado múltiples estrategias de salud pública para controlar el agente infeccioso, principalmente es países pobres.²⁴

La reactivación de la forma latente después de persistir por años en forma subclínica se asocia a un mayor riesgo de presentar la enfermedad, sobre todo en personas inmunocomprometidas; como aquellas infectadas con el Virus de la Inmunodeficiencia humana, diabéticos o en tratamiento con factor de necrosis antitumoral.²⁴

La frecuente co – infección de VIH y TB aumenta las complicaciones al momento de seleccionar el régimen apropiado; El mayor número de píldoras a ingerir disminuye la adherencia, las interacciones medicamentosas disminuyen las concentraciones terapéuticas del anti retroviral y disminuye la ventana terapéutica, la principal interacción se ve con la administración de rifampicina, puesto que es uno de los mayores inductores de CYP. El tratamiento de pacientes infectados con VIH y TB con menos interacciones reportadas es el régimen que contiene inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosídicos.²⁴

Los estadios de la infección por Mycobacterium Tuberculosis pueden llevar a diferentes tasas de prevalencia de acuerdo al tipo de hospedero. En los últimos años se ha visto aumento de la resistencia a los medicamentos antituberculosos y se ha clasificado en resistencia múltiple y extensa. Lo cual es un

reto para la salud pública dado que el último medicamento en ser descubierto fue la rifampicina para 1963.²⁴

Esto ha generado grandes expectativas acerca del tratamiento ideal; 1. Acortar el tiempo de tratamiento, 2. Administración conjugada en una sola tableta y presentaciones más amistosas para niños, 3. Disminuir la frecuencia de administración, 4. Poder administrar en conjunto con las medicaciones antiretrovirales con menores interacciones, 5. Crear un blanco de acción para las cepas resistentes.²⁴

CICLO VITAL DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS:

El tratamiento de TB susceptible a antituberculosos tarda 6 meses e incluye un tratamiento conjugado con rifampicina, pirazinamida, etambutol e isoniazida, y se ha observado que la tasa de éxito es del 95%.²⁴

Sin embargo existen cepas que son multiresistentes, principalmente a isoniazida y rifamicina, que tienen éxito en el 50 a 70% de los casos. Y las extensamente resistentes tienen altísimos niveles de mortalidad dado que no son susceptibles al tratamiento con rifampicina, isoniazida, fluoroquinolonas, amikacina, kanamicina o capreomicina y la mortalidad alcanza un 95%.²⁴

Las infecciones latentes se reactivan en aproximadamente el 5% de los casos, sobre todo tratándose de huéspedes inmunosuprimidos o factores que aumenten la susceptibilidad del huésped, como la hipoxia. La hipoxia induce fenotipos bacterianos no replicativos que aumentan la tolerancia y ausencia de potencia sobre otros fenotipos de la bacteria.²⁴

Este reto surge principalmente por la alta resistencia vista en países súper poblados como China y Japón, donde se estima que casi 100000 casos emergen anualmente y 5.4% de los MDR-TB resultan en XDR-TB. Y se espera que la creación de nuevos tratamientos también disminuya las interacciones medicamentosas y las reacciones adversas.²⁴



EVOLUCION DE LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS:

Se han generado importantes avances en la terapéutica de esta enfermedad infecciosa que se asocia con importante compromiso multiorgánico y alta morbimortalidad. En 1940 cuando se descubrió la estreptomycinina se consideró la “cura mágica” para la tuberculosis, pero el entusiasmo duró poco cuando los resultados fueron insignificantes, una década después se descubrió la isoniacida y se usó en forma biconjugada con estreptomycinina mejorando las tasas de éxito. Posteriormente se creó el primer esquema triconjugado y estandarizado, consistente de estreptomycinina, isoniacida y ácido paraaminosalicílico durante 24 meses, pero en 1960 se reemplazó este último por etambutol con menores efectos adversos y redujo el tratamiento a 18 meses. Luego, a finales de 1960 con la introducción de la rifampicina se logró una tasa de cura mayor al 95% y tiempo de tratamiento de 9 a 12 meses. Por último la invención de la pirazinamida marcó la última reducción en tiempo de tratamiento a 6 meses con mayor adherencia por parte de los pacientes. Desafortunadamente con la aparición del VIH, la resistencia a los medicamentos y los efectos adversos aumentaron llevando a una marcada disminución de éxito en el tratamiento, diseminación de la TB y una epidemia global que aún está se está controlando.³⁷

La mayoría de las guías de tratamiento para TB DR son realizadas principalmente en países desarrollados, donde se cuenta con expertos en el diagnóstico y en el cuidado óptimo, los regímenes individualizados se basan en la experiencia personal de cada tratante y en la historia de tratamientos previos de cada paciente, con lo cual se incurre en gastos elevados y pobres resultados. Por esta razón la OMS favorece el uso de regímenes estandarizados¹.

Uno de los puntos más controversiales al momento de determinar un manejo estandarizado es el número de medicamentos a usar, dado que no existen ensayos clínicos controlados que comparen diferentes esquemas de tratamiento.

La ATS/CDC/IDSA sugiere el empleo de 4 a 6 medicamentos y parece estar más asociado con mejores resultados, con una respuesta favorable que varía entre 65 y 85.5 %. Esta misma recomendación la hace la OMS en las actualizaciones del 2008 y 2011, sin embargo existe más riesgo de intolerancia por parte del paciente, mayor número de efectos adversos y menor adherencia a la medicación. Entre 30 y 54 % de los pacientes experimentan algún efecto que conlleva a la suspensión del tratamiento¹.

La siguiente pregunta a hacerse es el tiempo de tratamiento de los medicamentos parenterales, puesto que tampoco existen ensayos clínicos que evalúen este punto. Las guías DOTS sugieren el uso de kanamicina intravenosa por un periodo de 6 meses, extendible hasta 9 meses, a la vez que no se recomienda el uso de dos medicamentos inyectables en simultanea puesto que no se ha probado un aumento en la eficacia, pero si hay magnificación de eventos adversos.

Finalmente el tiempo total en el tratamiento, la OMS recomienda la terapia continua para un mínimo de 18 meses, incluso hasta 24 meses en caso de daño pulmonar crónico extenso^{1,32}

Adicional a los factores de riesgo para mayor fracaso en el tratamiento previamente citados, se sabe que el alto potencial hepatotóxico de varios de estos medicamentos dificulta más el tratamiento de la TB, por lo cual se mencionara a continuación cual es el enfoque apropiado en los casos de hepatotoxicidad por antituberculosos en aras a mejorar las estrategias de manejo y la adherencia a los protocolos sugeridos.

En el simposio multidisciplinario realizado en el 2002 y publicado en 2006 en *American Journal of respiratory and critical care medicine*, con especialistas en tuberculosis, farmacólogos y hepatólogos se planteó que el reto ante un cuadro de hepatotoxicidad más que suspender el medicamento ante un efecto agresor es poder hacer una confirmación definitiva del diagnóstico. La lesión hepática inducida por medicamentos representa 7 % de todos los efectos adversos reportados, 2% de la ictericia en paciente hospitalizado y aproximadamente 30% de todas las fallas hepáticas agudas. La lesión referida puede resultar de toxicidad directa por el medicamento o uno de sus metabolitos, o de una respuesta inmunológica con lesión celular de hepatocitos, células de epitelio biliar o vasculatura hepática.⁴⁰

El riesgo de hepatotoxicidad durante los ciclos cortos de tratamiento se asocia a múltiples factores de riesgo; como edad avanzada, niños menores de 5 años con TB extrapulmonar, género femenino, desnutrición, enfermedad hepática previa, acetiladores lentos, ser portador de algún virus hepatotrofo, uso inapropiado de medicamentos, y alto consumo de alcohol entre otros.³⁸

Hoy día se sabe que existen criterios estandarizados para determinar si hay o no hepatotoxicidad inducida por antituberculosos, 1. Aumento 5 veces sobre el límite normal de AST y ALT en una ocasión o 3 veces en 3 ocasiones. 2. Aumento de las bilirrubinas mayor a 1.5 mg/dl, 3. Cualquier aumento en los niveles de AST o ALT de los medidos previo inicio al tratamiento, además de presentar anorexia, náuseas, vómito e ictericia, 4. Ausencia de evidencia serológica de infecciones virales de tipo Hepatitis A, B, C o E; 5. Mejoría en la función hepática con niveles de bilirrubina < 1.0 mg/dl, AST y ALT menor a 100 después de la retirada del medicamento. Entonces el diagnóstico de hepatotoxicidad inducida por medicamentos antiTB se hará si alguno de los criterios 1, 2 o 3 está presente.³⁸

Luego que la ALT retorne a los niveles normales o menos de 2 veces sobre el límite superior de normalidad (50), se debe reiniciar la rifampicina con o sin etambutol y luego de 3 a 7 días la isoniazida con el debido chequeo de la ALT. Si los síntomas retornan o aumentan de nuevo los niveles de transaminasas, se debe suspender definitivamente el último medicamento reintroducido. En casos excepcionales de pobre tolerancia a la pirazinamida se aconseja prolongar el tratamiento a 9 meses con el objetivo de discontinuarla permanentemente puesto que este es el medicamento más hepatotóxico de todos los de primera línea.⁴²

En casos inusuales es aceptada la realización de otras pruebas diagnósticas como lo son; HCV, HBsAg, Anti HDV, anticuerpos para el virus del Eipsten Barr y si es un paciente inmunosuprimido realizar anticuerpos para Herpes Simple y Citomegalovirus. En casos muy severos en los cuales la recuperación es nula se debe sospechar una patología autoinmune y solicitar el perfil inmunológico.⁴²

El cuadro clínico de hepatotoxicidad no es muy característico, puede cursar asintomático o con síntomas constitucionales como náuseas, vómito, dolor abdominal, malestar general, fiebre o exantema y en menor proporción ictericia, acolia, coluria, coagulopatía, hipoalbuminemia, hipoglicemia, la recuperación clínica y paraclínica usualmente es completa con la discontinuación del medicamento.⁴²

MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS:

La isoniazida es un profármaco que se ha usado desde 1952, no funciona contra el *Mycobacterium Tuberculosis* a menos que sea activada por la catalasa peroxidasa, y al ser activada formar radicales libres, los cuales inhiben la formación del ácido micólico indispensable en la síntesis de la pared bacteriana, la isoniazida es regulada por el gen *KatG Ser315Thr*, de tal forma que si hay una mutación, disminuye la actividad de la INH por inhibición de la conversión de la prodroga al metabolito activo y aumentan los niveles de resistencia.

La dosis sugerida para adultos por la ATS/CDC/IDSA es de 5 mg/kg o dosis máxima de 300 mg y para niños de 10 – 15 mg/kg/día. Pero en profilaxis las dosis sugeridas son menores (900 mg 2 veces a la semana por 9 meses), por lo tanto los efectos adversos también lo son, solo en caso de intolerancia al medicamento está indicado hacer cambio de profilaxis por rifampicina.

La isoniazida es excretada por vía renal en un 70 – 95% como metabolitos inactivos, luego de haber sufrido importante metabolismo hepático, razón por la cual se considera como uno de los medicamentos más hepatotóxicos en el manejo de la TB.^{35, 36} Su metabolismo se da por acetilación a través de la N-acetiltransferasa 2, es acetilada a diacetilisoniazida y entonces hidrolizada en ácido isonicotínico y hidrazina, la toxicidad por hidrazina se conoce desde 1908 por lesión celular dado que la principal vía de metabolismo de la hidracina ocurre por oxidación que conlleva a la formación de peroxinitrilos y posterior lesión celular. Estudios genéticos han demostrado que la CYP 2E1c1/c1 se asocia con una mayor actividad y puede llevar a la formación de más hepatotoxinas.³⁹

Otras de las reacciones mayores que se pueden presentar en el tratamiento con isoniacida son sicosis, convulsiones, confusión, intentos suicidas, Lupus eritematoso sistémico, vasculitis y neuropatía periférica, la cual es manejable con piridoxina sin necesidad de suspender el medicamento.

Las posibles interacciones medicamentosas son múltiples por el efecto de inhibidor enzimático sobre la CYP 2C9, 2C19 y 2E1, pero adicional a las interacciones medicamentosas también se dan las interacciones con alimentos ricos en tirosina por el efecto de inhibición sobre la monoaminoxidasa A.

35, 36

La isoniazida ha demostrado ser un fármaco con alta variabilidad farmacodinámica, diversos estudios le han reconocido un perfil farmacodinámico de neurotoxicidad, determinado por polimorfismos en el locus de N-arilamina acetiltransferasa 2, con alelos que le confieren el fenotipo de acetilador lento, riesgo 4 veces mayor en comparación con acetiladores rápidos. Además posee una gran potencia de

acción sobre bacilos en multiplicación, y la rápida atenuación de su efecto luego de algunos días de uso se le atribuye a la erradicación de la mayoría de los bacilos que se están dividiendo activamente.⁴⁰

En los acetiladores rápidos, más del 90% del medicamento es excretado como acetilisoniacida, mientras que en acetiladores lentos, solo se excreta 67% como acetilisoniacida y el resto se excreta sin cambios por orina.

Existen tres rifamicinas comercialmente disponibles; rifampicina, rifabutina, y rifapentine.

La rifampicina es el medicamento más importante en el tratamiento de la tuberculosis, ha sido usada desde 1966, con una MIC de 0.05 – 0.50 ug/ml. Inhibe la transcripción de la micobacteria al bloquear la RNA polimerasa dependiente de ADN, previniendo la síntesis de proteínas y RNA mensajero llevando a muerte celular. La resistencia a rifampicina ocurre debido a mutación en el gen *rpoB* que codifica para las cadenas beta de la RNA polimerasa.³⁴ Ataca las micobacterias metabólicamente activas, las quiescentes y las que están en crecimiento, inhibiendo la RNA polimerasa y la transcripción génica causando muerte celular. La rifampicina no debe usarse como monoterapia, al menos no por un tiempo superior a 15 días, dado que con el tiempo sufre de disminución progresiva de su semivida de eliminación y puede generarse resistencia. Es el único de los medicamentos de primera línea que tiene circulación enterohepática por lo tanto su eliminación es primordialmente por heces. La rifampicina autoinduce su metabolismo resultando en caída del 20 – 40% luego de 1 a 2 semanas de

Entre las reacciones adversas más frecuentes esta la coloración anaranjada de lágrimas, sudor y orina con posibilidad de teñir los lentes oftálmicos y disminuir la agudeza visual y entre las reacciones adversas más severas pero menos frecuentes están la hepatitis colestásica, hematotoxicidad, nefritis intersticial y choque séptico.

Las interacciones medicamentosas son más frecuentes con este medicamento puesto que afecta 2 subfamilias completas de las CYP, la 2C Y la 3A, bien sea como inductor o inhibidor del metabolismo.

35, 36

La pirazinamida fue sintetizada en 1936 y ampliamente usada entre 1950 a 1970 para tratar pacientes con Mycobacterium Tuberculosis resistente a isoniacida y estreptomycin. La pirazinamida es recomendada en manejo de la tuberculosis multiresistente, durante el esquema completo. Su efectividad

debe ser evaluada individualmente en pacientes con alto riesgo de hepatotoxicidad, especialmente personas mayores y con alto consumo de alcohol.

La pirazinamida es un derivado del ácido nicotínico, con estructura molecular similar a la isoniacida, sin embargo esta similitud no genera reactividad cruzada. La MIC para MT es 6.25 – 50 mcgr/MI a un ph de 5.5. Es bactericida y tiene potente efecto esterilizante principalmente en medio ácido dentro de los macrófagos y en sitio de inflamación aguda. Es un profármaco que necesita ser convertido a ácido pirazinóico, su forma activa por la enzima nicotinamidasa/pirazinamidasa y alcanza altas concentraciones en el citoplasma de la célula, su acumulación lleva a disminución del ph intracelular, causando inactivación de la ácido graso sintasa I, fundamental en la síntesis del ácido micólico. El MT es el único germen susceptible al efecto de la pirazinamida y la resistencia a pirazinamida resulta de mutaciones en el gen *pncA* que impide la conversión al metabolito activo.³⁴

Es metabolizado en el hígado y eliminado por vía renal principalmente por filtración glomerular, por lo que es imperativo el ajuste de dosis en falla renal con depuración de creatinina menor a 30 ml/min, ampliando la frecuencia de administración. Además de verse relacionado con la 2ª reacción adversa más limitante para dar continuidad al tratamiento, la artritis gotosa, secundaria a la acción de la pirazinamida al inhibir la secreción tubular renal de ácido úrico sobre todo en paciente con gota previa. El manejo inicialmente requiere ajustes en la dieta y manejo médico con alopurinol, y según la mejoría clínica se deberá hacer suspensión del medicamento.^{35,36}

El Etambutol, fue sintetizado en 1961 y se viene usando desde 1966, actúa a nivel intra y extracelular, con una MIC de 1-5 mcr/ml. Su efecto es principalmente bacteriostático al interferir en la biosíntesis de arabinogalactan, el principal polisacárido de la pared celular de las micobacterias, por bloqueo de la enzima arabinosiltransferasa, codificada por el *embB* que media la polimerización de la arabinosa en arabinogalactán.³⁴

Generalmente es bien tolerado, y los efectos adversos son más comunes en dosis mayores a 15 mg/kg, neuritis retrobulbar que afecta las fibras centrales con síntomas como visión borrosa, escotomas, pérdida de la capacidad para diferenciar el color rojo y el verde y disminución del campo visual, se presenta en el 15 – 18% de los pacientes que reciben dosis igual o superiores a 35 mg/kg/día por 2 o más meses y en menores dosis tratándose de pacientes con falla renal.

Tiene escaso metabolismo hepático, pero importante eliminación renal, y hay casos reportados en la literatura de etambutol y miocarditis o pericarditis, por fortuna con prevalencia muy baja.^{35, 36}

Las diarilquinolonas: (TMC207 o R2C7910) han demostrado tener una potente actividad *in vitro* contra la ATP sintasa de Mycobacterium TB, con resultados prometedores en animales. Se describió por primera vez en el 2004 en la conferencia de Interciencias sobre agentes antimicrobianos y quimioterapia, pero también se le ha relacionado con resistencia similar a la rifampicina.³⁰

Nitroimidazopiranos: (PA-824) Es altamente selectivo y con potente actividad contra el M. Tuberculosis, estudios *in vitro* sugieren que tienen actividad contra los bacilos que no se encuentran en replicación. Inhibe la síntesis de lípidos y proteínas pero no la de ácidos nucleicos, lo que afecta la síntesis del ácido micólico de la pared bacteriana, al parecer a través de un mecanismo de muerte anaeróbico que involucra el óxido nítrico.³⁰

Etilenediamida (SQ109) Nuevo fármaco que se encuentra en fase I para el tratamiento de la TB pulmonar y los datos preclínicos han demostrado que aumenta el tratamiento durante la TB multiresistente. Inhibe la síntesis de la pared celular y se cree que pueda generar resultados importantes en el manejo de la TB extensamente resistente.³⁰

Linezolid: Una oxazolidinona, activa en el tratamiento de infecciones por gram positivos, ahora en estudio de actividad antimicobactericida. Este medicamento tiene la capacidad de ingresar en los macrófagos y tener actividad intracelular. Pero ya se le ha encontrado una asociación clara con alteraciones hematológicas como trombocitopenia, leucopenia y aun se estudia su relación con la neuropatía periférica.³⁰

Fluoroquinolonas de últimas generación: La moxifloxacina se conoce por su actividad esterilizante y se cree que el M. Tb aún no ha generado resistencia y la gatifloxacina que parece ser una mejor opción por las agencias internacionales de medicamentos, entre ellas, la FDA negaron su comercialización por el riesgo de disglucemia en pacientes mayores.²⁴

PNU-100480/AZD-5847: Versión modificada de las oxazolidinonas, aunque aún en fase I, inhibe la síntesis de proteínas a nivel mitocondrial.¹ Los más recientes antituberculosos desarrollados son los derivados nitroimidazólicos PA-824 y OPC 67683 y la diarilquinolona TMC207, todas con alta unión a proteínas y eliminación lenta con vida $\frac{1}{2}$ de 17 – 24 horas. Pese a que se encuentran aún en investigación, estudios fase II y III, el TMC207 ya muestra actividad *in vitro* contra el *mycobacterium tuberculosis* con una MIC favorable y actividad bactericida en ratones.⁴⁰

VACUNA RUTI; una vacuna terapéutica creada de células detoxificadas fragmentadas de *Mycobacterium Tuberculosis*, liberada en liposomas, su efectividad se ha evaluado en un periodo corto de 1 mes, demostrando propiedades bactericidas contra bacilos en crecimiento, al eliminar la capa más externa de macrófagos espumosos y reducir la respuesta inflamatoria local. En los estudios ha mostrado eficacia en el control de la infección de tuberculosis latente, realizados en cerdos de guinea. Se cree, induce una respuesta poliantigénica mediada por Linfocitos T, sin toxicidad local ni sistémica. Se espera continuar los estudios en animales más grandes que generen más datos acerca de su eficacia antes de avanzar a los estudios fase I. (*Cardona*)

La optimización de estrategias de dosificación es un reto actual para la producción de medicamentos antituberculosos previo a los ensayos fase III, con los métodos de farmacocinética/farmacodinamia (FC-FD) ideados por y para la industria farmacéutica parece cada vez más posible la creación de un ciclo de tratamiento ultracorto con alta efectividad y con posibilidad de recaída igual o menor al 5%. La medida farmacodinámica más simple bacteriológica es la concentración mínima inhibitoria, en la cual la concentración del medicamento aumenta hasta que cesa el crecimiento de 90 – 99 % de las unidades formadoras de colonias⁴⁰

5. Objetivos

5.1 Objetivo general: Diseñar una estrategia de manejo a partir de la búsqueda y consolidación de información sobre el manejo farmacológico más apropiado para el control de la tuberculosis en la población con resistencia.

El objetivo principal se logrará establecer mediante los siguientes objetivos específicos:

5.2 Objetivos específicos:

1. Hacer una revisión extensa sobre los últimos manejos propuestos, incluyendo las líneas que aún se encuentran en investigación.
2. Reconocer los factores de riesgo que determinen un mayor o menor éxito de respuesta al tratamiento propuesto de acuerdo con la bibliografía recolectada en las diferentes bases de datos.
3. Evaluar tasa de cura con las diferentes estrategias planteadas en los estudios.

6. Metodología

6.1 Diseño del estudio:

La idea surge a partir de la necesidad académica de ofrecer mejores propuestas de manejo a los pacientes con tuberculosis drogo resistente, cada vez más común en nuestro medio, por lo tanto se diseñó la pregunta de trabajo para a partir de esta iniciar la búsqueda sistemática de la literatura.

La revisión sistemática busca una solución puntual a una pregunta amplia y generalizable. Otra opción planteada en los inicio de este proyecto fue una guía de manejo, sin embargo no existe suficiente evidencia para desarrollar tal herramienta. La revisión sistemática de estudios que incluyeran pacientes que hubieran sido tratados para tuberculosis drogo-resistente, MDR y/o XDR y en los que se realizó la evaluación de los diferentes desenlaces en el tiempo y se hizo a partir de literatura publicada en inglés.

Con base en las guías PRISMA del 2009.

6.2 Planteamiento:

La idea surge a partir de la inquietud de cómo abordar a los pacientes con resistencia a los antituberculosos e integrar los mejores esquemas de manejo propuestos hasta el momento, con lo cual se busca hacer un análisis completo de las estrategias de manejo conocidas y de ser posible hacer una propuesta integral de mínimo 4 medicamentos con el único objetivo de aumentar las tasa de cura en resistencia.

6.3 Protocolo y registro::

Inicialmente no se identificaron registros en las bases de datos evaluadas que cumplieran con nuestros mismos criterios de inclusión, pese a esto, en la última búsqueda realizada en marzo de 2013 se encontraron 2 revisiones sistemáticas en pacientes con TB XDR, pero los estudios incluidos en el análisis eran diferentes, por esta razón decidimos continuar con los lineamientos iniciales del proyecto.

6.3 Criterios de selección:

Los estudios se identificarán por búsqueda electrónica en las bases de datos PUBMED, Y HINARI, aplicando los siguientes límites:

- Edad entre los 18 y 65 años
- Idioma inglés
- Publicados desde el 2008 en adelante
- Artículos originales de seguimiento a una cohorte y evaluación del tratamiento.
- Población: Pacientes con diagnóstico de TB M/XDR desde el inicio por cultivo y antibiograma.
- Humanos

Los criterios de exclusión son:

- Personas menores de 18 años y mayores de 65 años
- Pacientes con comorbilidades cardiopulmonares
- Series de casos o reportes de caso.
- Artículos de estudio de tuberculosis latente
- Estudios experimentales.

6.4 Proceso de recolección de datos:

Los límites de búsqueda se filtraron para incluir únicamente los textos disponibles en idioma inglés, con fecha de publicación posterior al 01 de enero del 2008, población humana entre los 18 y 65 años de edad y artículos originales. Las definiciones de TB MDR y TB XDR debían estar de acuerdo a los criterios de la guía de la OMS 2008¹ para el manejo de tuberculosis drogo-resistente, al igual que los desenlaces evaluados. Además debían incluir al menos 100 pacientes. La búsqueda se realizó a través de PUBMED por búsqueda avanzada con términos MESH, en los cuales se incluyó inicialmente “tuberculosis drogo resistente”, tras lo cual obtuvimos la diferenciación entre TB MDR y XDR, posteriormente se añadió el término “tratamiento”, permitiendo ampliar la búsqueda a terapéutica, haciendo hincapié en las intervenciones farmacológicas, falla y desenlaces del tratamiento. Los artículos considerados relevantes se evaluaron uno a uno por dos evaluadores independientes en búsqueda del cumplimiento de los criterios de inclusión. Cualquier desacuerdo se resolvió con la opinión de un tercer experto. Adicional a esto se aceptó la inclusión de estudios obtenidos por las sugerencias de las bases de datos de acuerdo con los criterios de búsqueda.

6.5 Variables adicionales:

Se evaluaron las siguientes variables: Historia previa de tratamiento, número de meses con otros esquemas de manejo previo a la inclusión en los diferentes estudios, número de medicamentos usados en previos tratamiento y sus resistencias para multi ó extensa resistencia, tiempo completo de tratamiento en meses, definiciones de desenlaces según Laserson y/ó guías de manejo OMS 2008¹, presencia de VIH (Virus de Inmunodeficiencia humana), régimen de tratamiento estandarizado o no estandarizado, cirugía como manejo coadyuvante y número de pacientes que presentó algún evento adverso atribuible a la medicación. Tabla 1

Tabla 1: Variables adicionales.

AUTOR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Bonilla²	SI	SI	NO	NO	SI	OMS	SI	E	NO	NO						
Cavanaugh³	SI	SI	NO	NO	NO	OMS	SI	NE	SI	NO						
Farley⁴	SI	SI	SI	NO	NO	L	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	E	SI	NO
Keshavjee⁵	SI	SI	NO	SI	SI	OMS	SI	NE	SI	SI						
Lee⁶	SI	NO	NO	NO	SI	L	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NE	NO	SI
Leimane⁷	SI	SI	SI	SI	SI	OMS	SI	NE	SI	SI						
Mitnick⁸	SI	SI	SI	SI	SI	L	SI	NE	SI	NO						
Rodríguez⁹	SI	NO	NO	NO	SI	OMS	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	E	NO	SI
Tang¹⁰	SI	SI	NO	NO	NO	OMS	SI	NE	NO	NO						

1. Muestra representativa (100 pacientes)
2. Historia previa de tratamiento (tto)
3. Número de meses con tratamientos previos
4. Número de medicamentos usados en dichos tratamientos y sus resistencias de acuerdo al cultivo.
5. Tiempo completo de tratamiento recibido.
6. Definiciones estándar basadas en Laserson, 2005 u OMS¹
7. Definición TB XDR 8. Tiempo de conversión del cultivo esperado

8. Definición Cura

9. Definición tratamiento completo

10. Definición fallo terapéutico

11 Definición retiro

12 Muerte

13 VIH (+)

14 Régimen de tratamiento (Estandarizado E, según si existen protocolos de manejo en cada institución. No estandarizado o empírico por el profesional tratante NE)

15 Cirugía como coadyuvante

16 Eventos adversos asociados a la medicación.

6.6 Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas se presentan como medias con desviaciones estándar o rangos o medianas con rangos o rangos intercuartílicos, de acuerdo a lo reportado por los diferentes artículos incluidos. Las variables nominales se presentan como frecuencias y porcentajes.

El control de sesgo de error se hizo en desde la búsqueda y recolección de datos, puesto que al especificar criterios de inclusión de forma muy bien delimitada se disminuyó el sesgo de confusión durante la lectura de los diferentes artículos obtenidos.

6.7 Consideraciones éticas

Teniendo en cuenta la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud que establece las normas académicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, en el Título II Capítulo I Artículo 11 sobre los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, se clasifica esta investigación como de riesgo mínimo.

De acuerdo al diseño del estudio no se considera exista riesgo ético puesto que no se requiere muestreo o vinculación de población humana, animales en el estudio ni revisión de historias clínicas.

7 .Organigrama

El recurso humano que intervino en el desarrollo de este proyecto de investigación fue poco, pero se constituyo como un equipo de trabajo.

La distribución de tareas la realizamos entre 3 personas; investigador principal y los 2 tutores temático y epidemiológico, adicionalmente 2 bibliotecarios estuvieron siempre atentos y dispuestos a mejorar nuestra búsqueda de la literatura, ampliando el recurso bibliográfico.

La repartición se hizo de acuerdo con el conocimiento base de cada uno de los investigadores y la experiencia en el campo.

9. Presupuesto

- Análisis de estudios
- Papelería para fotocopias
- Impresiones de artículos
- Gastos de internet
- Almacenamiento de papelería

Se calculan que la inversión fue un aproximado de 1 millón de pesos.

10. Resultados

La búsqueda se realizó en PUBMED obteniendo 138 artículos y en HINARI 57 artículos con las palabras claves; “tuberculosis drogo resistente”, “TB MDR”, “TB XDR”, “tratamiento”, “fallo terapéutico” y “desenlaces del tratamiento”. Ante la ausencia de homogeneidad en las poblaciones, intervenciones y desenlaces de los escasos ensayos clínicos encontrados, se enfocó la búsqueda a estudios de seguimiento de cohortes. (Figura 1)

En la revisión sistemática no se requiere muestra, diferente a los artículos destinados a la revisión y análisis. De los 138 artículos de PUBMED y 57 de HINARI se revisaron las síntesis y la metodología para definir cuales se ajustaban por completo a los límites enmarcados desde el inicio y finalmente se hizo una lectura y revisión exhaustiva de los 9 artículos obtenidos en definitiva.

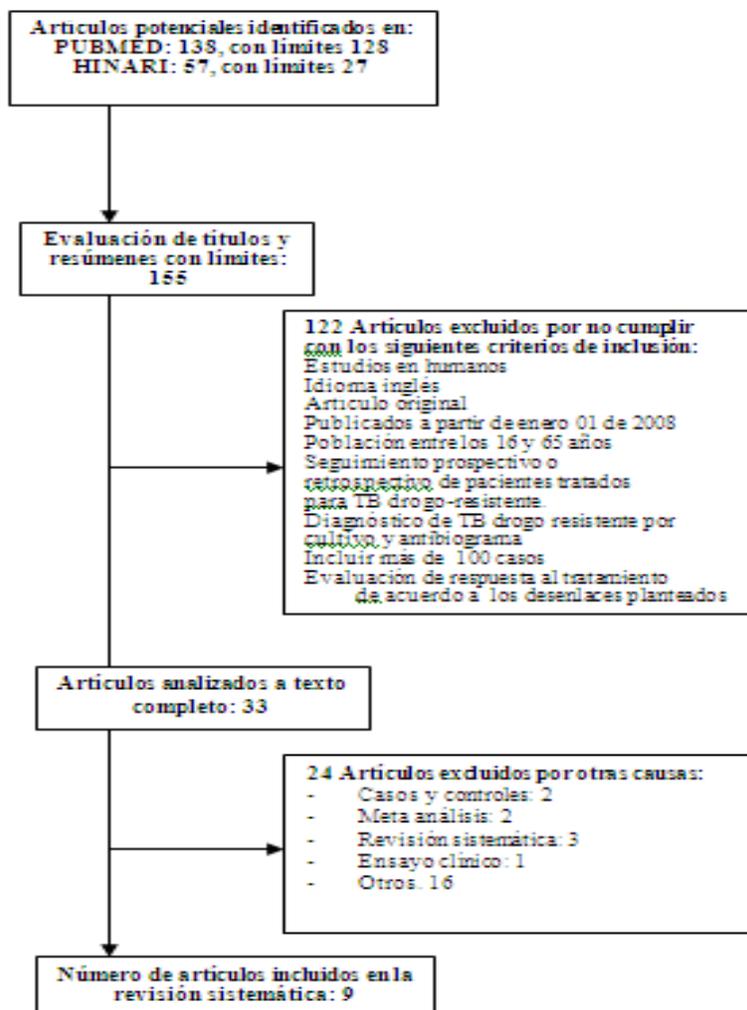


Figura 1: Flujograma para la inclusión de estudios en la revisión

En la tabla 2 se pueden observar algunas características epidemiológicas de los casos incluidos en los estudios evaluados. El seguimiento de estas cohortes fue realizado en Perú (Lima y Callao), Rusia (Orel y Tomsk), China (Shangai), Sudáfrica, República Dominicana, Latvia y Korea. Esto incluyó un total de 4720 pacientes con tuberculosis drogo-resistente, a quienes se trató con diferentes esquemas y se les hizo seguimiento de desenlaces. De estos, 4163 (88%) de los casos correspondió a TB MDR y 557 (12%) de los casos correspondió a TB XDR. El periodo de tiempo de reclutamiento comprende desde 1997 a 2010.

El país con la tasa más representativa fue Latvia con 22.9 % del total de la muestra analizada, seguido por Sudáfrica con 16.3 % y Perú, con un 14.9 %.

Tabla 2: Características epidemiológicas de pacientes incluidos en los estudios.

AUTOR	TOTAL CASOS	LOCALIZACION	AÑOS DE RECOLECCION	MDR TB	XDR TB
Bonilla ²	531	Perú	1997 - 2007	494	37
Cavanaugh ³	192	Russia	2002 - 2005	182	10
Farley ⁴	757	Sudáfrica	2000-2004	757	0
Keshavjee ⁵	608	Rusia	1998-2002	579	29
Lee ⁶	171	Korea	2002-2005	154	17
Leimane ⁷	1027	Latvia	2006-2010	979	48
Mitnick ⁸	651	Perú	1999-2002	603	48
Rodríguez ⁹	289	República Dominicana	2000-2004	289	0
Tang ¹⁰	494	China	2007-2009	126	368

En la tabla 3 se pueden apreciar algunas características demográficas de los pacientes reportadas en los estudios. La mediana de edad en años fue 42 en los estudios de Cavanaugh³, Lee⁶ y Tang¹⁰, por otra parte Farley⁴, Keshavjee⁵ y Mitnick⁸ dieron datos de medias incluidas en la cuarta década de la vida y los 2 restantes no aportaron datos sobre esta característica demográfica. Adicional a esto la población masculina fue mayor respecto a la femenina y los pacientes tomados de sitios de reclusión fueron el 15.19% del total de la muestra recolectada. Sumado a esto se analizaron otras 2 variables como la presencia de cirugía en la terapia coadyuvante y los eventos adversos relacionados con la medicación, pero el reporte es escaso lo cual no permite hacer un análisis individual de cada una de estas variables.

La mayoría incluían población con VIH (+), 7 de los 9 estudios reclutaron población de quienes se conocía el resultado de la prueba de VIH al inicio del seguimiento con una prevalencia que osciló entre 0% y 38% (mediana 1.0. RIQ_{25%-75%} 0.5 - 4).

Tabla 3: Características demográficas de los pacientes.

AUTOR	n	Media de edad en años	n mujeres (%)	VIH + (%)	Tratamiento previo para TB (%)
-------	---	-----------------------	---------------	-----------	--------------------------------

Bonilla²	531	ND	ND	ND	ND
Cavanaugh³	192	42* (R 16-75)	35 (18%)	0 (0%)*	144 (74%)
Farley⁴	757	36.5** (R 18-75)	309 (41%)	287 (38%)	696 (92%)
Keshavjee⁵	608	35.8**	102 (17%)	5 (1%)*	605 (99%)
Lee⁶	171	42* (R 28-52)	75 (44%)	ND	84 (50%)
Leimane⁷	1027	ND	247 (24%)	32 (3%)	532 (52%)
Mitnick⁸	651	32**	258 (40%)	9 (1%)	420 (65%)
Rodríguez⁹	289	31* (RIQ 34.5-40)	133 (43%)	12 (5%)	248 (86%)
Tang¹⁰	494	42*	159 (32%)	0 (0%)	397 (80%)

Fue usual encontrar que los pacientes con TB drogo-resistente ya habían sido sometidos a tratamientos previos con esquemas de manejo no estandarizados, el país con mayor número de pacientes previamente tratados sobre el total de su muestra fue Perú en los estudios de Bonilla² y Mitnick²², sin embargo, ninguno de los estudios aportó datos más completos sobre los medicamentos con mayores índices de resistencia y no especificaron tampoco si al documentar previamente el diagnóstico de TB-DR se les realizó estudios de genotipificación del *Mycobacterium tuberculosis*.

El número de medicamentos con resistencia tuvo una mediana que osciló entre 4 y 8 medicamentos. El tiempo de conversión de los cultivos se presentó entre los 2 y 3 meses para la mayoría de casos, sin embargo, es posible apreciar que la duración del tratamiento fue muy similar entre todos los estudios, además con una tasa de tratamiento exitoso muy baja. Para hacer una revisión más completa de las variables clínicas de los 9 estudios favor remítase a la tabla 4, sin embargo no fue posible hacer una medición completa de todos los medicamentos usados y sus resistencias por datos no disponibles en la mayoría de los textos.

Tabla 4: Variables clínicas de los estudios.

AUTOR	n. medicamentos usados	n. medicamentos con resistencia	Duración del tratamiento	Cirugía n. (%)	Eventos adversos
-------	------------------------	---------------------------------	--------------------------	----------------	------------------

Bonilla²	ND	ND	**MDR: 28,5m ** XDR: 43,1 m	ND	ND
Cavanaugh³	ND	ND	**621 días (DS 109)	***	ND
Farley⁴	ND	ND	ND	ND	ND
Keshavjee⁵	ND	ND	*MDR: 18 m (RIQ 10,1 - 21,9) *XDR: 18,5 m (RIQ 14,8 - 19,8)	MDR: 53(9%) XDR: 3(10%)	MDR: 388(67%) XDR: 19(65%)
Lee⁶	*5 (RIQ: 4 - 6)	4* (RIQ: 3 -6)	*614 días (RIQ 494- 776)	20(11,6)	81(47,3)
Leimane⁷	MDR: *6(RIQ:5- 6) XDR:*6 (RIQ:4-2)	MDR: *5(RIQ: 4-7) XDR: *8(RIQ: 7-9)	*MDR: 552 (RIQ: 376-640) *XDR: 525 (RIQ:323- 680)	79(7,6)	MDR: 759(77,5) XDR: 39 (81,2)
Mitnick⁸	***	MDR: 5.3+/-1,5 XDR. 8,4+/-1.1	MDR: **24.8(R 24,5-25,2) XDR: **26 (R: 24,6 - 27,8)	MDR: 87(14.4) XDR: 7(14.6)	ND
Rodríguez⁹	***	ND	*20.7 m(RIQ: 19-22)	ND	*5(RIQ: 3-6)
Tang¹⁰	ND	ND	ND	ND	ND

Seis de los nueve estudios se rigieron por las guías de la OMS¹ y el resto por los criterios de Laserson, 2005.

Los esquemas de manejo usados se dividieron en estandarizados y no estandarizados con una tendencia superior a dirigir el manejo de forma individualizada de acuerdo con el criterio del tratante y la susceptibilidad de la población en general. En nuestra revisión encontramos que los estudios de Bonilla², Farley⁴ y Rodríguez⁹ que siguieron a las poblaciones de Perú, Sudáfrica y República Dominicana fueron los únicos en reportar uso de esquemas de manejo estandarizado, dejando ver la

gran carencia en cuanto a una guía de manejo que asegure un mínimo porcentaje de éxito en estas poblaciones.

Los resultados favorables o tratamiento exitoso incluyen cura y tratamiento completo y el tratamiento no exitoso abarca retiro, fallo terapéutico y muerte, siendo estrictos con los criterios de la OMS faltaría la inclusión de transferencia, sin embargo y por fortuna, el número de traslados a otras entidades es bajo.¹

En la tabla 5 se encuentran los desenlaces del tratamiento, las tasas de cura en los estudios revisados van del 17% al 69% y la mayoría de estos sobrepasan el 50 %, lo que se asocia con resultados favorables para la muestra en general, es necesario tener en cuenta que por pérdida de algunos datos que no permitían hacer la diferencia de los desenlaces según si eran casos MDR o XDR, tomamos el n total uniendo los datos disponibles, en el estudio realizado por Farley⁴ por ejemplo no fue posible dividir la población por el tipo de resistencia, sin embargo este fue el único estudio que se enfocó en los pacientes con VIH(+/-) para evaluar hasta si el VIH afecta la respuesta al tratamiento de forma negativa, y encontró que el porcentaje que muere en los pacientes con VIH (+) dobló el de los pacientes sin VIH, por otra parte en el estudio realizado por Leimane⁷ concluyen que el VIH no es un factor de riesgo asociado a peores desenlaces como si lo es el haber sido sometido a tratamientos previos.

Tabla 5: Desenlaces del tratamiento

AUTOR	Tratamiento Exitoso		Tratamiento No exitoso			n. total
	Cura n(%)	Tratamiento Completo n(%)	Muerte n(%)	Falla n(%)	Retiro n(%)	
Bonilla ²	359 (68)	31 (6)	47 (9)	55 (10)	39 (7)	531
Cavanaugh ³	108 (56)	10 (5)	18 (9)	30 (16)	26 (14)	192
Farley	159(21)	189(25)	177(23)	74(10)	158(21)	757
Keshavjee ⁵	379(62)	21(3)	31(5)	58(10)	119(20)	608
Lee ⁶	100(61)	37(22)	5(3)	11(7)	12(7)	165
Leimane ⁷	681(66,3)	16(1,5)	60(5,8)	124(12)	145(14,1)	1026

Mitnick⁸	424(66)	5(1)	134(20)	18(3)	65(10)	646
Rodriguez⁹	103(69)	5(3)	17(11)	13(9)	12(8)	150
Tang¹⁰	64(17)	102(27)	11(3)	171(45)	32(8)	380

La tasa de mortalidad varía en los 9 estudios del 23% – 9%, el más alto lo presenta Farley⁴, pero no sería válido decir que esta población tiene tasas de mortalidad muy altas, puesto que el número total de pacientes analizados difiere mucho entre cada estudio. Con esto podemos afirmar que al ser el único que hace énfasis en los casos de TB-DR con co-infección de VIH, es el que nos da un mayor nivel de confianza para afirmar que el VIH si se asocia con peores desenlaces.

Ninguno de los otros desenlaces mostro datos superiores entre cada estudio, por lo cual no es posible concluir nada diferente a lo ilustrado en la tabla. Es necesario continuar agotando las herramientas disponibles para proponer mejores estrategias de manejo y control de la TB a nivel mundial.

11. Discusión

Esta revisión sistemática nos permitió ahondar en los diferentes esquemas de manejo encontrados en la literatura, teniendo en cuenta la escasez de estudios con diferentes metodologías, solo fue posible recolectar estudios observacionales de seguimiento a una cohorte, a favor de esto encontramos que la recolección de la muestra para la obtención de la población en cada estudio se hizo en varios lugares del mundo, con base en los sitios donde la OMS ha encontrado una mayor prevalencia de TB drogo resistente. Esto a fin de basar los tratamientos en la susceptibilidad de las poblaciones con mayores índices de resistencia, sin embargo al evaluar cada variable se encontró escasez en la información de las pruebas de resistencia y en índices de susceptibilidad de cada medicamento.

Aproximadamente medio millón de casos de TB MDR surge cada año, como resultado de pobre inversión en actividades básicas para el control de TB, pobre control en la distribución y calidad de los medicamentos, tratamientos inapropiados y distribución de la enfermedad en congregaciones, de acuerdo con el último boletín de la OMS (2008)¹.

La resistencia a la enfermedad tiene una fuerte asociación con el previo tratamiento de la misma, en pacientes previamente tratados la probabilidad de resistencia a cualquier medicamento es 4 veces mayor y de TB MDR 10 veces mayor que en la población no tratada¹. Los países con mayores índices de TB (India y China) tienen entre 4.4 % y 26.9 % de pacientes previamente tratados de la población incluida en el programa DOTS (Directly Observed Therapy – Short Course). En nuestro estudio realizado en Shangai China, observamos que 397 (80.3%) del total de pacientes reclutados habían sido tratados previamente, y pese a que la mortalidad no es significativa, la tasa de cura tampoco lo es, esto podría explicarse o bien por el antecedente de tratamiento previo por mínimo 1 mes, como por la pobre adherencia al tratamiento, sabiendo que solo el 26.84 % hicieron el tratamiento completo. Además se encontró que el tratamiento previo se mantiene como una constante en más de la mitad de los pacientes evaluados en cada estudio. Si comparamos los resultados obtenidos en la revisión sistemática de Sotgiu²⁴, 9 de los 13 estudios analizados allí evaluaron el tratamiento previo entre los pacientes

MDR TB con cifras similares, entre el 53 y el 96 % de la población a estudio había sido previamente tratada.

Otra variable altamente asociada con pobres resultados es la presencia de XDR TB, de acuerdo con el último reporte de la OMS¹ las cepas de XDR se han triplicado desde el 2000 con un porcentaje aproximado del 20 % del total de MDR, y dichas cepas se han encontrado predominantes en pacientes con VIH, en nuestra revisión sistemática no es posible hacer la diferenciación de los casos MDR y XDR con VIH, pero en Farley⁴ parten de los pacientes con TB drogo resistente y los dividen en VIH positivos y negativos, encontrando mayores tasas de éxito en los pacientes VIH negativo y mayor mortalidad en los VIH +. Por otra parte en las cohortes observadas por Tang¹⁰ y Cavanaugh³ se excluyeron a los casos VIH (-), observando una tasa de cura representativa del 56.2% en la muestra seguida por Cavanaugh³, pero los datos son insuficientes para afirmar que la ausencia de VIH siempre se asocia con desenlaces positivos.

El diseño del esquema de manejo se presume requiere algo más que un protocolo a seguir, según los lineamientos de la OMS se requiere además el criterio de un médico experto en el tema y otros factores en los cuales se haga la diferenciación de grupos a tratar según si habían recibido manejo previo o no, disponibilidad de medicamentos de 1ª y 2ª línea y el enfoque individual a los pacientes con VIH. Basándonos en esto no es del todo erróneo dar un manejo individualizado, en nuestra revisión los textos de Bonilla², Farley⁴ et al y Rodríguez⁹ dieron manejo estandarizado, sin lograr superioridad relevante en los porcentajes de cura. La revisión sistemática realizada por Sotgiu en el 2009 encontró que tan solo 2/13 de las cohortes en seguimiento usaron esquemas estandarizados.²⁴

En el estudio realizado por Jacobson et al, al menos el 50 % recibieron una fluoroquinolona (FQ) de última generación, con una proporción de favorabilidad del 59.3 %, mientras que en otros estudios en los cuales menos del 50 % de la población recibió una FQ esta proporción cayó al 30.6 %. Lee²⁰ realizó un ensayo clínico aleatorizando los 2 grupos para recibir linezolid de forma temprana y tardía y en diferentes dosis, encontrando un beneficio adicional dado por la reducción en el tiempo de conversión de los cultivos, siendo mucho más rápido en el grupo que inicio manejo temprano; 87 % tuvieron conversión en los primeros 6 meses de tratamiento.

En nuestra revisión no fue posible determinar una relación entre los resultados de tratamiento exitoso con el uso en común de algún medicamento en particular, ya que los datos eran insuficientes para hacer una comparación confiable.

En el encuentro realizado por la OMS en el 2012 se dijo de la clofazimina que es uno de los medicamentos de 2ª línea más importante en el manejo de la XDR, su uso se vio favorecido en el estudio realizado por Dey¹⁴ al observar una marcada disminución de los eventos adversos serios en comparación con otros medicamentos de segunda línea, adicional a esto es más accesible y es de bajo costo, pese a lo anterior concluyen que faltan estudios clínicos en pacientes con VIH y en niños antes de definir su uso como parte básica de un régimen estandarizado.

En cuanto a eventos adversos es poca la información que se logra obtener del seguimiento a estas cohortes, en esta revisión 5/9 estudios no incluyen datos sobre reacciones adversas a medicamentos, y de los 4 restantes solo Lee⁶ especifica qué tipo de reacciones adversas según el sistema comprometido son más frecuentes y hace hincapié en los efectos posiblemente asociados a levofloxacina y moxifloxacina y Keshavjee⁵ quien evalúa frecuencia de eventos adversos serios y no serios en los pacientes MDR y XDR.

Finalmente la posibilidad de optar por otras opciones de manejo se reduce a terapias coadyuvantes, más no definitivas como es el caso de la cirugía, Seung-Kyu Park³³ argumenta con base en la literatura que los casos de TB bien localizada, con cavernas confinadas a la porción pulmonar removida permiten que allí queden solo unas pocas mycobacterias resistentes, logrando una mayor respuesta al manejo con isoniacida y Rifampicina, y demostraron que esta terapia en conjunto con otros medicamentos de 1ª línea pueden inhibir exitosamente el crecimiento y la infección residual en los pacientes con TB MDR y XDR, y finalmente llevar a cura duradera en el tiempo. Con base en esto se podrían inferir que la tasa de cura en los 5 estudios que incluyeron la cirugía como variable a analizar en nuestra revisión fue superior, sin embargo los resultados de tratamiento exitoso no son concordantes con dicha teoría.

Limitaciones:

Consideramos que pese a ser un beneficio tener información de diferentes países con los más altos índices de resistencia, esto podría contribuir también con un mayor sesgo en la interpretación de los resultados, es necesaria la realización de futuros estudios con los cuales se logren reunir datos claros y conclusivos en cuanto al manejo de la tuberculosis resistente.

Por otra parte el tamaño de la muestra resulta pequeño, al encontrar un ligero grado de heterogeneidad en cada estudio obtenido, se aumentó el riesgo de deducciones confusas y por lo tanto el sesgo durante la interpretación de resultados.

Otra limitante es la presencia de esquemas de manejo no estandarizados en la mayoría de artículos revisados. Esto impide hacer un análisis objetivo de un posible esquema que unifique estrategias comunes, por lo tanto el planteamiento inicial del estudio pierde su objetivo.

Finalmente no existe un sistema de información estándar que evalúe los resultados y los codifique de igual forma, por lo que encontramos vacíos en los resultados de cada uno de los 9 estudios, con deficiencias diversas, por lo cual resulta importante clasificar los datos de la misma forma, así como ya se tiene una fuente clara de interpretación.

12. Conclusiones

De acuerdo con los planteamientos iniciales de la actual revisión sistemática, hemos logrado hacer una revisión completa de la literatura disponible sobre los esquemas de manejo que se usan desde el 2008 en aras a disminuir las tasas de resistencia de Tuberculosis.

Hemos revisado variables demográficas, clínicas, y los desenlaces del tratamiento, siendo estos últimos los objetivos principales de la revisión. Se encontró que las tasas de cura en general son favorables sin hacer diferencia en los pacientes con TB MDR o XDR, adicionalmente existen factores de riesgo que conllevan a peores desenlaces como lo es el haber recibido tratamiento previo, el ser VIH (+) y factores demográficos también de alta prevalencia como el alcoholismo y adquirir la enfermedad en sitios de reclusión. Sin embargo no es posible obtener un esquema de manejo que se asocie con mejores resultados en comparación con otros. De lo anterior se infiere que hacen falta estudios que permitan tener mayor claridad sobre cómo enfocar el tratamiento y dirigirlo según las características de cada paciente.

Respecto al resto de desenlaces también fue usual ver que la tasa de retiro es relativamente frecuente, y esto podría estar relacionado con resultados menos exitosos, es necesario continuar generando estrategias de prevención secundaria que disminuyan la pobre adherencia al tratamiento y así mismo disminuir el riesgo de contagio de una enfermedad de fácil diseminación. Otra estrategia a plantear es el diagnóstico de tamizaje a la población en general, pese a ser claro que existen poblaciones con más riesgo de tenerla, cualquier persona podría adquirirla, esto se ve reforzado por las cifras de contagios nuevos al año que viene en ascenso, lo cual significa que se debería hacer un control más estricto en cuanto a prevención primaria.

Por todo lo anterior es claro que se necesita hacer una mejor optimización de las terapias disponibles, en conjunto con otras intervenciones que sirven de coadyuvantes como la cirugía. Por ahora se deben continuar los estudios para identificar el esquema de medicación que logre mayor número de pacientes curados, a la espera de los nuevos medicamentos, aún en investigación como lo es el PNU 100480 (fase IIb) o incluso la gatifloxacina ya disponible para el manejo de los pacientes con TB XDR ²⁴

13. Referencias:

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control Report. Geneva, World Health Organization, 2008.
2. Bonilla C, Crossa A, Jave H, Mitnick C, Jamanca R, Herrera C. Management of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Peru: Cure Is Possible. *PLOS One*. 2008; (3) 8.
3. Cavanaugh J, Kazenny B, Nguyen M, Kiryanova E, Vitek E, Korosheva T. Outcomes and follow-up of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Orel, Russia, 2002–2005. *The international Journal and tuberculosis and lung disease*. 2012; 16(8):1069–1074
4. Farley J, Ram M, Pan W, Waldman S, Cassell G, Chaisson R. Outcomes of Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) among a Cohort of South African Patients with High HIV Prevalence. *PLOS one*. 2011;6(7).
5. Keshavjee S, Gelmanova I, Farmer P, Mishustin S, Strelis A, Andreev Y. Treatment of extensively drug resistant in Tomsk, Russia: A retrospective cohort study. *The Lancet*. 2008;(372).
6. Lee J, Lee C-H, Kim D, Yoon H, Kim J, Lee S-M. Retrospective Comparison of Levofloxacin and Moxifloxacin on Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes. *The Korean journal of internal medicine*. 2011;26:153-159.
7. Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, Sture I, Kammerer S, Chen M-P. Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000– 2004. *European Respiratory Journal*. 2010; 36:584–593.
8. Mitnick C, Shin S, Seung K, Rinch M, Atwood S, Furin J. Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *The new England journal of medicine*. 2008;359:563-74.
9. Rodríguez M, Monedero I, Caminero A, Encarnacion M, Domínguez Y, Acosta I. Successful management of multidrug-resistant tuberculosis under programme conditions in the Dominican Republic . *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(4);520–525.
10. Tang S, Qing Z, Jinming Y, Yidian L, Wei S, Hua S. Extensively drug-resistant tuberculosis at a tuberculosis specialist hospital in Shanghai, China: Clinical characteristics and treatment outcomes. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 2011; 43: 280–285.
11. Amornarat A, Limsomboon P, Nateniyom S, Wattanaamornkiat W, Konsakorn S, Moolphate S. Directly observed therapy and improved tuberculosis treatment outcomes in Thailand. *PLOS One*. 2008; 3(8).
12. Ahija S, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona J.. Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: An Individual Patient Data Meta-analysis of 9,153 Patients. *PLOS medicine*. 2012;9(8).

13. Datta S, Hassan G, Kadri S, Qureshi W, Kamili M, Singh H. Multidrug-Resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Kashmir, India. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4(1):019-023
14. Dey T, Brigden G, Cox H, Shubber Z, Cooke G, Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013; 68: 284–293
15. Espinal M, Kim S, Suarez P, Kam K, Khomenko A, Migliori G. Standard short course chemotherapy. Treatment outcomes in sixty countries. *JAMA*. 2000; 283:2537 – 2545.
16. Gler M, Skripconoka V, Sánchez E, Xiao H, Cabrera J, Vargas D. Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *The new England journal of medicine*. 2012;366(23).
17. Jacobson K, Tierney D, Jeon C, Mitnick C, Murray M. Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical infectious diseases*. 2010;51(1):6-14.
18. Jeon C, Hwang S, Min J, Prevots D, Goldfeder L, Lee H. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Sout Korea: Risk Factors and Treatment Outcomes among Patients at a Tertiary Referral Hospital. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:42–9.
19. Jones E, Ayakaka I, Levin J, Reilly N, Munbowa F, Dryden S.. Effectiveness of the Standard WHO Recommended Retreatment Regimen (Category II) for Tuberculosis in Kampala, Uganda: A Prospective Cohort Study. *PLOS One*.2011;8 (3).
20. Lee M, Lee J, Carroll M, Choi H, Min S, Song T. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *The new England journal of medicine* .2012;367:1508-18.
21. Hua LC, Li L, Chen Z, Wang Q, Liang Y, Zhu B. Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with MDR and XDR Tuberculosis in a TB Referral Hospital in Beijing: A 13-Year Experience. *PLOS one*. 2011: 6(4).
22. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcántara F. Community-Based Therapy for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Lima, Peru. *The new England journal of medicine*. 2003;348:119-28.
23. Joseph P, Bhaskara V, Sunder N, Fredrick J, Ramachandran J, Raman B. Outcome of standardized treatment for patients with MDR-TB from Tamil Nadu, India. *Indian J Med Res*. 2011;133(5): 529–534.
24. Sotgiu G, Ferrara G, Matteelli A, Richardson M, Centis R, Ruesh S. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. *European Respiratory journal*. 2009; 33: 871–881.
25. Tahao Glü K, Torun T, Sevim T, Atac G, Kir A, Karasulu L. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey.*The new England journal of medicine*. 2011;345(3)

26. Van Deun A, Maug A, Salim A, Kumar P, Ranjan M, Daru P. Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010; (182):684–692.
27. Xu HB, Hian R, Li L, Xiao H. Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2012; 16(3):358–363.
28. Yew W, Chan C, Leung C, Chau C, Tam c, Wong P. Comparative Roles of Levofloxacin and Ofloxacin in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis Preliminary Results of a Retrospective Study From Hong Kong . *CHEST*. 2003; 124(4).
29. Koul A, Arnoult E, Lounis N, Guillemont J, Koen A. The Challenge of new drug discovery for tuberculosis. *Nature*. .2011; 469.
30. Gandhi N, Nunn N, Dheda K, Schaaf S, Zignol M, Soolingen D, Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *LANCET*. 2010; 375: 1830–43
31. Pontali E, Matteelli A, Migliori G. Drug-resistant tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19:266–272
32. Prasad R.M. Multidrug and Extensively Drug-Resistant TB (M/XDR-TB) Management: Current Issues. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2013. IN PRESS.
33. Seung-Kyu Park, Kim J, Kang H, Cho J, Smego R jr. Pulmonary resection combined with isoniazid- and rifampin-based drug therapy for patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009;(13):170—175.
34. Caminero J, Sotgiu G, Zumia A, Battista G. Best drug treatment for multidrug resistant and extensively drug resistant tuberculosis. *Lancet infect Dis*. 2010; 10: 621-629.
35. Arbex M, Castro de Lima M, Ribeiro de Siqueira H, Fiúza F. Antituberculosis drugs: Drugs interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1. *J Bras Pneumol*. 2010; 36(5): 626-640.
36. Arbex M, Castro de Lima M, Ribeiro de Siqueira H, Fiúza F. Antituberculosis drugs: Drugs interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2. *J Bras Pneumol*. 2010; 36(5): 641-656.
37. Umesh G. Laloo & Anish Ambaram. New antituberculous drugs in development. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010; (7):143–151.
38. Singla R, Surendra K, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res*. 2010; (132);81-86.

39. Tostmann A, Boeree M, Aarnoutse R, de Lange W, Van der Ven A, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(2):192-202.
40. Davies G, Nuermberger E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis* (2008) 88 S. (1); 65-S74.
41. Cardona P, RUTI: A new chance to shorten the treatment of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis* 2006. 86, 273–289.
42. Saukkonen J, Cohn D, Jasmer R, Schenker S, Jereb J, Nolan C, Peloquin C, Gordin F, Nunes D, Strader D, Bernardo J, Venkataramanan R, and Sterling T; on behalf of the ATS Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. (174). 935–952

ANEXOS

Figura 1: Flujograma para la inclusión de estudios en la revisión

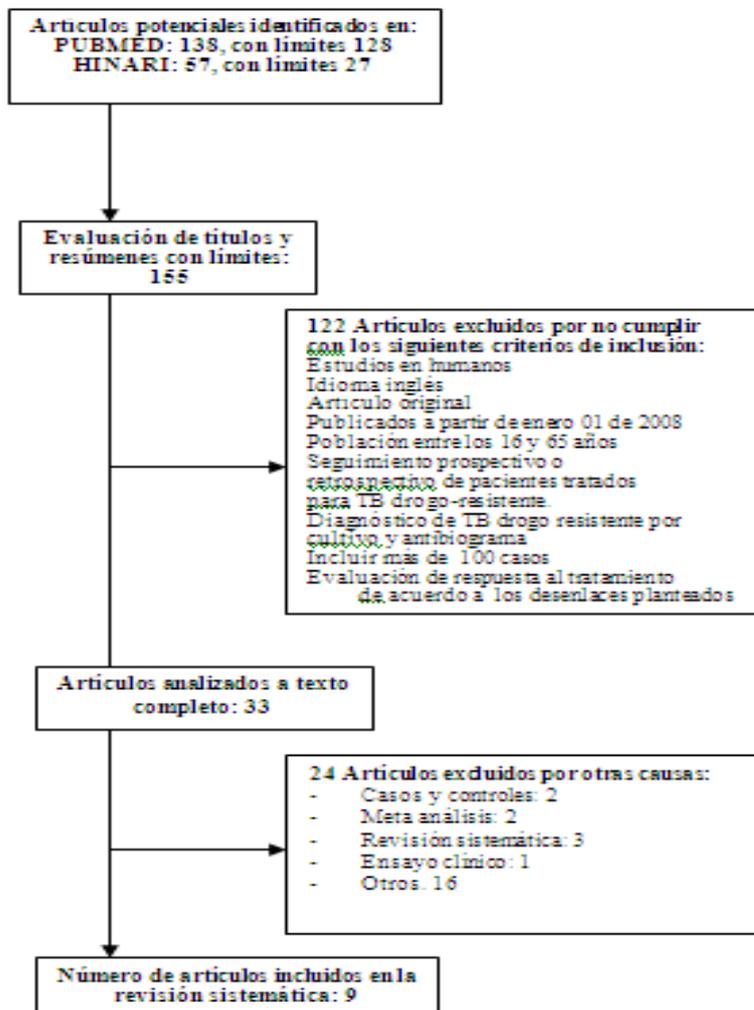


Tabla 1: Variables adicionales.

AUTOR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Bonilla	S I	SI	N O	N O	SI	OM S	SI	S I	S I	SI	SI	SI	SI	E	N O	N O
Cavanaugh³	S I	SI	N O	N O	N O	OM S	SI	S I	S I	SI	SI	SI	SI	N E	SI	N O
Farley⁴	S I	SI	SI	N O	N O	L	N O	S I	S I	SI	SI	SI	SI	E	SI	N O
Keshavjee⁵	S I	SI	N O	SI	SI	OM S	SI	S I	S I	SI	SI	SI	SI	N E	SI	SI
Lee⁶	S I	N O	N O	N O	SI	L	N O	S I	S I	SI	SI	SI	N O	N E	N O	SI
Leimane⁷	S I	SI	SI	SI	SI	OM S	SI	S I	S I	SI	SI	SI	SI	N E	SI	SI
Mitnick⁸	S I	SI	SI	SI	SI	L	SI	S I	S I	SI	SI	SI	SI	N E	SI	N O
Rodríguez	S I	N O	N O	N O	SI	OM S	N O	S I	S I	SI	SI	SI	SI	E	N O	SI
Tang¹⁰	S I	SI	N O	N O	N O	OM S	SI	S I	S I	SI	SI	SI	SI	N E	N O	N O

1. Muestra representativa (100) 2. Historia previa de tratamiento (tto) 3. Número de meses con previos tratamientos 4. Número de medicamentos usados en previos ttos y sus resistencias (MDR vs XDR) 5. Tiempo completo de tratamiento. Definiciones estándar Laserson, 2005 vs OMS 7. Definición TB XDR 8. Tiempo de conversión del cultivo 8. Cura 9. Tratamiento completo 10. Falla 11 Retiro 12 Muerte 13 VIH 14 Régimen de tratamiento (Estandarizado E, No estandarizado (NE) 15 Cirugía 16 Eventos adversos.

Tabla 2: Características epidemiológicas de pacientes incluidos en los estudios.

AUTOR	TOTAL CASOS	LOCALIZACION	AÑOS DE RECOLECCION	MDR TB	XDR TB
Bonilla²	531	Perú	1997 - 2007	494	37
Cavanaugh³	192	Russia	2002 - 2005	182	10
Farley⁴	757	Sudáfrica	2000-2004	757	0
Keshavjee⁵	608	Rusia	1998-2002	579	29
Lee⁶	171	Korea	2002-2005	154	17
Leimane⁷	1027	Latvia	2006-2010	979	48
Mitnick⁸	651	Perú	1999-2002	603	48
Rodríguez⁹	289	República Dominicana	2000-2004	289	0
Tang¹⁰	494	China	2007-2009	126	368

Tabla 3: Características demográficas de los pacientes.

AUTOR	n	Media de edad en años	n mujeres (%)	VIH + (%)	Tratamiento previo para TB (%)
Bonilla²	531	ND	ND	ND	ND
Cavanaugh³	192	42* (R 16-75)	35 (18%)	0 (0%)***	144 (74%)
Farley⁴	757	36.5** (R 18-75)	309 (41%)	287 (38%)	696 (92%)
Keshavjee⁵	608	35.8**	102 (17%)	5 (1%)***	605 (99%)
Lee⁶	171	42* (R 28-52)	75 (44%)	ND	84 (50%)
Leimane⁷	1027	ND	247 (24%)	32 (3%)	532 (52%)
Mitnick⁸	651	32**	258 (40%)	9 (1%)	420 (65%)
Rodríguez⁹	289	31* (RIQ 34.5-40)	133 (43%)	12 (5%)	248 (86%)
Tang¹⁰	494	42*	159 (32%)	0 (0%)	397 (80%)

*Mediana, **Media, ***Con datos perdidos, n: número de pacientes, VIH+: test para virus de la inmunodeficiencia humana positivo, ND: no dato, R: Rango, RIQ: Rango intercuartílico.

Tabla 4: Variables clínicas de los estudios.

AUTOR	n. medicamentos usados	n. medicamentos con resistencia	Duración del tratamiento	Cirugía n. (%)	Eventos adversos
Bonilla ²	² ND	ND	**MDR: 28,5m ** XDR: 43,1 m	ND	ND
Cavanaugh ³	ND	ND	**621 días (DS 109)	***	ND
Farley ⁴	ND	ND	ND	ND	ND
Keshavjee ⁵	ND	ND	*MDR: 18 m (RIQ 10,1 – 21,9) *XDR: 18,5 m (RIQ 14,8 – 19,8)	MDR: 53(9%) XDR: 3(10%)	MDR: 388(67%) XDR: 19(65%)
Lee ⁶	*5 (RIQ: 4 - 6)	4* (RIQ: 3 -6)	*614 días (RIQ 494-776)	20(11,6)	81(47,3)
Leimane ⁷	MDR: *6(RIQ:5-6) XDR:*6 (RIQ:4-2)	MDR: *5(RIQ: 4-7) XDR: *8(RIQ: 7-9)	*MDR: 552 (RIQ: 376-640) *XDR: 525 (RIQ:323-680)	79(7,6)	MDR: 759(77,5) XDR: 39 (81,2)
Mitnick ⁸	***	MDR: 5.3+/-1,5 XDR. 8,4+/-1.1	MDR: **24.8(R 24,5-25,2) XDR: **26 (R: 24,6 – 27,8)	MDR: 87(14.4) XDR: 7(14.6)	ND
Rodríguez ⁹	***	ND	*20.7 m(RIQ: 19-22)	ND	*5(RIQ: 3-6)
Tang ¹⁰	ND	ND	ND	ND	ND

ND: no dato, m: meses, *: mediana, RIQ: Rango intercuartílico, **: media, ***con datos perdidos.

Tabla 5: Desenlaces del tratamiento

AUTOR	Tratamiento Exitoso		Tratamiento No exitoso			n. total
	Cura n(%)	Tratamiento Completo n(%)	Muerte n(%)	Falla n(%)	Retiro n(%)	
Bonilla²	359 (68)	31 (6)	47 (9)	55 (10)	39 (7)	531
Cavanaugh³	108 (56)	10 (5)	18 (9)	30 (16)	26 (14)	192
Farley⁴	159(21)	189(25)	177(23)	74(10)	158(21)	757
Keshavjee	379(62)	21(3)	31(5)	58(10)	119(20)	608
Lee⁶	100(61)	37(22)	5(3)	11(7)	12(7)	165
Leimane⁷	681(66,3)	16(1,5)	60/5,8)	124(12)	145(14,1)	1026
Mitnick⁸	424(66)	5(1)	134(20)	18(3)	65(10)	646
Rodriguez⁹	103(69)	5(3)	17(11)	13(9)	12(8)	150
Tang¹⁰	64(17)	102(27)	11(3)	171(45)	32(8)	380

n. número de pacientes, XDR: tuberculosis con resistencia extendida, MDR: Tuberculosis con multiresistencia.

