

Paquete de investigación ShORRT  
(Short, all-Oral Regimens for Rifampicin-resistant Tuberculosis)  
[Esquemas de tratamiento cortos y totalmente orales para la  
tuberculosis resistente a la rifampicina]

Esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales  
para la tuberculosis multirresistente (TB-MDR) y la tuberculosis  
resistente a la rifampicina (TB-RR):  
Evaluación de su eficacia, seguridad, viabilidad, costo-efectividad e  
impacto en la calidad de vida de los pacientes en (*nombre del país*)

Protocolo

Versión 2 - Febrero de 2020

<b>Versión</b>	<b>Fecha</b>	<b>Razón del cambio</b>
1	Diciembre 2019	
2	Febrero 2020	Inclusión de comentarios del Comité de Investigación de Ética de la OMS y aclaraciones sobre el uso de Pretomanid que no sea en el régimen de BPaL

*Este documento es una traducción del protocolo original publicado en inglés. En caso de incoherencia entre la versión en inglés y la versión en español, la versión en inglés debe ser considerada como la versión lingüística auténtica.*

## Índice

Abreviaturas y acrónimos .....	7
Abreviaturas de los medicamentos anti-TB .....	8
Acerca de este protocolo .....	9
1. Descripción general del protocolo .....	11
2. Resumen del cronograma de los diferentes componentes del estudio (Parte A y Parte B) .....	14
PROTOCOLO: PARTE A .....	15
Evaluación de la seguridad y la eficacia de esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la tuberculosis multirresistente y la tuberculosis resistente a la rifampicina en ( <i>nombre del país</i> ) .....	15
2.1 Cronograma de exámenes durante las fases de tratamiento y seguimiento del estudio.....	16
3. Consideraciones previas.....	18
3.1 Tuberculosis multirresistente .....	18
3.2 Las directrices consolidadas de la OMS de 2019 para el tratamiento de la TB-MDR.....	18
3.3 Investigación operativa sobre los esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-MDR .....	18
3.4 Fundamentos de la investigación sobre el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR en ( <i>nombre del país</i> ).....	19
3.5 Epidemiología de la TB y la TB-MDR en ( <i>nombre del país</i> ) .....	19
3.6 Tratamiento de la TB-MDR en ( <i>nombre del país</i> ) .....	19
3.7 Financiación de la salud y protección social en ( <i>nombre del país</i> ) .....	20
3.8 Adquisición de fármacos en ( <i>nombre del país</i> ) .....	20
4. Evidencia sobre los fármacos propuestos en este estudio.....	21
4.1 Fármacos nuevos y reposicionados .....	21
4.1.1 Bedaquilina.....	21
4.1.2 Clofazimina .....	22
4.1.3 Delamanid .....	22
4.1.4 Levofloxacina.....	23
4.1.5 Linezolid .....	24
4.1.6 Moxifloxacina .....	25
4.1.7 Pretomanid.....	25
4.2 Evidencia sobre los otros fármacos propuestos en este estudio.....	25
4.2.1 Isoniazida.....	25
4.2.2 Etambutol.....	26
4.2.3 Pirazinamida.....	26
5. Objetivos del estudio .....	28
5.1 Objetivo principal .....	28
5.2 Objetivos secundarios .....	28
6. Diseño del estudio .....	28
6.1 Una única cohorte .....	28
6.2 Diseño escalonado.....	29

<b>7. Población del estudio.....</b>	<b>30</b>
7.1 Población del estudio .....	30
7.2 Criterios de inclusión .....	30
7.3 Criterios de exclusión.....	30
7.4 Tamaño de la muestra .....	31
<b>8. Esquemas de tratamiento en investigación .....</b>	<b>32</b>
8.1 Esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR propuestos .....	32
8.2 Posología .....	33
8.3 Acceso a la formulación pediátrica de delamanid para pacientes pediátricos .....	33
8.4 Procedimiento luego de interrupciones del tratamiento .....	33
8.5 Procedimiento en caso de fracaso terapéutico.....	33
<b>9. Medición de las variables de interés .....</b>	<b>33</b>
9.1 Variables de interés principales .....	33
9.2 Variables de interés secundarias .....	34
<b>10. Definiciones clave .....</b>	<b>34</b>
<b>11. Plan de investigación .....</b>	<b>36</b>
11.1 Inscripción de los pacientes y cronograma .....	36
11.2 Selección y exámenes al inicio .....	36
11.3 Exámenes durante el tratamiento .....	37
11.4 Suspensión del esquema del estudio.....	38
11.5 Seguimiento postratamiento.....	38
<b>12. Monitoreo, gestión, notificación y registro de la seguridad.....</b>	<b>39</b>
12.1 Monitoreo de la seguridad .....	39
12.2 Gestión de la seguridad .....	39
12.3 Notificación de la seguridad .....	40
12.4 Registro de la seguridad .....	40
<b>13. Recopilación y gestión de datos .....</b>	<b>40</b>
<b>14. Análisis de datos.....</b>	<b>41</b>
14.1 Características iniciales de la población del estudio.....	41
14.2 Estimación de las variables de interés .....	41
14.3 Control de los factores de confusión.....	41
<b>15. Consideraciones éticas .....</b>	<b>42</b>
15.1 Aprobación ética.....	42
15.2 Protección de la confidencialidad y de los pacientes .....	42
15.3 Consentimiento informado .....	42
<b>16. Consideraciones administrativas .....</b>	<b>42</b>
16.1 Gobernanza del estudio.....	43
16.2 Equipo del estudio .....	43
<b>17. Propiedad e intercambio de datos.....</b>	<b>43</b>
<b>18. Presupuesto del estudio.....</b>	<b>44</b>
<b>PROTOCOLO: PARTE B .....</b>	<b>45</b>

**Evaluar la aceptabilidad, la viabilidad, los costos y el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud de esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para**

pacientes con tuberculosis multirresistente y resistente a la rifampicina en ( <i>nombre del país</i> ) .....	45
<b>1. Prólogo</b> .....	<b>45</b>
<b>2. Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)</b> .....	<b>46</b>
2.1 Información general .....	46
2.2 Objetivo del estudio .....	46
2.3 Diseño del estudio .....	46
2.4 Población del estudio .....	47
2.5 Procedimientos del estudio .....	47
2.6 Instrumentos de medición.....	48
2.7 Análisis de datos.....	48
<b>3. Medición del estigma</b> .....	<b>49</b>
3.1 Información general .....	49
3.2 Objetivo del estudio .....	50
3.3 Diseño del estudio .....	50
3.4 Población del estudio .....	51
3.5 Herramientas de medición .....	51
3.6 Análisis de datos.....	51
<b>4. Viabilidad e indicadores de proceso para la implementación de esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR</b> .....	<b>52</b>
4.1 Información general .....	52
<b>5. Aceptabilidad de los servicios de apoyo a los pacientes y el modelo asistencial para los pacientes y los prestadores de servicios de salud</b> .....	<b>54</b>
5.1 Información general .....	54
5.2 Objetivo del estudio .....	54
5.3 Población del estudio .....	54
5.4 Diseño del estudio .....	54
5.5 Herramienta de recopilación de datos.....	55
<b>6. Análisis de costos y costo-efectividad</b> .....	<b>56</b>
6.1 Información general .....	56
6.2 Objetivo del estudio .....	56
6.3 Diseño del estudio .....	56
6.4 Recopilación de datos.....	57
6.5 Análisis de datos.....	58
<b>Anexo 1. Esquemas de tratamiento evaluados en determinados ensayos clínicos en curso</b> .....	<b>59</b>
<b>Anexo 2. Posología de los medicamentos utilizados en los esquemas de segunda línea para la TB-MDR, por banda de peso, en pacientes mayores de 14 años</b> .....	<b>60</b>
<b>Anexo 3. Posología de los medicamentos utilizados en los esquemas de segunda línea para la TB-MDR, por banda de peso, en pacientes menores de 15 años</b> .....	<b>64</b>
<b>Anexo 4. Fármacos y posología en pacientes pediátricos</b> .....	<b>69</b>
<b>Anexo 5. Acceso a la formulación pediátrica de delamanid</b> .....	<b>71</b>
<b>Anexo 6. Centros del estudio: criterios de selección</b> .....	<b>72</b>
<b>Anexo 7. Tratamiento de pacientes hospitalizados y ambulatorios</b> .....	<b>73</b>

<b>Anexo 8. Eventos adversos de especial interés.....</b>	<b>74</b>
<b>Anexo 9. Eventos adversos: clasificación en grados, causalidad, definiciones .....</b>	<b>75</b>
<b>Anexo 10. Escala modificada de la disnea, del Consejo de Investigación Médica .....</b>	<b>77</b>
<b>Anexo 11. Formulario de consentimiento.....</b>	<b>78</b>
<b>Anexo 12. Formulario de asentimiento informado .....</b>	<b>82</b>
<b>Anexo 13. Formulario de consentimiento para el padre/la madre/el tutor .....</b>	<b>86</b>

## Abreviaturas y acrónimos

<b>aDSM</b>	Farmacovigilancia activa y gestión de la seguridad de los fármacos anti-TB
<b>AR</b>	Antirretroviral
<b>BPNS</b>	Prueba breve para neuropatía periférica
<b>CIM</b>	Concentración inhibitoria mínima
<b>CTCAE</b>	Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos
<b>CVRS</b>	Calidad de vida relacionada con la salud
<b>DAIDS</b>	Tabla de la División de SIDA para la clasificación de la gravedad de los eventos adversos en adultos y niños
<b>DMID</b>	División de Microbiología y Enfermedades Infecciosas
<b>PSD</b>	Prueba de sensibilidad a drogas
<b>EA</b>	Evento adverso
<b>EAG</b>	Evento adverso grave
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EMA</b>	Agencia Europea de Medicamentos (por sus siglas en inglés)
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (por sus siglas en inglés)
<b>GDI</b>	Iniciativa mundial para la TB farmacorresistente de la Alianza Alto a la TB (por sus siglas en inglés)
<b>GFATM</b>	Fondo Mundial para la Lucha contra el SIDA, la TB y la Malaria
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>KNCV</b>	KNCV Tuberculosis Foundation
<b>MR</b>	Multirresistencia
<b>MSF</b>	Médecins Sans Frontières
<b>MTB</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PNT</b>	Programa Nacional de Control de la Tuberculosis
<b>PS</b>	Personal de salud
<b>RAF</b>	Reacciones adversas a los fármacos
<b>RAM</b>	Resistencia a los antimicrobianos
<b>STR</b>	Esquema de tratamiento más corto
<b>TAR</b>	Tratamiento antirretrovírico
<b>TB</b>	Tuberculosis
<b>TB-DR</b>	Tuberculosis farmacorresistente
<b>TB-MDR</b>	Tuberculosis multirresistente
<b>TB-RR</b>	Tuberculosis resistente a la rifampicina
<b>TB-XDR</b>	Tuberculosis extensamente resistente
<b>TE</b>	Tratamiento estándar
<b>TSH</b>	Hormona estimulante de la tiroides
<b>USAID</b>	Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana

## Abreviaturas de los medicamentos anti-TB

<b>Am</b>	Amikacina
<b>Bdq</b>	Bedaquilina
<b>Cs</b>	Cicloserina
<b>Cm</b>	Capreomicina
<b>Cfz</b>	Clofazimina
<b>Dlm</b>	Delamanid
<b>E</b>	Etambutol
<b>Eto</b>	Etionamida
<b>FQ</b>	Fluoroquinolonas
<b>H, INH</b>	Isoniacida
<b>Km</b>	Kanamicina
<b>Lfx</b>	Levofloxacina
<b>Lzd</b>	Linezolid
<b>Mfx</b>	Moxifloxacina
<b>Ofx</b>	Ofloxacina
<b>Pa</b>	Pretomanid
<b>PAS</b>	Ácido paraaminosalicílico
<b>Pto</b>	Protionamida
<b>R, RIF</b>	Rifampicina
<b>S</b>	Estreptomina
<b>Tzd</b>	Terizidona
<b>Z</b>	Pirazinamida

## Acerca de este protocolo

En el presente documento, se describe un modelo de protocolo para realizar estudios de investigación operativa, a fin de evaluar la eficacia, la seguridad, la viabilidad y el costo de esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR, y su impacto en la calidad de vida de los pacientes con TB-RR/MDR. Este protocolo se encuentra en constante evolución. A medida que surja nueva evidencia relativa a cualquier aspecto de este trabajo, se publicará una versión actualizada en esta dirección: [https://www.who.int/tdr/research/tb\\_hiv/shorrt/en/](https://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/shorrt/en/).

En la **Parte A** de este documento, se incluye el principal modelo de protocolo, donde se describen estudios de implementación en los que se investiga la eficacia y la seguridad de esquemas más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR.

En la **Parte B** de este documento, se describen los protocolos para la investigación complementaria recomendada en las siguientes áreas:

- Calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con TB-MDR (Sección 2)
- Medición del estigma que experimentan los pacientes con TB-MDR y los prestadores de servicios de salud (Sección 3)
- Viabilidad e indicadores de proceso para la implementación de esquemas más cortos y totalmente orales para la TB-MDR (Sección 4)
- Aceptabilidad de los servicios de apoyo a los pacientes y el modelo asistencial para los pacientes y los proveedores de atención médica (Sección 5)
- Análisis de costo-efectividad (Sección 6)

El texto básico de este documento está en negro. Las secciones de este protocolo que están en *rojo y cursiva* son áreas que los investigadores del estudio deben adaptar al contexto local y notas explicativas. El texto en *azul* identifica los temas de investigación complementarios descritos en la Parte B de este documento y mencionados anteriormente. Los investigadores pueden integrar secciones relevantes de la investigación complementaria recomendada al protocolo principal o elaborar protocolos independientes para subestudios de interés.

Se analizaron y acordaron los fundamentos para este protocolo con el Programa Mundial de TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La elaboración de este documento fue dirigida por el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR) de la OMS (Corinne Merle y Debora Pedrazzoli).

El proceso fue guiado por un panel de expertos de las siguientes instituciones:

*Damien Foundation; Iniciativa mundial para la TB farmacorresistente (GDI) (Stop TB Partnership); Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (La Unión); KNCV Tuberculosis Foundation; Médecins Sans Frontières (MSF); Partners in Health; The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; Fondo Mundial para la Lucha contra el SIDA, la TB y la Malaria (GFATM); Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID); Karolinska Institutet; Harvard University; Liverpool School of Tropical Medicine (LSTM); London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM); McGill University; Programa Nacional de Control de la TB de Benín, República Democrática del Congo, República Democrática Popular Lao, Nigeria, Centro de Salud Pública del Ministerio de Salud de Ucrania; representantes de la sociedad civil; oficinas regionales de la OMS, Comité Regional Luz Verde (SEARO).*

Partes de este documento se adaptaron de los siguientes documentos proporcionados por los colaboradores técnicos:

- a. Global Drug-resistant TB Initiative (GDI): The evaluation of effectiveness and safety of novel shorter treatment regimen for multi-drug resistant tuberculosis. Mayo de 2018.
- b. DESTROY TB, Discovering Evidences Supporting the effectiveness of new Treatment for drug Resistant Tuberculosis. USAID; agosto de 2018.
- c. STREAM. The evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB). ISRCTN18148631. Versión 8.0. 13 de abril de 2018.
- d. RISE. (R)emoved (I)njectable modified (S)hort – course regimens for (E)Xpert Multidrug Resistant Tuberculosis: Programmatic Feasibility and Clinical Effectiveness in Tanzania; National Tuberculosis and Leprosy Programme.
- e. Effectiveness and safety of an injectable-free shorter regimen for Rifampicin resistant and Multidrug Resistant Tuberculosis treatment in Rusafa District, Baghdad, IRAQ. Médecins Sans Frontières; octubre de 2018.
- f. World Health Organization. Tuberculosis patient cost surveys: a handbook. Ginebra, Suiza, 2017.
- g. TB stigma measurement guidance. KNCV Tuberculosis Foundation. Challenge TB 2018.

Este protocolo va acompañado de un kit de herramientas para la recopilación de datos y un folleto de los procedimientos clave del estudio de OMS/TDR.

#### Agradecimientos

Jay Achar, Vineet Bhatia, Amy Bloom, Jonathon Campbell, Sarabjit Chadha, Masud Dara, Andrei Dadu, Dennis Falzon, Katherine Fielding, Jennifer Furin, Agnes Gebhard, Christine Ho, Ernesto Jaramillo, Inge Koppelaar, Jeremy Hill, Maria Idrissova, Viktoriya Livchits, Knut Lönnroth, Tiziana Masini, Fuad Mirzayev, Carole Mitnick, Ignacio Monedero, Fukushi Morishita, Asif Muhammad, YaDiul Mukadi, Mariam Otmani Del Barrio, Alberto Piubello, Laura Rosu, Anna Scardigli, Kseniia Serdiuk, Bertie Squire, Edine Tiemersma, Ewan Tomeny, Mohammed Yassin, Askar Yedilbayev, Sabine Verkuil, Eliud Wandwalo, Fraser Wares, Matteo Zignol.

#### Financiación

Se agradece al Gobierno de los Países Bajos por el apoyo económico para el desarrollo de este trabajo.

## 1. Descripción general del protocolo

*En la tabla que se encuentra a continuación, se resume el protocolo completo (Parte A y Parte B). No obstante, los investigadores pueden optar por utilizar únicamente la Parte A del protocolo o la Parte A y determinados componentes de la Parte B del protocolo. Por lo tanto, se debe modificar este resumen en consecuencia.*

<b>TÍTULO</b>	Esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la tuberculosis multirresistente (TB-MDR) y la tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR): Evaluación de su eficacia, seguridad, viabilidad, costo-efectividad e impacto en la calidad de vida de los pacientes en <i>(nombre del país)</i>
<b>INVESTIGADOR/ UBICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<i>Deberá ser completado por los investigadores.</i>
<b>FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO</b>	Se pueden utilizar esquemas de tratamiento nuevos, más cortos y totalmente orales para la TB-MDR/TB-RR/MDR en los programas nacionales contra la TB, en condiciones de investigación operativa. El objetivo de este protocolo es proporcionar una metodología estandarizada para realizar dichas investigaciones operativas para que los datos generados se armonicen entre los diferentes contextos de implementación.
<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	Determinar la eficacia, la seguridad, la viabilidad, la costo-efectividad y el impacto en la calidad de vida de esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR de 9/12 meses de duración bajo condiciones programáticas.
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	Estudio longitudinal con una única cohorte de pacientes que reciben el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR.  En su defecto, un diseño escalonado ( <i>stepped-wedge</i> ) para comparar a los pacientes que reciben el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR y a los pacientes que reciben el esquema de tratamiento estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país.
<b>POBLACIÓN DEL ESTUDIO</b>	La población del estudio incluye a pacientes con TB y evidencia de resistencia al menos a la rifampicina mediante PSD convencional (basada en cultivos) o PSD molecular rápida.
Principales criterios de inclusión	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Está dispuesto y puede otorgar su consentimiento informado para participar en el proyecto de investigación y el seguimiento (consentimiento firmado o con un testigo si el paciente es analfabeto; consentimiento firmado o con un testigo por parte del padre/de la madre o del tutor legal del niño).</li> <li>2. Se ha confirmado TB por métodos bacteriológicos o moleculares con evidencia de resistencia a al menos la rifampicina (o para niños que probablemente tengan TB-RR/MDR por haber estado en contacto cercano con un caso confirmado de TB-RR/TB-MDR).</li> </ol>
Principales criterios de exclusión	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No puede tomar medicamentos por vía oral.</li> <li>2. Debe tomar medicamentos contraindicados con los medicamentos del esquema para TB-RR/MDR.</li> <li>3. Se sabe que es alérgico a alguno de los fármacos del esquema para TB-RR/MDR.</li> <li>4. Tiene un intervalo QTcF <math>\geq 500</math> ms al inicio que no se corrige con tratamiento médico.</li> </ol>
Cantidad total prevista de pacientes	Depende de la cantidad de pacientes con TB-RR/MDR atendidos en cada centro del estudio en el país y del diseño del estudio.
Cantidad prevista de centros del estudio	Depende del tratamiento de la TB-MDR en el país y del diseño del estudio.

<p><b>Propuestas de esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-MDRTB-RR/TB-MDR</b></p>	<p><b><i>Nota:</i></b> Los países deben elegir el esquema de tratamiento más adecuado en función de las condiciones epidemiológicas y programáticas del país. Los esquemas de tratamiento que figuran a continuación se proponen según los conocimientos actuales respecto de su seguridad y eficacia. <b><u>En el Anexo 1 se enumeran esquemas de tratamiento adicionales.</u></b></p> <p><u>Para pacientes sensibles a las FQ:</u> Esquema de tratamiento: 2 Lzd-Bdq-Lfx-Cfz-Z/4 Bdq-Lfx-Cfz-Z/3 Lfx-Cfz-Z</p> <p><u>Para pacientes resistentes a las FQ:</u> Esquema de tratamiento: 6 Bdq-Pa-Lzd</p>
<p><b>Esquema de tratamiento de CONTROL (si corresponde)</b></p>	<p>Esquema estándar para TB-MDRTB-RR/MDR utilizado en el país</p>
<p><b>CRITERIOS DE EVALUACIÓN</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Eficacia:</b> <b>Variable principal:</b> la proporción de pacientes con TB-MDR/TB-RR/MDR que tienen éxito con el tratamiento, se define como “curados” o “tratamiento completado” sin recurrencia durante los 12 meses posteriores al final del tratamiento.</li> <li>2. <b>Seguridad:</b> <b>Variable principal:</b> la proporción de pacientes con TB-MDRTB-RR/MDR que tienen un evento adverso grave hasta 6 meses después de haber finalizado el tratamiento.</li> <li>3. <b>Calidad de vida relacionada con la salud</b></li> <li>4. <b>Nivel de estigma</b></li> <li>5. <b>Viabilidad</b></li> <li>6. <b>Aceptabilidad</b></li> <li>7. <b>Costo-efectividad desde una perspectiva social o sanitaria; asequibilidad e impacto socioeconómico para los pacientes</b></li> </ol>
<p><b>CRONOGRAMA DE EVALUACIÓN</b></p>	<p>Véase el cronograma que se encuentra a continuación.</p>
<p><b>CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS</b></p>	
<p><b>Tamaño de la muestra</b></p>	<p>Se podría calcular el tamaño de la muestra en función de la confianza deseada respecto de la proporción de pacientes con éxito en el tratamiento en relación con un estándar externo (o el desempeño del grupo de control).</p>
<p><b>Estrategia de muestreo/ reclutamiento</b></p>	<p>Se invitará a participar en este estudio de investigación operativa a todos los pacientes que reúnan los criterios de elegibilidad durante un período determinado.</p>
<p><b>DURACIÓN DEL ESTUDIO</b></p>	<p>✓ 9/12 meses de tratamiento</p> <p>✓ 12 meses de seguimiento una vez finalizado el tratamiento</p>

<b>(para cada paciente bajo el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para TB-MDRTB-RR/TB-MDR )</b>	
<b>FECHAS PREVISTAS PARA EL ESTUDIO</b>	Comienzo: Por determinar Finalización: Por determinar

## 2. Resumen del cronograma de los diferentes componentes del estudio (Parte A y Parte B)

*El cronograma que se presenta en esta tabla abarca tanto la Parte A como la Parte B del protocolo. Los investigadores deben adaptar esta tabla y eliminar las filas de los componentes del estudio que no se incluyan en su protocolo principal.*

*También tenga en cuenta que la tabla que se encuentra a continuación muestra el cronograma para un tratamiento de 9 meses de duración. La duración del monitoreo durante el tratamiento debe extenderse a 12 meses si esa es la duración del tratamiento seleccionado (o de acuerdo con la duración del tratamiento seleccionado).*

Componente del estudio	Inscripción	Fase de tratamiento									Seguimiento	
		M <sub>T</sub> 1	M <sub>T</sub> 2	M <sub>T</sub> 3	M <sub>T</sub> 4	M <sub>T</sub> 5	M <sub>T</sub> 6	M <sub>T</sub> 7	M <sub>T</sub> 8	M <sub>T</sub> 9/12	M <sub>S</sub> 6	M <sub>S</sub> 12
Seguridad												
Eficacia <sup>§</sup>												
Estigma <sup>§</sup>												
CVRS												
Viabilidad												
Aceptabilidad* <sup>§</sup>												
Costo-efectividad: Proveedor												
Costo-efectividad: Paciente*												

<sup>§</sup> En este estudio también se incluirá al personal de salud. El primer momento de recopilación de datos para los estudios relativos al estigma es dos semanas después del diagnóstico de TB.

<sup>§</sup> El seguimiento propuesto es de 2 visitas en un año.

\* La obtención de muestras de los pacientes se realizará durante diferentes etapas del tratamiento y durante las fases de seguimiento.

## PROTOCOLO: PARTE A

Evaluación de la seguridad y la eficacia de esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la tuberculosis multirresistente y la tuberculosis resistente a la rifampicina en *(nombre del país)*

## 2.1 Cronograma de exámenes durante las fases de tratamiento y seguimiento del estudio

	Investigación/observación	Evaluación inicial y selección	Fase de tratamiento (M=mes)									Seguimiento	
			M <sub>T</sub> 1	M <sub>T</sub> 2	M <sub>T</sub> 3	M <sub>T</sub> 4	M <sub>T</sub> 5	M <sub>T</sub> 6	M <sub>T</sub> 7	M <sub>T</sub> 8	M <sub>T</sub> 9/12	M <sub>s</sub> 6	M <sub>s</sub> 12
Evaluación clínica	Características demográficas, antecedentes médicos	X											
	Examen clínico*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X€	X€
	Consentimiento informado por escrito	X											
	Cumplimiento del tratamiento		X	X	X	X	X	X	X	X	X		
	Tratamiento concomitante		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	Eventos adversos		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Bacteriología	Frotis de esputo	X (2)	X	X	X	X (2)	X	X	X	X	X (2)	X	X
	Cultivo de esputo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	PSD (FQ/inyectables)	X										X±	X±
Análisis de laboratorio	Recuento de hemoglobina y plaquetas/Recuento de glóbulos blancos	X	X#	X#	X#	X#	X#	X#	X#	X#	X#		
	Creatinina sérica (al inicio y por indicación clínica o anomalías en el ECG)	X											
	Potasio sérico (al inicio y por indicación clínica o anomalías en el ECG)	X											
	Enzimas hepáticas séricas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
	Prueba de embarazo (mujeres)	X											
	Prueba de detección de VIH y hepatitis	X <sub>μ</sub>											
	TSH (Nota: Para los pacientes a quienes se les administra Pto/Eto)	X			X			X					
Otro	Radiografía de tórax <sup>€</sup>	X											
	ECG	X	X <sub>β</sub>	X	X	X	X	X	X	X	X		
	Agudeza visual y BPNS* (Nota: Para los pacientes a quienes se les administra Lzd y dosis altas de INH/E)	X	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)		
	Audiometría (Nota: Al inicio y mensualmente hasta finalizar el tratamiento con agentes inyectables)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
	Evaluación de discapacidad	X									X	X	X

\*Se examinará a los pacientes al menos una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento y luego una vez al mes durante todo el tratamiento. Se puede delegar esta tarea a cualquier miembro del personal de salud que esté capacitado y cuente con el apoyo para entrevistar y realizar exámenes básicos para detectar eventos adversos. En el caso de los pacientes que reciben linezolid o etambutol, se deben realizar pruebas de neuropatía periférica y pruebas de agudeza visual y daltonismo todos los meses hasta que se interrumpa la administración de linezolid y etambutol.

€ Se puede considerar contactar al paciente por teléfono si el traslado del paciente al centro de TB no es factible.

± PSD realizada al inicio (con almacenamiento de la cepa a -20 °C), tras la reversión durante el tratamiento, y si se hallan cultivos positivos, durante los 12 meses posteriores al final del tratamiento (con almacenamiento de la cepa del episodio recurrente para el análisis de genotipificación), o después de la conversión.

# Se debe realizar si el paciente toma linezolid.

μ Pruebas de hepatitis B (HepBs Ag) y hepatitis C (HCV Ab).

B Se deben realizar un ECG al inicio y ECG adicionales en las semanas 1 y 2 después del inicio del tratamiento, y luego mensualmente durante todo el tratamiento. Se debe repetir el ECG según sea necesario en caso de sospecha clínica de trastornos del ritmo cardíaco y de la conducción u otros signos clínicos (p. ej., deshidratación y desequilibrio electrolítico).

S: El seguimiento propuesto opcional dura un año y consiste en 4 visitas, una cada 3 meses. Si los recursos son limitados, se puede reducir a 2 visitas, una cada 6 meses durante un año. En este caso, se debe aconsejar a los pacientes que acudan al servicio de salud en cuanto tengan síntomas de TB.

ξ Se puede repetir la radiografía de tórax durante el seguimiento ante una sospecha de recurrencia.

*Nota: Tenga en cuenta que, si bien toda la información recopilada durante el proceso de selección es valiosa para el análisis de los subgrupos, prácticamente ninguna sería un motivo de exclusión. Es recomendable realizar estos exámenes antes de que comience el tratamiento, pero NO se debe demorar el inicio del tratamiento para completarlos.*

### 3. Consideraciones previas

#### 3.1 Tuberculosis multirresistente

*M. tuberculosis* (TB) es la causa de muerte de más personas a nivel mundial que cualquier otro agente patógeno, y la tuberculosis farmacorresistente (TB-DR) representa un tercio de las muertes por resistencia microbiana (RM). La TB multirresistente (TB-MDR) plantea una crisis de salud pública y un riesgo para la seguridad sanitaria mundial con graves consecuencias para quienes se ven afectados. A nivel mundial, se detectaron e informaron 186 772 casos de TB-RR/MDR en 2018, de los cuales el 97 % estaba sometido a tratamiento con un esquema de segunda línea. Esta cifra representa solo un tercio de las 484 000 personas que se estima que contrajeron TB-RR/MDR en 2018. Aproximadamente 214 000 personas murieron como consecuencia de esta enfermedad.

Para los casos de TB-MDR, no es eficaz el tratamiento estándar de 6 meses con medicamentos de primera línea que se utiliza en la mayoría de los pacientes con TB. A los pacientes con TB-MDR o TB resistente a la rifampicina se los trata con una combinación de fármacos diferente, que suele tener una fase intensiva de tratamiento de 8 meses y una duración total de 20 meses (este se conoce como el esquema largo de la OMS 2011). Los resultados de este enfoque suelen ser deficientes: en el último Informe mundial sobre la TB de la OMS, se difundió que solo el 56 % de los pacientes con TB-RR/MDR fueron tratados con éxito, mientras que en el 8 % de los pacientes el tratamiento fracasó, el 15 % murió y hubo un 15 % de pérdidas en el seguimiento.

Hace ya varios años que diferentes estudios intentan reducir la duración de los esquemas convencionales para la TB-MDR y utilizar una combinación de fármacos tolerable.

#### 3.2 Las directrices consolidadas de la OMS de 2019 para el tratamiento de la TB-MDR

En agosto de 2018, la OMS emitió una comunicación rápida, antes de la publicación de las directrices actualizadas y más detalladas sobre el tratamiento de la TB-RR/MDR que tuvo lugar en marzo de 2019<sup>1</sup>. Se espera que estas directrices mejoradas generen avances importantes en los resultados del tratamiento (dada la menor duración del tratamiento y la reducción de la toxicidad) y la calidad de vida de los pacientes con TB-MDR, lo que incluye un menor impacto socioeconómico. La nueva guía establece una clasificación de prioridad para los medicamentos disponibles para el tratamiento. Se ha recomendado el uso de la bedaquilina como fármaco principal en el esquema de tratamiento más prolongado de TB para pacientes con TB-RR/TB-MDR. Esto se debe priorizar al elaborar un esquema más prolongado. También se ha recomendado el uso de linezolid como fármaco principal en el esquema de tratamiento más prolongado de TB para pacientes con TB-RR/TB-MDR. Ya no se deben utilizar kanamicina y capreomicina para tratar la TB-RR/TB-MDR. Por lo tanto, el nuevo esquema de tratamiento propuesto incluye un esquema con medicamentos administrados únicamente por vía oral que dura más de 18 meses o un esquema de 9 meses que contiene un inyectable de segunda línea (amikacina). Ninguna de estas opciones es óptima.

#### 3.3 Investigación operativa sobre los esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-MDR

Algunos de los esquemas que están siendo estudiados actualmente no incluyen el uso de un inyectable de segunda línea y podrían ser más fáciles de administrar bajo condiciones programáticas y, a la vez, mejorar los resultados del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Si bien se están realizando

---

<sup>1</sup> WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, WHO, 2019  
<https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>

estudios clínicos para evaluar estos esquemas, en el caso de que los países decidan adoptar esquemas más cortos y totalmente orales modificados, la OMS recomienda su uso en condiciones de investigación operativa. La evidencia resultante de esta investigación puede fundamentar la implementación programática en (*nombre del país*) y también proporcionar datos importantes a la comunidad mundial de TB para fortalecer las bases científicas que sirven de apoyo a la guía de tratamiento.

### 3.4 Fundamentos de la investigación sobre el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR en (*nombre del país*)

Es razonable suponer que los pacientes que reciben tratamiento para la TB-MDR con esquemas más cortos y totalmente orales tendrían una mejor calidad de vida que aquellos que reciben un esquema estándar (ya sea corto o largo) para la TB-MDR debido a dos mecanismos principales. En primer lugar, un tratamiento sin inyectables podría mejorar el cumplimiento con el tratamiento por parte de los pacientes y facilitar la implementación de modelos de atención de base comunitaria. A su vez, se reducirían los costos directos que deben afrontar los pacientes al trasladarse al centro de salud para recibir las inyecciones diarias (como los costos de transporte, comida y alojamiento) y/o los costos de oportunidad asociados con la pérdida de productividad e ingresos debido a la hospitalización en la fase intensiva del tratamiento.

En segundo lugar, es probable que los esquemas de tratamiento sin inyectables que podrían disminuir la aparición de reacciones adversas mejoren el cumplimiento con el tratamiento. Por lo tanto, es probable que se pierdan menos años de vida ajustados por calidad (AVAC) y mejore, en términos generales, la calidad de vida de los pacientes en relación con la salud. Es necesario corroborar estas hipótesis con mayor evidencia para respaldar las políticas nacionales. Por último, se debe confirmar la eficacia de los esquemas de tratamiento más cortos para la TB-RR/MDR en condiciones programáticas.

### 3.5 Epidemiología de la TB y la TB-MDR en (*nombre del país*)

*En esta sección se debe describir la epidemiología de la TB y la TB-MDR en el contexto local en que se realizará el estudio. Los investigadores deben tener en cuenta los siguientes temas:*

- *la epidemiología de la TB;*
- *la cantidad de casos de TB-MDR con confirmación bacteriológica en el país informados en los dos años anteriores (casos nuevos y tratados previamente, prevalencia de la resistencia a la fluoroquinolona y a los inyectables de segunda línea en los casos de TB-MDR, otros hallazgos relevantes de las encuestas de farmacoresistencia realizadas en el país);*
- *proporción estimada de casos diagnosticados y tratados en comparación con las estimaciones de la OMS sobre la carga de la TB-RR/TB-MDR;*
- *resultados del tratamiento informados en las últimas dos cohortes de pacientes con TB-MDR (incluidos los resultados del tratamiento del esquema de tratamiento estandarizado más corto para la TB-MDR/TB-RR/MDR si se utiliza en el país);*
- *comorbilidades importantes, otros desafíos que afrontan los pacientes con TB-MDR/TB-RR/MDR en dicho país.*

### 3.6 Tratamiento de la TB-MDR en (*nombre del país*)

*En esta sección se deben describir los siguientes puntos:*

- *diagnóstico y capacidad de PSD del laboratorio de referencia nacional;*
- *avances en la implementación de la gestión programática de la TB farmacoresistente (GPTF).*
- *políticas y prácticas relacionadas con los esquemas para TB-MDR utilizados actualmente en el país;*
- *modelo de atención para la TB-MDR (p. ej., dónde se atiende a los pacientes con TB-MDR en el país, si se los hospitaliza, si la comunidad participa);*
- *desafíos de los resultados del tratamiento, en caso de que se consideren deficientes.*

### 3.7 Financiación de la salud y protección social en (nombre del país)

*En esta sección se deben describir los mecanismos de financiación de la salud y de protección social que hay en el país. Se debe especificar si los pacientes tienen un seguro médico, reciben apoyo social en especie (p. ej., vales de comida y transporte) y/o en efectivo, y mencionar los hallazgos de las encuestas sobre los costos que afrontan los pacientes con TB y sus hogares.*

### 3.8 Adquisición de fármacos en (nombre del país)

*En esta sección se deben describir los mecanismos de adquisición de fármacos a nivel nacional y el estado de inscripción de los fármacos nuevos y reposicionados de conformidad con las directrices de la OMS de 2019 para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente.*

## 4. Evidencia sobre los fármacos propuestos en este estudio

### 4.1 Fármacos nuevos y reposicionados

*En esta sección se describen, en orden alfabético, las características de los fármacos nuevos y reposicionados propuestos en este estudio. En esta sección del protocolo, solo se deben incluir los fármacos que forman parte de los esquemas elegidos para el estudio.*

#### 4.1.1 Bedaquilina

##### **Composición química y posología**

El fumarato de Bdq (bedaquilina o SIRTURO™) es un fármaco anti-micobacteriano de la familia de las diarilquinolinas. Inhibe la síntesis del trifosfato de adenosina, un mecanismo de acción novedoso. Este fármaco tiene una vida media de 5,5 meses. *Está* indicado para el tratamiento contra la TB-MDR (FDA de EE. UU., EMA). Debido a su naturaleza extremadamente lipófila, la Bdq requiere una dosis de carga de 400 mg diarios durante 14 días, seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg tres veces a la semana.

##### **Eficacia**

En un contexto de laboratorio preclínico y en experimentos con animales, se observó una gran actividad bactericida y esterilizante contra los organismos *M. tuberculosis*. Los datos recopilados de los ensayos clínicos y los estudios operativos ofrecieron suficiente evidencia para clasificar este agente en el grupo A durante la última revisión de las directrices de la OMS (2019). Se ha informado resistencia cruzada de la Bdq con la clofazimina (Cfz) debido a mutaciones en el gen Rv0678, un represor transcripcional de los genes que codifican la bomba de expulsión MmpS5-MmpL5. La Bdq ha demostrado una farmacocinética lineal y una mejor absorción cuando el fármaco se toma con comida en comparación con la toma en ayuno (que da como resultado un aumento de aproximadamente el doble en los niveles séricos del fármaco)<sup>2</sup>.

##### **Seguridad y tolerabilidad**

En el ensayo de fase IIB de la Bdq, se observó una mortalidad general más alta entre quienes recibieron Bdq en comparación con placebo, si bien los datos de otros estudios sugieren que este hallazgo no se ha observado en cohortes de observación y condiciones programáticas. La Bdq se asocia con una prolongación del QTc entre el 5 % y el 20 % de las personas que recibieron el fármaco. Dicha prolongación del QTc aún no se ha asociado con un aumento de las arritmias letales, pero sí requiere un monitoreo cuidadoso. La Bdq también puede asociarse con niveles elevados de transaminasas, pero esto se ha informado con varios fármacos utilizados para el tratamiento de la TB-MDR. En el caso de los pacientes que reciben Bdq, es fundamental que se evalúe el intervalo QTc inicial, se realice un seguimiento regular mientras se administre el fármaco y se supervise la función hepática de forma continua.

En las personas con VIH, se debe considerar con cautela el tratamiento AR con efavirenz. Según un estudio de dosis única, al parecer reduce la concentración de Bdq al inducir la CYP3A4.

Los conocimientos sobre la seguridad de la Bdq durante el embarazo y la lactancia materna son escasos. Por lo tanto, la FDA la ha clasificado en la Categoría B, ya que en los estudios de reproducción en animales no se ha podido demostrar si existen riesgos para el feto y no se han realizado estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas.

---

<sup>2</sup> Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809\\_eng.pdf#page=273](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf#page=273))

#### 4.1.2 Clofazimina

##### **Composición química y posología**

La clofazimina (Cfz) es una riminofenazina lipófila que comenzó a sintetizarse en 1954 y cuyo uso para el tratamiento de la lepra se aprobó en 1969. Aún no se conoce con certeza su mecanismo de acción, pero la evidencia existente sugiere que produce especies reactivas del oxígeno en las células de *Mycobacterium tuberculosis*. Se cree que su eficacia *in vivo* se debe a una combinación de la actividad antimicobacteriana y la propiedad antiinflamatoria de la clofazimina. A través de un modelo murino de tuberculosis crónica, Grosset y cols. demostraron que un esquema con clofazimina era significativamente más activo para lograr la conversión del cultivo y prevenir las recaídas en comparación con un esquema sin clofazimina. En los estudios se ha demostrado un período de latencia prolongado para la absorción, una alta variabilidad en cuanto a la biodisponibilidad y aclaramiento, y una vida media terminal de 70 días. Se desconoce el efecto de la duración del tratamiento sobre la eficacia y la seguridad.

##### **Eficacia**

La CIM de la clofazimina contra la *M. tuberculosis* oscila entre 0,06 µg/ml y 2,0 µg/ml. En un estudio, la concentración bactericida mínima contra la *M. tuberculosis* varió entre 0,12 µg/ml y 0,48 µg/ml. Su potente actividad contra la *M. tuberculosis* no replicante en estado hipóxico sugiere que la clofazimina podría tener potencial como fármaco esterilizante. No se han reportado mecanismos de resistencia. Tras la absorción oral, la clofazimina se distribuye ampliamente por el cuerpo y principalmente en los tejidos adiposos y en el sistema mononuclear fagocítico. La administración oral de 100 mg, 300 mg y 400 mg diarios de clofazimina en pacientes con lepra dio como resultado niveles plasmáticos promedio de 0,7 µg/ml, 1,0 µg/ml y 1,41 µg/ml, respectivamente. En las directrices consolidadas de la OMS para la TB-MDR, este fármaco se clasificó en el grupo B de los agentes para el tratamiento de la TB-MDR.

##### **Seguridad y tolerabilidad**

Los pacientes que toman clofazimina pueden tener piel seca. Además, la clofazimina provoca una coloración cutánea rojiza-negra lentamente reversible en casi todos los pacientes que reciben tratamiento durante varios meses.

La clofazimina también podría prolongar el intervalo QTc. Dicha prolongación del QTc aún no se ha asociado con un aumento de las arritmias letales, pero sí requiere un monitoreo cuidadoso. Los datos sobre la lactancia materna y el embarazo son escasos (en algunos casos se informan resultados normales y en otros, muertes neonatales). Únicamente se recomienda el uso de clofazimina durante el embarazo cuando los beneficios superan los riesgos. Es posible que los fetos expuestos en el útero o a través de la lactancia tengan una mayor pigmentación al nacer.

#### 4.1.3 Delamanid

##### **Composición química, posología y duración**

Dlm (OPC-67683 o Delyba™) es un nuevo agente derivado de una clase de compuestos denominada nitrodihidroimidazooxazoles. Inhibe la síntesis de ácido micólico, un componente de las paredes externas exclusivo de las micobacterias. Los niveles plasmáticos alcanzan el punto máximo entre 4 y 5 horas después de la administración. La vida media del Dlm es de 38 horas tras la suspensión del fármaco. En los Anexos 3 y 4 se incluye información adicional sobre la posología.

##### **Eficacia**

El Dlm también demostró actividad *in vitro* e *in vivo* contra las cepas farmacosenesibles y farmacoresistentes de *M. Tuberculosis*, y la EMA le otorgó aprobación condicional en 2014 en función de los datos de la fase IIb, que demostraron tasas más altas de conversión del cultivo, menor tiempo de conversión del cultivo y tasas más altas de éxitos terapéuticos en las personas que recibieron

menos de 2 meses de Dlm en comparación con aquellas que recibieron el tratamiento durante 2 meses o más. Luego de la obtención de los datos de la fase IIb, la OMS publicó de inmediato directrices para recomendar su uso cuando no se puede diseñar un esquema de tratamiento eficaz y para aquellos pacientes con un alto riesgo de resultados deficientes. Posteriormente, en 2016, se actualizaron estas directrices para el uso de Dlm en el tratamiento de niños y adolescentes con TB-MDR. En las directrices consolidadas de la OMS de 2019 para el tratamiento de la TB-DR, este fármaco se clasificó en el grupo C de los agentes para el tratamiento de la TB-MDR. La absorción de Dlm aumenta luego de una comida estándar.

### **Seguridad y tolerabilidad**

Si bien en los primeros estudios se observó cierta prolongación del QTc con el uso de Dlm, en el ensayo de fase III se hallaron tasas similares de prolongación del QTc al comparar los esquemas con Dlm y los esquemas con placebo. El Dlm tiene un perfil de seguridad excelente y es considerado uno de los agentes menos tóxicos utilizados en el tratamiento de la TB-MDR. En los estudios de interacción farmacológica en sujetos sanos, no se observaron interacciones clínicamente significativas al administrar Dlm con tenofovir, efavirenz o lopinavir/ritonavir. Los conocimientos sobre la seguridad del Dlm durante el embarazo y la lactancia materna son escasos. El Dlm no se ha utilizado ampliamente en niños, pero en el Anexo 4 se define y proporciona la posología recomendada para los niños.

#### 4.1.4 Levofloxacin

### **Composición química y posología**

La levofloxacin (Lfx) pertenece a las fluoroquinolonas de segunda generación. Este medicamento fue reposicionado para el tratamiento de la TB-MDR y sigue siendo uno de los medicamentos fundamentales para su tratamiento. La levofloxacin es un medicamento dependiente de la concentración y se difunde a través de la pared celular bacteriana; actúa inhibiendo la ADN girasa (topoisomerasa II bacteriana), una enzima necesaria para la replicación del ADN, la transcripción del ARN y la reparación del ADN bacteriano. La inhibición de la actividad de la ADN girasa bloquea la proliferación de las células bacterianas. Las dosis únicas por vía oral de levofloxacin de entre 50 mg y 1000 mg generan valores medios de concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y área bajo la curva de la concentración en el tiempo (area under the concentration-time curve, AUC) de aproximadamente 0,6 mg/l a 9,4 mg/l y de 4,7 mg\*h/l a 108 mg\*h/l, respectivamente; ambos aumentaron linealmente de forma proporcional a la dosis. La levofloxacin se distribuye ampliamente por todo el organismo, con un volumen medio de distribución de 1,1 l/kg, y tiene una excelente penetración en las lesiones cavitarias crónicas por TB.

Kemper y cols. (2013) demostraron que en la mayoría de los pacientes con TB-MDR la concentración sérica libre de levofloxacin tenía un cociente de concentración de levofloxacin sérica/cavitaria superior a 1. La vida media de eliminación plasmática oscila entre 6 y 8 horas en personas con función renal normal (el 80 % de la levofloxacin se excreta inalterada por vía urinaria mediante filtración glomerular y secreción tubular). Se desconoce el efecto de la duración sobre la eficacia y la seguridad.

### **Eficacia**

La levofloxacin exhibe una gran actividad anti-TB. Es posible que haya resistencia cruzada con otras fluoroquinolonas, pero puede no ser completa. Los datos sugieren una mayor actividad que la ciprofloxacina o la ofloxacina. Este fármaco se clasifica en el grupo A de los agentes para el tratamiento de la TB-MDR en las directrices consolidadas de la OMS de 2019 para la TB-MDR.

### **Seguridad y tolerabilidad**

La levofloxacinina puede provocar prolongación del QTc, pero con menor frecuencia que la moxifloxacinina. Dicha prolongación del QTc en las fluoroquinolonas se ha asociado con un aumento de las arritmias letales, por lo que requiere un monitoreo cuidadoso.

La levofloxacinina podría interferir en el aclaramiento de la lamivudina (aumentando los niveles de lamivudina), pero no se la contraindica con otros agentes antirretrovirales y no es necesario ajustar la dosis. La administración simultánea de levofloxacinina y medicamentos que contengan cationes divalentes por vía oral (como los antiácidos) puede afectar su absorción, por lo que debe evitarse. Es necesario ajustar la dosis para los pacientes con disfunción renal significativa.

Las fluoroquinolonas se han asociado con artropatía en modelos con cachorros. No obstante, hay informes de casos en los que se utilizaron fluoroquinolonas durante el embarazo sin complicaciones.

#### 4.1.5 Linezolid

### **Composición química y posología**

El linezolid (Lzd) es un antibiótico de la clase de las oxazolidinonas que inhibe la síntesis de proteína bacteriana por unión al sitio 23S del ARN ribosomal, y es activo *in vitro* contra la *M. tuberculosis*, incluidas las cepas de TB-MDR y TB-XR, en concentraciones de 1 µg/ml o menos en la mayoría de los estudios. El Lzd se ha utilizado en combinación con otros fármacos anti-TB de segunda y tercera línea en politerapias para la TB-MDR y la TB-XR con resultados variables. No obstante, no hay suficiente información respecto de una evaluación rigurosa de la dosis más segura y eficaz, la relación dosis-respuesta relativa a los resultados de TB, la contribución particular del Lzd al agregarlo a otros fármacos activos en un esquema y el uso de Lzd con otros nuevos fármacos anti-TB.

Actualmente, se recomienda iniciar el fármaco con una dosis de 600 mg diarios y administrarlo durante todo el curso del tratamiento: se puede disminuir la dosis de linezolid a 300 mg diarios o suspenderlo si se produce toxicidad limitante (se incluye más información sobre la posología en los Anexos 2 y 3).

### **Eficacia**

En dos ensayos controlados aleatorizados (15;16) y en estudios observacionales (17), se ha demostrado que el linezolid es un antibiótico que aumenta la conversión del cultivo y el éxito terapéutico en los pacientes con TB-DR. Este antibiótico es considerado un agente altamente eficaz, pero su uso está limitado por problemas de seguridad (véase a continuación). Este fármaco se clasifica en el grupo A de los agentes para el tratamiento de la TB-MDR en las directrices consolidadas de la OMS de 2019 para la TB-MDR.

### **Seguridad y tolerabilidad**

El perfil de toxicidad del linezolid, que incluye mielodepresión, neuritis óptica, neuropatía y acidosis láctica parcialmente reversibles, limita su uso (18). En los estudios, se ha observado que puede haber toxicidad limitante del tratamiento hasta en 11 % de las personas que reciben tratamiento con linezolid. Los eventos adversos ocurren principalmente cuando se administran dosis de más de 600 mg diarios de linezolid, pero por lo general se puede identificar de forma temprana con un monitoreo de rutina y suelen revertirse al suspender el fármaco o disminuir la dosis. Se podría utilizar piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) al administrar linezolid, a fin de minimizar los efectos secundarios. Los conocimientos sobre la seguridad del linezolid durante el embarazo y la lactancia materna son limitados, por lo que se recomienda tener precaución.

#### 4.1.6 Moxifloxacin

##### **Composición química, posología y duración**

Las fluoroquinolonas son inhibidores potentes de la ADN girasa y la topoisomerasa IV, y se demostró que varias quinolonas presentan actividad contra la *M. tuberculosis*. La moxifloxacin (BAY 12-8039) es una 8-metoxiquinolona altamente activa contra las bacterias y los aerobios grampositivos y gramnegativos. Tiene una vida media extensa de 11,5 a 15,6 horas que permite administrarla una vez al día. Se desconoce el efecto de la duración sobre la eficacia y la seguridad.

##### **Eficacia**

La moxifloxacin tiene actividad anti-TB y alcanza niveles elevados en los tejidos, incluidos los pulmones. La moxifloxacin está disponible en comprimidos de 400 mg que se absorben rápidamente y se excretan por vía urinaria y fecal. La moxifloxacin ha contribuido en el éxito terapéutico cuando fue utilizado de forma extraoficial como parte de esquemas para tratar la TB-MDR/XR en seres humanos. Se ha demostrado que las fluoroquinolonas de última generación cumplen una función importante en el manejo clínico de la TB-MDR y se ha recomendado su inclusión en el desarrollo de esquemas para la TB-MDR. Este fármaco se clasifica en el grupo A de los agentes para el tratamiento de la TB-MDR en las directrices consolidadas de la OMS de 2019 para la TB-MDR.

##### **Seguridad y tolerabilidad**

En ensayos clínicos con diversas indicaciones de 400 mg diarios de moxifloxacin, las reacciones adversas al fármaco más frecuentes (>3 %) fueron náuseas, diarrea, cefalea y mareo. Algunas de las reacciones adversas al fármaco graves que pueden ocurrir con la moxifloxacin son la tendinitis/ruptura de un tendón y la prolongación del QTc. Se recomienda monitorear mediante ECG el intervalo QT de los pacientes que reciben moxifloxacin a largo plazo, y no se debe utilizar el fármaco en personas con factores de riesgo que predisponen al desarrollo de arritmias.

Se suelen evitar las fluoroquinolonas durante el embarazo y la lactancia materna, ya que se ha observado artropatía en modelos con cachorros. No obstante, hay algunos informes de casos en los que se utilizaron fluoroquinolonas durante el embarazo sin complicaciones.

#### 4.1.7 Pretomanid

El pretomanid es un nitroimidazol (de la misma clase química que el delamanid), es un profármaco que se activa metabólicamente por acción de una enzima nitroreductasa y produce varios metabolitos responsables de su acción terapéutica. El pretomanid inhibe la biosíntesis de la pared celular y, en condiciones anaeróbicas, provoca el envenenamiento respiratorio de la pared bacteriana al liberar especies reactivas del nitrógeno. En agosto de 2019, la FDA de los EE. UU. aprobó el pretomanid en combinación con la bedaquilina y el linezolid como parte del esquema BPaL (también conocido como Nix-TB), un esquema totalmente oral de entre 6 y 9 meses para el tratamiento de la TB-XDR o para los pacientes con TB-MDR intolerante al tratamiento/no reactiva.

## 4.2 Evidencia sobre los otros fármacos propuestos en este estudio

### 4.2.1 Isoniazida

##### **Composición química, posología y duración**

Desde hace ya muchos años, la isoniazida es un componente del esquema de tratamiento estándar para la TB farmacosensible (TB-FS). Es un medicamento de primera línea para la TB que puede ser un agente de segunda línea eficaz en ausencia de un alto nivel de resistencia a la isoniazida.

La isoniazida es un derivado sintético del ácido nicotínico con propiedades anti-micobacterianas. Si bien se desconoce su mecanismo de acción exacto, aparentemente, la isoniazida bloquea la síntesis de los ácidos micólicos, componentes fundamentales de la pared celular de las micobacterias. Este agente solo está activo contra las micobacterias que crecen de forma activa ya que, dado que se trata de un profármaco, precisa ser activado en las especies micobacterianas susceptibles. La isoniazida también interfiere en el metabolismo micobacteriano de la vitamina B<sub>6</sub>. La resistencia se produce debido a una menor penetración en la pared bacteriana.

### ***Seguridad y tolerabilidad***

El tratamiento con isoniazida se suele asociar con un aumento leve, transitorio y asintomático de los niveles séricos de aminotransferasas. Sin embargo, es aún más importante mencionar que la isoniazida es una causa conocida de lesión hepática aguda con manifestaciones clínicas que puede resultar grave y, a veces, mortal.

Las reacciones adversas incluyen hepatitis (relacionada con la edad), neuropatía periférica y reacciones de hipersensibilidad. Se debe utilizar piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) cuando se administran dosis altas de isoniazida y en pacientes con diabetes, uremia, infección por VIH, trastornos convulsivos, alcoholismo, desnutrición o neuropatía periférica. Además, las embarazadas, las puérperas y los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna deben recibir vitamina B<sub>6</sub> mientras tomen isoniazida.

## 4.2.2 Etambutol

### ***Composición química, posología y duración***

El etambutol es un antibiótico con propiedades bacteriostáticas, antimicrobianas y antituberculosas. El etambutol interfiere en la biosíntesis del arabinogalactano, un polisacárido importante de la pared celular micobacteriana. Esto detiene la proliferación bacteriana.

El etambutol es un antituberculoso de primera línea, pero complementario, que se utiliza únicamente junto con otros agentes, como la isoniazida y la rifampicina.

### ***Seguridad y tolerabilidad***

El tratamiento con etambutol se ha asociado con un aumento leve, transitorio y asintomático de los niveles séricos de aminotransferasas, pero es una causa poco frecuente de lesión hepática aguda con manifestaciones clínicas.

Las reacciones adversas incluyen neuritis retrobulbar (relacionada con la dosis, exacerbada durante la insuficiencia renal). Se recomienda evitar la administración simultánea de etambutol y antiácidos que contengan hidróxido de aluminio durante al menos 4 horas luego de administrar etambutol. No se ha informado resistencia cruzada. Se debe recomendar a los pacientes que informen si notan cambios en la visión. Se deben monitorear la agudeza visual y la discriminación cromática al inicio y mensualmente. El uso de etambutol durante el embarazo es seguro, y puede ser utilizado durante la lactancia materna.

## 4.2.3 Pirazinamida

### ***Composición química, posología y duración***

La pirazinamida es un derivado sintético de la amida del ácido pirazinoico con propiedad bactericida. La pirazinamida es activa especialmente contra los bacilos intracelulares de multiplicación lenta (que

no se ven afectados por otros fármacos) a través de un mecanismo de acción desconocido. Su acción bactericida depende de la presencia de pirazinamidas bacteriana, que elimina el grupo amida para producir ácido pirazinoico activo. La pirazinamida es un antituberculoso de primera línea, pero se utiliza únicamente junto con otros antituberculosos, como la isoniazida o la rifampicina.

### ***Seguridad y tolerabilidad***

La pirazinamida se asocia con un aumento transitorio y asintomático de los niveles séricos de aminotransferasas y es una causa conocida de lesión hepática aguda con manifestaciones clínicas que puede resultar grave e incluso mortal. La pirazinamida se puede utilizar para la TB farmacorresistente cuando la cepa aislada es sensible a la pirazinamida (no se le conoce ninguna acción teratogena durante el embarazo), y se puede utilizar durante la lactancia materna.

## 5. Objetivos del estudio

### 5.1 Objetivo principal

Estimar la **eficacia en el tratamiento** (evaluada mediante una variable compuesta [“resultado favorable”, definido como “curado” o “tratamiento completado” sin recurrencia durante los 12 meses posteriores al final del tratamiento]) y la **seguridad** (definida como la presencia de eventos adversos graves) de los esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR en condiciones programáticas en *(nombre del país)*.

### 5.2 Objetivos secundarios

Determinar la proporción de pacientes con TB-MDR tratados con un esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR en condiciones programáticas:

- i. que **fallecieron** durante el tratamiento;
- ii. que tuvieron **fracaso terapéutico**;
- iii. que tuvieron un episodio **recurrente** de TB-MDR durante el período de seguimiento de 12 meses;
- iv. que tuvieron una **recaída** durante el período de seguimiento de 12 meses;
- v. de quienes **tuvieron pérdida en el seguimiento** durante el tratamiento;
- vi. que están **“curados sin ninguna discapacidad permanente”** (hasta un año después de finalizar el tratamiento);
- vii. que completaron al menos el 90 % de las dosis (*cumplimiento del tratamiento*);
- viii. que tuvieron eventos adversos de especial interés (véase una lista de sugerencias en el Anexo 8).

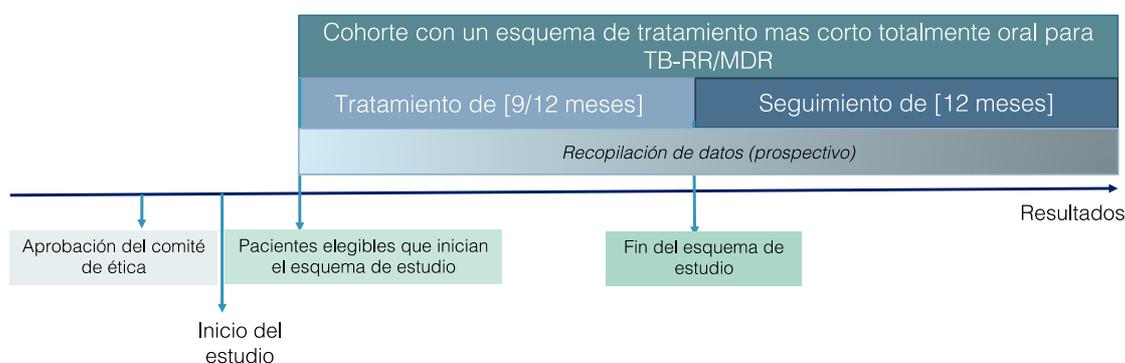
## 6. Diseño del estudio

*Los fundamentos del diseño del estudio propuesto deben adaptarse al contexto local. Si bien sería preferible contar con un grupo de control (es decir, una cohorte de pacientes que reciben el esquema estándar utilizado en el país), si esto no es posible, el diseño incluirá una única cohorte.*

### 6.1 Una única cohorte

*En esta sección se describe el diseño del estudio con una única cohorte.*

El estudio adoptará un diseño longitudinal con una única cohorte de pacientes con TB-RR/MDR que reciben el esquema más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR. En la Figura 1a, se incluye un esquema general del diseño básico del estudio con una cohorte.



**Figura 1a: Esquema general del diseño básico del estudio con una única cohorte.**

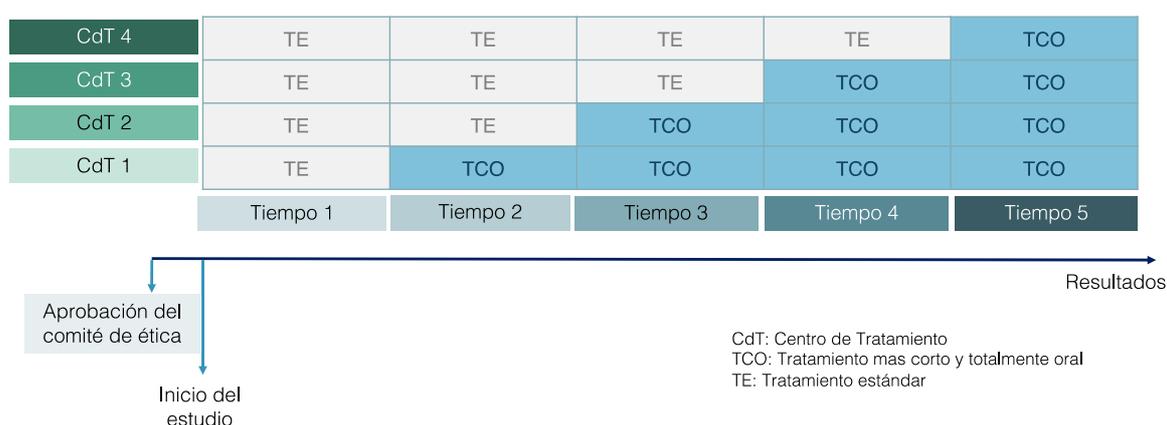
## 6.2 Diseño escalonado

*La siguiente sección aplica si los investigadores también deciden recopilar datos sobre los pacientes que reciben el esquema estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país además de aquellos que reciben el nuevo esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR. Es importante recalcar que se trata de un diseño opcional que puede ofrecer información adicional al país y para la elaboración de directrices globales.*

Hay diferentes formas de evaluar la eficacia y la seguridad de los esquemas más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR en comparación con el esquema estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país. Los ensayos controlados aleatorizados son el método de referencia para generar evidencia científica, y se insta a los investigadores a realizar este tipo de estudios si cuentan con los recursos para hacerlo. Este protocolo sirve de modelo para que los programas lleven a cabo investigaciones operativas sobre la implementación programática de esquemas más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR. Si bien, debido a la naturaleza operativa de este estudio, se debería apuntar a una metodología simplificada, es conveniente hacer una comparación para sacar conclusiones mejor fundamentadas sobre la eficacia y la seguridad de los esquemas más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR.

Los estudios de cohortes con grupos de referencia históricos podrían verse sesgados por la mejora de los modelos de tratamiento (incluido el apoyo a los pacientes) y por el uso de medios de diagnóstico más avanzados y empleados ampliamente (p. ej., Xpert), que mejoran la rapidez del diagnóstico de TB-DR en comparación con los controles históricos, lo que es probable que, a su vez, mejore los resultados del tratamiento.

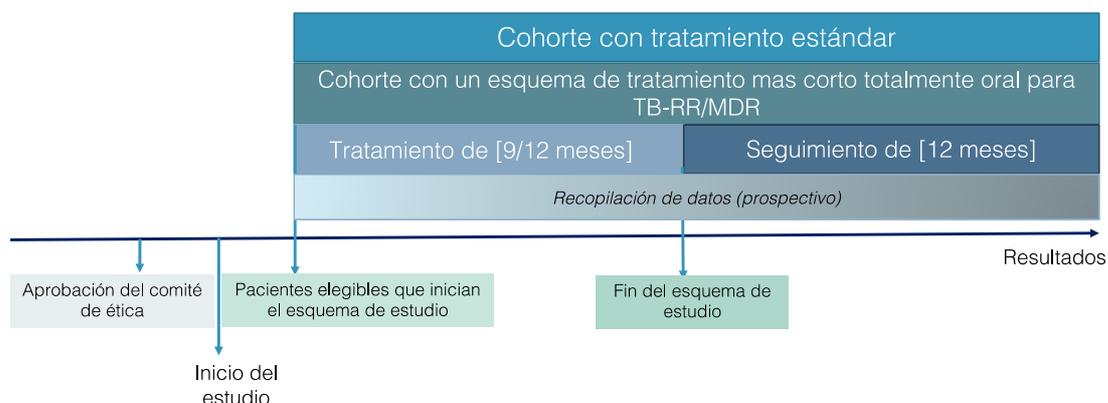
Si los investigadores optan por comenzar a implementar el nuevo esquema más corto y totalmente oral en algunos centros de tratamiento de TB-MDR y, a la vez, continuar el esquema de tratamiento ya utilizado en el país en otros centros, se propone un diseño escalonado, donde se compara el esquema más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR con el tratamiento estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país (Figura 1b).



**Figura 1b: Esquema general del diseño escalonado donde se compara el esquema más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR con el tratamiento estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país.**

El esquema más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR se introducirá secuencialmente en todos los centros de tratamiento TB-MDR del país. Apenas comience el estudio, se recopilarán de forma prospectiva los datos sobre las características iniciales, los resultados bacteriológicos y la aparición de eventos adversos en todos los pacientes que reciban tratamiento para la TB-RR/MDR (que reciban el

esquema de tratamiento estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país (TE), o el nuevo esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR) (Figura 1c).



**Figura 1c: Esquema general de la recopilación de datos en el diseño del estudio escalonado.**

## 7. Población del estudio

### 7.1 Población del estudio

La población del estudio incluye a pacientes con TB y evidencia de resistencia a al menos la rifampicina mediante PSD convencional (basada en cultivos) o PSD molecular rápida, y niños que probablemente tengan TB-RR/MDR por haber estado en contacto cercano con un caso confirmado de TB-RR/MDR.

*Como mínimo, también se deben realizar a todos los pacientes pruebas de resistencia a las fluoroquinolonas y los inyectables de segunda línea. Las pruebas se deben realizar de acuerdo con las prácticas del laboratorio de referencia nacional del país.*

### 7.2 Criterios de inclusión

Un paciente será elegible para recibir tratamiento con un esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR si cumple con todas estas condiciones:

- está dispuesto y puede otorgar su consentimiento informado para participar en el proyecto de investigación y el seguimiento (consentimiento firmado o atestiguado si el paciente es analfabeto; consentimiento firmado o atestiguado por parte del padre/de la madre o del tutor legal del niño);
- se ha confirmado TB por métodos bacteriológicos o moleculares con evidencia de resistencia a al menos la rifampicina (o para niños que probablemente tengan TB-RR/MDR por haber estado en contacto cercano con un caso confirmado de TB-RR/MDR).

### 7.3 Criterios de exclusión

Un paciente no será elegible para recibir tratamiento con un esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR si cumple con alguna de estas condiciones:

1. no puede tomar medicamentos por vía oral;
2. debe tomar medicamentos contraindicados con los medicamentos del esquema para la TB-RR/MDR;
3. se sabe que es alérgico a alguno de los fármacos del esquema para la TB-RR/MDR;
4. tiene un intervalo QTcF  $\geq 500$  ms al inicio que no se corrige con tratamiento médico.

*No se excluye a las embarazadas del estudio; no obstante, en la hoja de información para el paciente, se debe mencionar que se carece de datos de seguridad durante el embarazo.*

*Los investigadores pueden considerar otros criterios de exclusión utilizados habitualmente en el país.*

#### 7.4 Tamaño de la muestra

*Se podría determinar el tamaño de la muestra en función de la confianza deseada respecto de la proporción de pacientes con un resultado favorable en relación con un estándar externo (o los resultados del grupo de control).*

*No obstante, a pesar de que se incluyan pocos pacientes en el estudio operativo, este proporcionará información tanto a nivel nacional como internacional. Además, para el país, la realización de este estudio de investigación operativa hará que sea más fácil aplicar los resultados del estudio en las políticas, ya que el personal médico habrá sido capacitado en la implementación del uso de los nuevos fármacos y la administración de los fármacos del esquema más corto y totalmente oral seleccionado.*

Se invitará a participar en este estudio de investigación operativa a todos los pacientes que reúnan los criterios de elegibilidad. La cantidad de pacientes que recibirán tratamiento en este estudio se ha estimado en función de los datos de vigilancia del PNT, en concreto, de la cantidad de pacientes con confirmación bacteriológica de TB-MDR y la cantidad de pacientes con resistencia a las fluoroquinolonas. *Aquí se debe especificar la cantidad de pacientes que recibirán tratamiento en este protocolo.*

En función de esta cantidad de pacientes con TB-MDR que recibirán el esquema nuevo, se seleccionarán los centros del estudio según su capacidad de reclutamiento *(en un anexo se debe incluir la lista de centros del estudio)*. Se tendrá en cuenta a todos los pacientes elegibles que cumplan con los criterios de inclusión para su participación en el estudio.

## 8. Esquemas de tratamiento en investigación

### 8.1 Esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR propuestos

*En esta sección, los investigadores deben indicar los esquemas de tratamiento que implementarán o incluir diferentes esquemas de tratamiento de su elección.*

*En este estudio, se proponen dos esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR para adultos y niños, según los conocimientos disponibles en 2019 sobre su seguridad y eficacia: un esquema de tratamiento para los pacientes con TB sensible a las fluoroquinolonas y un esquema de tratamiento para los pacientes con TB resistente a las fluoroquinolonas.*

*El esquema de tratamiento para los pacientes con TB sensible a las fluoroquinolonas copia el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR que se utiliza en Sudáfrica. Se recomienda implementar el esquema de tratamiento para los pacientes con TB resistente a las fluoroquinolonas en las condiciones de investigación operativa descritas en la comunicación rápida sobre las directrices de tratamiento de la TB-DR de diciembre de 2019.*

*Los investigadores deben elegir el esquema más adecuado en función de las condiciones epidemiológicas y programáticas de los países. Además, en el Anexo 1 de este protocolo, se incluye una lista de todos los esquemas de tratamiento que están siendo estudiados o implementados actualmente en entornos específicos por si los investigadores quieren considerar otros esquemas de tratamiento además de los dos que se proponen en este protocolo.*

#### Para pacientes sensibles a las FQ:

**Esquema de tratamiento:** 2 meses de linezolid + bedaquilina + levofloxacin + clofazimina + pirazinamida, seguidos de 4 meses de bedaquilina + levofloxacin + clofazimina + pirazinamida, seguidos de 3 meses de levofloxacin + clofazimina + pirazinamida

Nota: En este esquema de tratamiento, se incluye la pirazinamida dado que es un fármaco tradicional en los esquemas con inyectables. De ser necesario, puede sustituirse por cicloserina, sujeta a la eficacia y la tolerancia esperadas de dicho fármaco.

#### Para pacientes resistentes a las FQ:

**Esquema de tratamiento:** 6 meses de bedaquilina + pretomanid + linezolid (BPAL)

Nota: En el caso de los pacientes pediátricos con TB resistente a las fluoroquinolonas, se insta a los investigadores a consultar el Anexo 1 para buscar esquemas alternativos adecuados.

## 8.2 Posología

En los Anexos 2 y 3 se describen los fármacos incluidos en los esquemas propuestos, y la duración y la posología de cada fármaco según las directrices consolidadas de la OMS de 2019. En el Anexo 4, se presentan las dosis provisionales sugeridas de delamanid y bedaquilina para la investigación operativa (sujetas a revisión) para pacientes pediátricos. Las dosis provisionales sugeridas de delamanid y bedaquilina se basan en el ensayo de IMPAACT Network (para la bedaquilina, Estudio P1108). La posología recomendada para el esquema BPaL en los pacientes pediátricos no se encuentra disponible según la evidencia actual.

*Se deben adaptar las tablas con la dosis para que reflejen el esquema seleccionado.*

## 8.3 Acceso a la formulación pediátrica de delamanid para pacientes pediátricos

*En el Anexo 5 se brinda información sobre cómo acceder a la formulación pediátrica de delamanid con fines de investigación operativa. Tenga en cuenta que no se debe incluir este anexo en la versión final del protocolo.*

## 8.4 Procedimiento luego de interrupciones del tratamiento

Se deberán compensar los días de interrupción extendiendo el esquema la cantidad de días de interrupción, pero sin exceder el 10 % de la duración planificada del esquema del estudio. Se clasificará como “pérdida en el seguimiento” a los pacientes con una interrupción del tratamiento de dos meses consecutivos o más, en cuyo caso se retirará al paciente del estudio y se lo tratará según las directrices nacionales.

*Si no se dispone de directrices nacionales, en los procedimientos del estudio se deben incluir orientaciones sobre el manejo de los casos en los que hubo pérdida en el seguimiento. Se deben registrar los motivos por los que se interrumpió el tratamiento (y se debe tener en cuenta a dichos pacientes para el análisis cualitativo de aceptabilidad; véase la Parte B, Sección 4). Se debe capacitar al personal clínico sobre cómo preguntar y registrar de forma sistemática los motivos por los que se interrumpió el tratamiento.*

## 8.5 Procedimiento en caso de fracaso terapéutico

En caso de que fracase el tratamiento, según la definición de la Tabla 1, el estado de dichos pacientes se clasificará como “fracaso terapéutico” en los registros del estudio. Se atenderá a estos pacientes según las orientaciones nacionales para el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR.

# 9. Medición de las variables de interés

## 9.1 Variables de interés principales

En este estudio las dos variables de interés principales son las siguientes:

1. *Eficacia* del tratamiento: la proporción de pacientes con TB-MDR que tienen un **resultado favorable con el tratamiento**. Se define como “curados” o “tratamiento completo” sin recurrencia durante los 12 meses posteriores al éxito terapéutico (véase la Tabla 1).
2. *Seguridad* del tratamiento: la proporción de pacientes con TB-MDR incluidos en el estudio que tienen **eventos adversos graves** durante el tratamiento y hasta 6 meses después de haberlo finalizado.

Nota: Se propone un seguimiento de seis meses debido a la vida media de la bedaquilina.

## 9.2 Variables de interés secundarias

Entre las variables de interés secundarias de este estudio, se incluyen las siguientes:

1. La proporción de pacientes con TB-MDR que **fallecieron** durante el tratamiento.
2. La proporción de pacientes con TB-MDR que tuvieron **fracaso terapéutico**.
3. La proporción de pacientes con TB-MDR que tuvieron un **episodio recurrente** de TB-MDR durante los 12 meses de seguimiento.
4. La proporción de pacientes con TB-MDR que tuvieron una **recaída** durante los 12 meses de seguimiento. *Es importante destacar que, para evaluar esta variable, se debe disponer de genotipado, a fin de comparar las cepas iniciales y recurrentes.*
5. La proporción de pacientes con TB-MDR que están **“curados sin ninguna discapacidad permanente”** (hasta un año después de finalizar el tratamiento).
6. La proporción de pacientes con TB-MDR que completaron al menos el 90 % de las dosis (*cumplimiento del tratamiento*).
7. La cantidad promedio de **eventos adversos** de interés que tuvieron los pacientes con TB-MDR (véase una lista de los eventos adversos de interés en el Anexo 8).
8. La proporción de pacientes con TB-MDR que tuvieron cada **evento adverso de interés** (véase una lista de los eventos adversos de interés en el Anexo 8).
9. La proporción de pacientes con TB-MDR que tuvieron **reacciones adversas graves** a los fármacos.

## 10. Definiciones clave

En la Tabla 1 se incluyen las definiciones clave utilizadas en el estudio. *Estas definiciones son específicas de este estudio y podrían diferir levemente de aquellas de los programas en la práctica de rutina (esto aplica específicamente a la definición de “fracaso”, mediante la cual en la práctica de rutina se puede considerar “curados” a los pacientes, aunque se haya modificado el esquema de tratamiento. En este estudio, dado que se evalúa la eficacia de esquemas específicos, se registrará fracaso como resultado a pesar de que el paciente se haya curado al finalizar los esquemas de tratamiento sucesivos).*

**Tabla 1: Definiciones clave**

EVENTO	DEFINICIÓN
<b>Resultado favorable</b> al tratamiento: cura sin recurrencia.	Variable compuesta que corresponde a la combinación de “curado” + “tratamiento completo” (= éxito terapéutico) sin recurrencia durante el período de seguimiento de 12 meses. Nota: También se puede definir esta variable como “cura sin recurrencia”.
<b>Curado</b>	Un paciente con confirmación bacteriológica de TB-RR/MDR que ha completado de 9 a 12 meses de tratamiento según el protocolo del esquema de 9/12 meses sin evidencia de fracaso Y con al menos dos cultivos consecutivos negativos, obtenidos con al menos 30 días de diferencia, al finalizar el tratamiento y al menos un mes antes.
<b>Tratamiento completo</b>	Un paciente que completó de 9 a 12 meses de tratamiento según el protocolo del esquema de 9/12 meses sin evidencia de fracaso, PERO sin evidencia bacteriológica (cultivo negativo al finalizar la fase de tratamiento y al menos un mes antes).
<b>Fracaso terapéutico</b>	Se puso fin al tratamiento o se debió realizar un cambio permanente del protocolo del esquema de al menos dos fármacos anti-TB por los siguientes motivos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• falta de conversión del <b>cultivo</b> de esputo luego de 4 meses de tratamiento, o</li> <li>• reversión bacteriológica del <b>cultivo</b> de esputo luego de 5 meses de tratamiento en un paciente con una conversión del cultivo previa a negativo, o</li> <li>• evidencia de resistencia adicional adquirida a los fármacos del estudio, o</li> <li>• reacciones adversas a los fármacos (RAF) (que provoquen el cambio de al menos dos fármacos anti-TB en el esquema).</li> </ul>

<b>Fallecido</b>	Un paciente que fallece por cualquier motivo durante el curso de tratamiento.
<b>Pérdida en el seguimiento</b>	Un paciente cuyo tratamiento fue interrumpido durante 2 meses consecutivos o más.
<b>No evaluado</b>	Un paciente a quien no se le ha asignado ningún resultado del tratamiento (incluye los casos "transferidos" a otra unidad de tratamiento y cuyos resultados del tratamiento se desconocen/no se pueden evaluar).
<b>Retiro</b>	Un paciente al que se le retira del esquema de 9/12 meses por un motivo diferente al fracaso terapéutico (p. ej., resistencia inicial a fármacos de segunda línea, retiro del consentimiento informado del paciente u otras razones) y se le deriva al programa de GPTF para que reciba la atención de rutina.
<b>Éxito en el tratamiento</b>	La suma de <i>curados</i> y <i>tratamientos completos</i> .
<b>Recurrencia</b>	Cura o finalización del tratamiento seguidas de dos cultivos positivos consecutivos durante el seguimiento postratamiento (sin información de genotipado sobre la cepa inicial y recurrente), o un cultivo positivo con signos y síntomas clínicos o deterioro radiográfico.
<b>Recaída</b>	Recurrencia en la que las cepas aisladas del episodio recurrente comparten el mismo patrón genotípico que aquellas del primer episodio de TB-MDR.
<b>Reinfección</b>	Recurrencia en que las cepas aisladas del episodio recurrente y las del primer episodio de TB-MDR tienen diferentes patrones genotípicos.
<b>Conversión (a negativo)</b>	Se considera conversión negativa del cultivo cuando hay dos cultivos consecutivos negativos, obtenidos con al menos 30 días diferencia. En tal caso, la fecha de recolección de la muestra del primer cultivo negativo se usa como la fecha de conversión. En el caso de los pacientes con un cultivo negativo en la primera muestra (al inicio), un resultado de cultivo negativo en el mes 4 puede considerarse "conversión inicial".
<b>Reversión (a positivo)</b>	Se considera que el cultivo revierte a positivo cuando, después de una conversión inicial, hay dos cultivos consecutivos positivos, obtenidos con al menos 30 días de diferencia. En el caso de los pacientes con un cultivo negativo en la primera muestra, un resultado de cultivo positivo en el mes 4 puede considerarse "conversión inicial".
<b>Cumplimiento del tratamiento</b>	Se tomaron el 90 % de las dosis del tratamiento según la información de las tarjetas de tratamiento, medición efectuada durante todo el período de tratamiento.
<b>Discapacidad permanente</b>	Una variable combinada, que utiliza la escala modificada de disnea del Medical Research Council (mMRC) (Anexo 10), basada en qué pacientes con una puntuación superior a 2 se considera que tienen una discapacidad permanente en la función pulmonar. Además, se deben resumir según el esquema de tratamiento todos los eventos adversos graves que no se han resuelto al finalizar el tratamiento por categoría de órgano, aparato o sistema.  Esto mide la capacidad del programa a la hora de iniciar el tratamiento sin demora y tratar a los pacientes eficazmente.
<b>Evento adverso grave (EAG)</b>	Cualquier acontecimiento médico adverso que podría presentarse en un paciente con TB durante el tratamiento con un producto farmacéutico, pero que no necesariamente tiene una relación causal con dicho tratamiento, y que puede provocar lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ la muerte;</li> <li>▪ una experiencia potencialmente mortal;</li> <li>▪ una hospitalización o su prolongación;</li> <li>▪ una discapacidad permanente o significativa;</li> <li>▪ una anomalía congénita.</li> </ul>

## 11. Plan de investigación

### 11.1 Inscripción de los pacientes y cronograma

*La inscripción de los pacientes durará al menos seis meses para reunir suficiente información, a fin de sacar algunas conclusiones (esto podría variar de un país al otro en función de la tasa de reclutamiento). Dado que la duración máxima del tratamiento es de entre 9 y 12 meses y que la inscripción se completará en 6 meses, se prevé que la recopilación de los datos completos y el análisis de los datos primarios concluirán 30 meses después del inicio del estudio. Esta duración del estudio es a título indicativo y puede cambiar en función de la tasa de reclutamiento, el diseño del estudio y los objetivos que establezcan los investigadores.*

Se inscribirá en el estudio a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y den su consentimiento a medida que se presenten en el centro de salud para recibir tratamiento durante el período del estudio.

A los pacientes con TB-MDR que acudan a los centros de tratamiento participantes se los derivará para el proceso de selección. Se obtendrá el consentimiento informado por escrito del paciente antes de realizar cualquier procedimiento de selección específico del protocolo.

*Los investigadores deben incluir y adaptar la siguiente sección en función del diseño del estudio que hayan elegido.*

Una vez que se determina que el paciente es elegible, se le ofrecerá participar en el estudio y comenzará con el esquema del estudio. Cada participante recibirá un tratamiento de 9 a 12 meses o el tratamiento estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país (si se opta por un diseño escalonado), y a todos se les hará un seguimiento de 12 meses después de finalizar el tratamiento.

A los pacientes que se nieguen a participar en el estudio o que no sean elegibles se los derivará para que reciban el tratamiento y la atención de rutina sin ninguna consecuencia negativa para el paciente. Para todos los pacientes, se llevarán a cabo los procedimientos de rutina de rastreo de contactos entre los miembros del grupo familiar.

En el calendario del estudio que se encuentra al principio de este protocolo (Sección 2.1), se detallan las observaciones y las pruebas complementarias que deben realizarse en cada visita.

### 11.2 Selección y exámenes al inicio

Se solicitará el consentimiento de los pacientes (o de los tutores en el caso de los niños) que cumplan con los criterios de inclusión. Se realizarán una evaluación clínica, pruebas bacteriológicas y otros análisis de laboratorio, una radiografía de tórax (o dos si se repite la radiografía de tórax durante el seguimiento ante una sospecha de recurrencia) y un ECG de 12 derivaciones (o monitores portátiles de canal único). A continuación, se brinda un mayor detalle.

- a. Se registrarán las **características demográficas** y los **antecedentes médicos**.
- b. **Evaluación clínica.** Incluirá lo siguiente:
  - Estatura y peso
  - Signos vitales (presión arterial, temperatura)
  - Examen clínico (en particular, la prueba breve para neuropatía periférica [BPNS])

- c. **Pruebas bacteriológicas**, que incluyen lo siguiente:
- Frotis de esputo (2)
  - Cultivo de esputo
  - Congelamiento del cultivo inicial (si es posible, al menos a -20 °C)
  - PSD (Xpert MTB/RIF, ensayo con sondas en línea [line-probe assay, LPA], PSD de primera y segunda línea basada en cultivos)
- d. **Análisis de laboratorio**, que incluyen lo siguiente:
- Hemograma completo (recuento de hemoglobina y plaquetas/recuento de leucocitos)
  - Creatinina sérica
  - Características bioquímicas (potasio sérico)
  - Enzimas hepáticas séricas (aspartato transaminasa [AST], alanina transaminasa [ALT])
  - TSH (*si el esquema incluye Pto/Eto*)
  - Prueba de detección de VIH (y recuento de linfocitos CD4 y concentración vírica, si no se realizaron recientemente)
  - Prueba de detección de hepatitis (AgHBs y HCV Ab)
  - Prueba de embarazo
- e. Otras pruebas exploratorias:
- Radiografía de tórax
  - ECG
  - Pruebas de agudeza visual y daltonismo
  - Audiometría (si el esquema de tratamiento incluye agentes inyectables)

*Tenga en cuenta que los exámenes o las pruebas adicionales que no forman parte de la práctica de rutina no deben realizarse sin el consentimiento informado del paciente.*

### 11.3 Exámenes durante el tratamiento

*En esta sección los investigadores deben describir el cronograma de monitoreo de las pruebas de selección en función de la composición del esquema más corto y totalmente oral para la TB-MDR que se ha elegido.*

A todos los pacientes inscritos en el estudio se les someterá a una evaluación periódica de los parámetros clínicos y paraclínicos tal como se describe en el calendario del estudio (Sección 2.1). Este cronograma de monitoreo variará en función del esquema más corto y totalmente oral que se haya elegido (p. ej., habrá un mayor control del nivel de hemoglobina en los pacientes que reciben linezolid).

El monitoreo bacteriológico debe ser el mismo para todos los pacientes independientemente del esquema de tratamiento. En cada mes de tratamiento, se obtendrá una muestra de esputo temprano por la mañana. Para garantizar que los resultados de los cultivos estén disponibles en momentos clave del tratamiento, se obtendrá una segunda muestra en el acto al finalizar el mes 4 y una vez concluido el tratamiento. El frotis y el cultivo de esputo se realizarán mensualmente. La PSD y/o las pruebas moleculares se realizarán al inicio para los fármacos de primera y segunda línea. En caso de que no se produzca la conversión del esputo o haya reversión, se realizará la PSD para los mismos fármacos más la bedaquilina.

*Si el país tiene la capacidad de almacenar el cultivo inicial y realizar el genotipado, se sugiere incluir este texto.*

La cepa aislada en el cultivo inicial se almacenará a -20 °C (o a -80 °C si es posible) en el laboratorio de referencia nacional para TB durante al menos 21 meses a partir de la inscripción del paciente en el estudio. En caso de recurrencia durante los 12 meses posteriores a la finalización del esquema de 9 meses, se

realizará el genotipado de las cepas aisladas inicial y recurrente para diferenciar entre recaída y reinfección. Los procedimientos microbiológicos se detallan en el kit de procedimientos clave del estudio.

Durante cada visita, se consultará a los pacientes sobre los eventos adversos (EA) y se registrarán todas las respuestas en la historia clínica del paciente (en un formulario específico si la historia clínica no se utiliza habitualmente). Se debe instar a los pacientes a buscar atención por parte del personal del estudio si tienen eventos adversos en los intervalos entre las visitas programadas. Si los pacientes tienen eventos adversos u otros problemas que requieren pruebas complementarias específicas entre los intervalos programados, se adaptará la frecuencia del monitoreo y de la supervisión, y las pruebas complementarias se repetirán todas las veces que sean necesarias. Todas las observaciones y decisiones relativas a los EA que se realicen durante el monitoreo y la supervisión se informarán e incluirán en las historias clínicas individuales.

*Tenga en cuenta que lo expuesto anteriormente puede no ser pertinente en casos de emergencia, por ejemplo. Es probable que los investigadores quieran especificar cómo se registrarán los datos en dichas circunstancias.*

#### 11.4 Suspensión del esquema del estudio

En algunos pacientes se suspenderá el esquema del estudio. En tales casos, un comité clínico evaluará a los pacientes, y se les cambiará a un esquema individualizado, según las directrices de la OMS para el diseño de esquemas y las directrices nacionales. Estas son algunas de las situaciones más frecuentes por las que se puede suspender el esquema:

- **Resistencia a los fármacos del esquema más corto para la TB-MDR.** En el caso de los pacientes cuya muestra de esputo se somete a una PSD de segunda línea basada en cultivos al inicio del tratamiento, es posible que los resultados no estén disponibles hasta una vez comenzado el tratamiento. Si se detecta resistencia a fármacos del novedoso esquema más corto para la TB-MDR una vez que ya se inició el tratamiento, quizá sea necesario modificar, extender o suspender el esquema.
- **Toxicidad grave intolerable.** Es posible que se deban suspender uno o más fármacos de forma definitiva debido a toxicidad grave. En tales casos, el comité clínico deberá revisar la historia clínica cuidadosamente para determinar cómo se debe modificar el esquema.
- **Fracaso terapéutico.** Si las respuestas clínicas y bacteriológicas al tratamiento son deficientes (según el resultado del cultivo del mes 4 o por reversión del cultivo), quizá deba considerarse modificar el esquema de tratamiento. Se debe repetir la PSD, ya sea que se modifique el esquema o no, para fundamentar las decisiones de abordaje en el futuro.

*Si aún no está en su lugar, se debe establecer un comité clínico para evaluar el mejor enfoque de tratamiento para pacientes con TB-MDR. Dichos comités son un cuerpo de consulta, generalmente compuesto por médicos que tratan a pacientes con TB-MDR, miembros del laboratorio nacional de referencia, la persona focal de PMDT en el programa nacional de TB. También pueden incluir expertos de organizaciones internacionales.*

#### 11.5 Seguimiento postratamiento

Una vez completado el tratamiento, se informará a los pacientes de los riesgos de la TB recurrente y se les aconsejará regresar para una evaluación clínica y una toma de esputo al menos 6 y 12 meses después de finalizar el tratamiento o en cualquier momento tras concluir el tratamiento si tienen síntomas clínicos de TB.

Durante las visitas de seguimiento, se realizarán los siguientes procedimientos en todos los pacientes (independientemente de los síntomas):

1. Una evaluación clínica, que incluye la evaluación de los eventos adversos que podrían haber tenido luego de la última visita y los medicamentos concomitantes que podrían haber recibido.
2. Una toma de esputo para frotis y cultivo. En cada visita de seguimiento, se obtendrá una sola muestra de esputo para frotis y cultivo. Se realizarán PSD (molecular y/o basada en cultivos) y LPA si el cultivo es positivo. La cepa aislada en el cultivo se almacenará a -20 °C para realizar el genotipado.
3. Una radiografía de tórax ante una sospecha de recurrencia de la TB.

*Tenga en cuenta que sería fundamental contar con la participación de la comunidad desde el inicio del estudio. Los pacientes con tuberculosis, sus familias y los partidarios del tratamiento deben participar en la planificación del estudio y participar en la elección del modelo de atención más adecuado en relación con el nuevo régimen de tratamiento. Los resultados del estudio también se compartirán con las comunidades locales involucradas en la investigación, p. a través de folletos, carteles y notificaciones en la entrada del hospital. Se debe solicitar a los pacientes la información de contacto de miembros de su familia o amigos que puedan ayudar a contactar al paciente en caso de que los profesionales no puedan comunicarse directamente. Se debe llamar por teléfono a los pacientes una semana antes de la visita programada. Si los pacientes no acuden a la cita, se les debe contactar por teléfono para verificar los síntomas clínicos de TB. Si los síntomas son indicativos de TB, se debe obtener una muestra de esputo y enviarla al centro de diagnóstico de TB más cercano para que se realice un frotis y un cultivo y otras pruebas complementarias si hay sospecha de recurrencia.*

## 12. Monitoreo, gestión, notificación y registro de la seguridad

*En esta sección, los investigadores deben describir los procedimientos de monitoreo, gestión y notificación de la seguridad.*

El monitoreo, la gestión y la notificación de la seguridad coincidirán con las de aDSM recomendadas por la OMS<sup>3</sup>. El registro de la seguridad se adaptará a las necesidades del estudio.

### 12.1 Monitoreo de la seguridad

Una persona capacitada para diagnosticar y abordar los eventos adversos (EA) examinará mensualmente a los pacientes. Un EA es un problema médico inesperado que no existía al inicio y sucede (o su intensidad aumentó) durante el período de tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento (se determinó este período debido a la vida media de la bedaquilina). Los EA pueden ser leves, moderados o graves, y su causa puede ser otra que el fármaco o el tratamiento administrados.

### 12.2 Gestión de la seguridad

En la gestión de los EA, se deben considerar la seguridad del paciente y los requisitos del tratamiento. Es posible que se deban suspender uno o más fármacos o reducir la dosis. Para el remplazo del fármaco en cuestión, se debe tener en cuenta el estado clínico y bacteriológico del paciente, y se debe tomar una decisión luego de analizar exhaustivamente el caso. *La gestión de los EA que suelen atribuirse al uso de fármacos convencionales para la TB-MDR se detalla en el manual complementario a las directrices de la OMS para el tratamiento programático de la tuberculosis farmacorresistente y el marco de aDSM. Para la gestión de los EA que pueden atribuirse a fármacos nuevos o reposicionados para la TB-MDR, la guía programática y clínica de endTB para el tratamiento de los pacientes con*

---

<sup>3</sup> Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation – WHO 2015  
<https://www.who.int/tb/publications/aDSM/en/>

*antituberculosos nuevos (<http://endtb.org/resources>) es un recurso útil. En los procedimientos clave del estudio adjuntos, se incluye una lista de las principales RAF previstas y sugerencias sobre cómo tratarlas. Se tratarán todos los EA hasta que se resuelvan, lo que puede ocurrir después de que se complete el tratamiento.*

### 12.3 Notificación de la seguridad

Todos los eventos adversos graves (EAG) se informarán de inmediato a la autoridad de farmacovigilancia nacional pertinente según las directrices nacionales. Cuando se produzca un EA, el investigador responsable de la atención del paciente evaluará primero si se trata de un evento grave o no. Si se trata de un evento grave, se completará un formulario de EAG (o un formulario amarillo utilizado en la práctica de rutina) y se lo enviará al investigador principal y a la autoridad de farmacovigilancia pertinente.

### 12.4 Registro de la seguridad

Se deben clasificar todos los EAG y los EA de interés (véase la lista en el Anexo 8) en función de una tabla estandarizada, como la Tabla de la División de SIDA para la clasificación de la gravedad de los eventos adversos en adultos y niños (DAIDS) (véase la terminología común en el Anexo 9).

El investigador principal clasificará y analizará los EAG y los EA para hallar la relación causal entre el evento adverso y uno o varios fármacos y considerar otras causas posibles para el EA observado antes de concluir que se debe a un antituberculoso en particular. En la determinación de la categoría de relación (categorías de causalidad), se incluyen “evidente”, “probable”, “posible”, “poco probable”, “no relacionado” e “inclasificable”. En el Anexo 9 se presenta la categorización. En el Anexo 9 también se incluyen las definiciones de las RAF previstas o no previstas.

Toda la información relacionada con los EAG y los EA de interés se registrará en la base de datos del estudio. *Esto también puede utilizarse para la notificación de aDSM.*

*Tenga en cuenta que la evaluación de la causalidad presentada anteriormente debe realizarse junto con la persona o autoridad responsable de esta actividad en el país. En el folleto de los procedimientos clave del estudio que se adjunta, hay instrumentos de trabajo para facilitar la clasificación y el registro de los EAG y los EA de interés.*

## 13. Recopilación y gestión de datos

*En esta sección los investigadores deben describir la recopilación y la gestión de datos, incluido el uso de un formulario de ingreso de datos electrónico o en papel (se deben eliminar y adaptar los párrafos relacionados que se encuentran a continuación según sea necesario). Es aconsejable que, en la medida de lo posible, la recopilación de datos del estudio esté armonizada con el sistema de recopilación de datos que existe actualmente en el país. Si se utiliza un diseño del estudio escalonado, el sistema de recopilación de datos usado para el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-MDRTB-RR/MDR también debe utilizarse para el grupo de control.*

Los datos sociodemográficos, clínicos y de laboratorio de todos los pacientes se recopilarán en los formularios y los registros utilizados de rutina y en los formularios específicos del estudio. Los datos clínicos, que incluyen los eventos adversos, se registrarán en la historia clínica del paciente y en aDSM en cada visita. Los datos de laboratorio suelen documentarse a través de informes escritos en la historia clínica del paciente, así como en tarjetas de tratamiento. Estos formularios se conservarán en la historia clínica del paciente y se los considerará documentos originales. Los datos se resumirán e incluirán en los formularios para notificación de casos (CRF) individuales de los pacientes al menos una vez al mes (*los investigadores deben adaptar la frecuencia al contexto del estudio, teniendo en cuenta el sistema de recopilación de datos y los recursos disponibles*).

*Como parte de este estudio, se proporciona un formulario electrónico de ingreso de datos (p. ej., ODK) que puede utilizarse en tabletas y computadoras portátiles, y también puede usarse para la recopilación de datos. La utilización de un formulario electrónico para notificación de casos (e-CRF) facilitará la gestión de los datos en plazos oportunos. Los datos recopilados en el formulario electrónico se exportarán directamente a un programa estadístico (p. ej., Stata o R) para su análisis, y se monitoreará en tiempo real para garantizar su exhaustividad y exactitud.*

*A pesar de contar con e-CRF, quizá los investigadores prefieran utilizar formularios en papel para recopilar los datos del estudio. Estos datos se ingresarán en una base de datos de MS Access (o en otro programa adecuado, como Epi-Info). Luego se importarán al programa estadístico para analizarlos. En el kit de herramientas para la recopilación de datos, se incluye un diccionario de datos.*

*En esta sección, los investigadores también deben describir los mecanismos de control y garantía de la calidad, que incluyen la capacitación del personal involucrado en el estudio.*

*Consulte la Sección 15.2 para obtener más orientación sobre la protección de la confidencialidad.*

## 14. Análisis de datos

### 14.1 Características iniciales de la población del estudio

*En el kit de herramientas de datos, se incluirán orientaciones sobre la depuración y el análisis de los datos. Se pueden presentar los datos para la población del estudio en su conjunto y para los pacientes que reciben el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR y el grupo de control, si es relevante.*

Una vez que se hayan depurado los datos, se realizarán estadísticas descriptivas básicas y tabulaciones cruzadas para mostrar la población de pacientes, el modelo de atención para la TB (lugar de tratamiento, cantidad de visitas, etc.), los datos demográficos (p. ej., edad, sexo), la situación socioeconómica e información sobre el tratamiento para la TB (p. ej., demora en el diagnóstico).

### 14.2 Estimación de las variables de interés

Se describirán las variables de interés relativas a la eficacia y la seguridad.

*En función del diseño del estudio y del tamaño de la muestra del estudio, los investigadores pueden comparar las variables de los pacientes que reciben el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR con las del grupo de control mediante la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según corresponda.*

*Se puede realizar un análisis desagregado de las variables (p. ej., el nivel socioeconómico), según corresponda. En el kit de herramientas de datos, se incluirán más detalles sobre cómo estimar la proporción de las variables de interés.*

### 14.3 Control de los factores de confusión

*En función del tamaño de la muestra y del diseño del estudio, los investigadores deben realizar un análisis multivariado para controlar los posibles factores de confusión en el análisis comparativo entre los grupos del estudio (es decir, el SOC y los esquemas de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR). Esto incluirá las características durante el tratamiento (resultados de los cultivos, EA) que podrían provocar un cambio en el esquema o su finalización. Se debe tener precaución a la hora de interpretar los hallazgos, ya que en los estudios observacionales no es posible controlar por completo el efecto de confusión.*

## 15. Consideraciones éticas

### 15.1 Aprobación ética

*En esta sección, los investigadores deben explicar el proceso de aprobación ética local (e internacional, si corresponde) del estudio. Esto puede incluir comités de consulta comunitarios y aportes de la sociedad civil y los miembros de la comunidad afectada. Se puede hacer referencia a la aprobación del protocolo principal por parte del Comité de Revisión Ética de Investigaciones de la OMS.*

### 15.2 Protección de la confidencialidad y de los pacientes

Es fundamental proteger la confidencialidad de los pacientes, y el estudio cumplirá con los principios de la Declaración de Helsinki de 2018. No se incluirá a ningún paciente en este estudio hasta que no haya otorgado su consentimiento informado por escrito.

La historia clínica que se utilizará para ingresar los datos en el CRF se guardará en el centro del estudio, en un lugar seguro. En el instrumento de recopilación de datos (CRF), no se incluirán nombres ni otros datos que permitan la identificación de personas. En su lugar, se generará un número de paciente basado en, por ejemplo, el número de registro de TB y el código de identificación del centro del estudio, el año del diagnóstico, etc. Este número servirá de vínculo con el registro y las historias clínicas en caso de que sea necesario para el control de la calidad, la validación de los datos o la recopilación de los datos de las variables de tratamiento de los participantes del estudio. Solo el personal autorizado del estudio tendrá acceso al archivo del paciente. Todo el personal del estudio recibirá capacitación en los principios de buenas prácticas clínicas antes de que comience el estudio.

*En los procedimientos del estudio, hay un ejemplo de número de identificación del paciente.*

### 15.3 Consentimiento informado

Los pacientes elegibles para la inclusión en el estudio recibirán información sobre la TB-MDR y el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-MDR. Para brindarles esta información, se utilizará un idioma que los pacientes entiendan. El consentimiento para la inscripción se basará en una hoja de información para el paciente.

Los pacientes deben tener la oportunidad de hablar sobre la hoja de información para el paciente con el médico/colaborador del tratamiento. Se asegurará a los pacientes que su decisión de participar o no en el estudio no afectará la calidad de la atención que recibirán. Una vez que el paciente acepte participar en el estudio, se le solicitará que firme el formulario de consentimiento (o estampe la huella dactilar del pulgar en presencia de un testigo, si es analfabeto). En el caso de los niños, se solicitarán el consentimiento del tutor y el asentimiento del niño. La persona que realice el consentimiento informado del paciente, será una persona dedicada (por ejemplo, recolector de datos) empleada por el estudio y que estará capacitada para poder explicar el estudio (como está escrito en la hoja de información al paciente) y documentar el consentimiento del paciente (en el formato de consentimiento informado). Esta persona no participará en el tratamiento del paciente.

A todos aquellos pacientes que no sean elegibles para el estudio, se nieguen a inscribirse o se retiren después de la inscripción, se los atenderá de conformidad con las directrices nacionales sin ninguna consecuencia negativa para el paciente.

## 16. Consideraciones administrativas

## 16.1 Gobernanza del estudio

*En esta sección, los investigadores deben describir la gobernanza de la realización del estudio (que incluye el PNT, el Ministerio de Salud, las instituciones académicas, los organismos financiadores, los representantes de las comunidades) y el comité directivo responsable de iniciar el estudio y monitorear el progreso, divulgar los hallazgos del estudio y abogar por que se apliquen los hallazgos a las políticas nacionales.*

## 16.2 Equipo del estudio

*En esta sección, los investigadores deben describir el equipo involucrado en la realización del estudio. Se puede incluir un organigrama o una tabla para detallar la composición del equipo y las funciones de cada persona. A continuación, encontrará una tabla de plantilla.*

Nombre del investigador	Función en el estudio	Nombre del grupo/ de la institución	País
	IP <i>(descripción de la función)</i>		
	Co-IP		
	Co-IP		

## 17. Propiedad e intercambio de datos

*En esta sección, los investigadores deben describir cómo se divulgarán los hallazgos del estudio (p. ej., a través de informes técnicos, publicaciones científicas, presentaciones), cómo se retroalimentará a las comunidades participantes y cómo se compartirá los hallazgos con las autoridades de salud nacionales, la comunidad científica en general y la comunidad más amplia afectada, a fin de mejorar e influir en el tratamiento de la TB-MDR a nivel nacional e internacional.*

## 18. Presupuesto del estudio

*En esta sección, los investigadores deben establecer un presupuesto general para el estudio e indicar la fuente de financiación. También se debe proporcionar un presupuesto más detallado. En el kit de herramientas del estudio, hay una plantilla de ejemplo para establecer un presupuesto detallado del estudio. También se incluye una nota explicativa con los componentes típicos del presupuesto y su estructura. Los investigadores pueden considerar brindarles apoyo social adicional a los pacientes inscritos en el estudio durante el seguimiento pos-tratamiento.*

## PROTOCOLO: PARTE B

Evaluar la aceptabilidad, la viabilidad, los costos y el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud de esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para pacientes con tuberculosis multirresistente y resistente a la rifampicina en (*nombre del país*)

- Subestudio para evaluar el impacto en la CVRS: **Sección 2**
- Subestudio para medir el estigma: **Sección 3**
- Subestudio para evaluar la viabilidad y la aceptabilidad: **Sección 4 y Sección 5**
- Subestudio para evaluar la costo-efectividad: **Sección 6**

### 1. Prólogo

Si bien el uso programático de los esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR en condiciones de investigación operativa puede ofrecer datos importantes a la comunidad internacional de la TB respecto de su eficacia y seguridad, también puede brindar información sobre otras variables importantes, como la CVRS y el impacto socioeconómico para los pacientes y sus familias, así como la implementación programática.

Se pueden utilizar enfoques de investigación cuantitativa, cualitativa y mixta para comprender mejor las repercusiones que los esquemas más cortos y totalmente orales pueden tener en la calidad de vida de los pacientes con TB-MDR (Sección 2), incluidos el estigma y la discriminación que pueden sufrir por su afección (Sección 3).

Para tener impacto, la intervención no solo debe ser eficaz y segura sino también viable y aceptable para la población local y el personal de salud involucrado en su ejecución. En las Secciones 4 y 5, se describe la investigación operativa cualitativa relativa a la viabilidad y la aceptabilidad de la implementación de esquemas novedosos, más cortos y totalmente orales por parte de los pacientes y los miembros del grupo familiar, y los profesionales de la salud y de atención social.

La investigación operativa complementaria también puede incluir análisis de costo-efectividad, tanto desde la perspectiva del paciente como del proveedor (Sección 6).

La realización de estudios adicionales longitudinales junto con la implementación de esquemas más cortos y totalmente orales para la TB-MDR permite repetir las mediciones y hacer comparaciones a lo largo del tiempo e incluso describir cambios que se producen una vez completado el tratamiento.

*Al realizar la adaptación al país, los investigadores pueden integrar secciones relevantes de los subestudios descritos en las Secciones 2 a 6 en su protocolo.*

## Parte B - Sección 2

### 2. Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

#### 2.1 Información general

*Esta sección puede integrarse en la sección Información general del protocolo principal (Sección 3).*

La calidad de vida hace referencia a una evaluación subjetiva de los efectos de la enfermedad y las intervenciones de salud, que se enmarca en un contexto cultural, social y ambiental. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mide el estado físico y funcional, y el bienestar social y emocional de una persona.

Si bien los estudios anteriores son limitados, se ha demostrado que la CVRS varía entre los pacientes con TB en diferentes etapas del tratamiento y es significativamente peor que la CVRS de la población general en todas las etapas del tratamiento. Una vez completado el tratamiento para la TB, la CVRS de los pacientes con TB mejora significativamente al compararla con la línea de base previo al tratamiento. No obstante, la CVRS sigue siendo inferior a la de la población general en muchos ámbitos, incluso más de un año después de completar el tratamiento. La evidencia también ha demostrado que la CVRS de los pacientes con TB-MDR es peor que la de aquellos que tienen TB farmacosenible.

Es razonable suponer que los pacientes que reciben tratamiento para la TB-MDR con esquemas más cortos y totalmente orales tendrían una mejor calidad de vida que aquellos que reciben un esquema estándar (ya sea corto o largo) para la TB-MDR debido a dos mecanismos principales. En primer lugar, un tratamiento sin inyectables podría mejorar el cumplimiento con el tratamiento por parte de los pacientes y facilitar la implementación de modelos de atención de base comunitaria. A su vez, se reducirían los costos directos que deben afrontar los pacientes al trasladarse al centro de salud para recibir las inyecciones diarias y/o los costos de oportunidad asociados con la pérdida de productividad e ingresos debido a la hospitalización en la fase intensiva del tratamiento.

En segundo lugar, es probable que los esquemas de tratamiento sin inyectables que podrían disminuir la aparición de reacciones adversas mejoren el cumplimiento con el tratamiento y generen un menor deterioro de la CVRS. Por lo tanto, es probable que mejore, en términos generales, la calidad de vida de los pacientes relacionada con la salud.

Las investigaciones de implementación sobre la CVRS, por ende, ofrecen información complementaria importante relacionada con la implementación y la aceptación de esquemas de tratamiento novedosos para la TB-MDR.

#### 2.2 Objetivo del estudio

*Esta sección puede integrarse en la Sección 5 del protocolo principal.*

El objetivo de este estudio es evaluar la CVRS de los pacientes con TB-MDR que reciben el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR (*si los investigadores optan por un diseño escalonado, deben especificar*: en comparación con la de aquellos que reciben el esquema de tratamiento estándar para la TB-RR/MDR *utilizado en el país*).

#### 2.3 Diseño del estudio

*Esta sección puede integrarse en la Sección 6 del protocolo principal. Si los investigadores deciden incluir un estudio sobre la CVRS, pueden reemplazar la Figura 1 por la Figura 3 que se encuentra a continuación, que integra la CVRS en el diseño del estudio principal.*

En este estudio, se investiga la CVRS de los pacientes con TB-MDR que reciben el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR (en comparación con aquellos que reciben el esquema estándar *utilizado en el país*) (Figura 3).



**Figura 3: Diseño sugerido para la realización de los estudios de la CVRS**

El diseño de esta evaluación es longitudinal, y la recopilación de datos se realizará durante la inscripción, en el mes 4, al finalizar el tratamiento y doce meses después de completar el tratamiento. Se seleccionaron estos momentos para consignar la calidad de vida relacionada con la salud en el diagnóstico, durante el tratamiento, al final del tratamiento y durante el seguimiento a largo plazo una vez completado el tratamiento.

Este estudio adopta un enfoque semi-cualitativo, con escalas para asignar puntuaciones a las respuestas de los pacientes y técnicas de entrevista para suscitar respuestas.

## 2.4 Población del estudio

*Esta sección puede integrarse en la Sección 7 del protocolo principal. En esta sección, los investigadores deben describir la población del estudio, incluida la selección de los participantes. Se insta a los investigadores a inscribir a tantos pacientes como sea posible, según los recursos disponibles.*

El estudio se realizará en pacientes que reciben el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR. *(Si en un país ya se utiliza el esquema de tratamiento estandarizado más corto para la TB-MDR y los investigadores también desean recopilar datos sobre los pacientes que reciben el esquema de tratamiento estándar para la TB-RR/MDR utilizado en su país, deben especificar: “y en los pacientes que reciben el esquema de tratamiento estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país”).*

## 2.5 Procedimientos del estudio

*Esta sección puede integrarse en la Sección 7 del protocolo principal.*

Se utilizará un muestreo aleatorio simple para seleccionar a los pacientes. *Tenga en cuenta que también se puede utilizar un muestreo aleatorio por estratos para seleccionar pacientes de diferentes características sociodemográficas (u otras), a fin de maximizar la representatividad de la muestra.*

## 2.6 Instrumentos de medición

*Esta sección puede integrarse en la Sección 13 del protocolo principal. Hasta la fecha, no hay ninguna herramienta validada para medir la CVRS de los pacientes con TB. En este protocolo se propone el EQ-5D-5L. Esta es una herramienta genérica que está disponible en 130 idiomas. Esto puede estar sujeto a revisión si se desarrolla una herramienta específica para medir la calidad de vida de los pacientes con TB.*

## 2.7 Análisis de datos

*Esta sección puede integrarse en la Sección 14 del protocolo principal.*

Se resumirán y compararán las características demográficas e iniciales de las dos cohortes. La distribución de las variables categóricas se expresará en porcentajes. Las variables cuantitativas se expresarán en media y desviación estándar (DE) y/o mediana y rango intercuartílico (RIC), y los valores mínimos y máximos. Se explicitará el porcentaje de pacientes con datos faltantes para cada variable demográfica y clínica.

Las puntuaciones de la CVRS al inicio, en el mes 4, al final del tratamiento y 12 meses después del tratamiento, y la variación porcentual de la puntuación durante el período de tratamiento se compararán usando medias, diferencias de medias y la prueba de la *t* de Student, con un valor de *p* bilateral. Los AVAC se calcularán para uso opcional en el análisis de costo-efectividad (véase la Sección 6).

El análisis cualitativo supondrá la generación de temas y la utilización de un método de redes temáticas. Los hallazgos se informarán mediante los criterios consolidados para la presentación de informes de investigación cualitativa (Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research). *(Los investigadores deben adaptar la descripción del análisis cualitativo que realizarán en función de la técnica específica empleada).*

### 3. Medición del estigma

#### 3.1 Información general

*Esta sección puede integrarse en la Sección 3 del protocolo principal. En esta sección, los investigadores deben incluir evidencia local relevante sobre el estigma que sufren los pacientes con TB.*

El estigma relacionado con la TB es un determinante social importante de la salud que puede afectar considerablemente a las personas y las comunidades. Esto incluye demoras en la búsqueda de la atención médica y la capacidad de manejar la enfermedad y completar el tratamiento.

Las personas con TB-DR pueden estar expuestas específicamente al estigma y así verse desfavorecidas, y sus experiencias relativas al estigma suelen diferir notablemente de aquellas de los pacientes con TB farmacosensible. Esto se debe a las siguientes razones:

1. El tratamiento para la TB-DR es más largo que el tratamiento para la TB-FS. Por lo tanto, la exposición al estigma puede ser más duradera dado que la identidad de “paciente con TB” es menos transitoria.
2. El tratamiento para la TB-DR suele ser más tóxico y tener más efectos secundarios. Es más probable que las personas con TB-DR sufran efectos secundarios neuropsiquiátricos o que alteren la percepción como consecuencia de los esquemas de tratamiento integrales que reciben y deban afrontar costos catastróficos debido a la duración del tratamiento; ambos factores pueden hacerlos más vulnerables al estigma. La pérdida de la audición, los efectos secundarios psicológicos y el empobrecimiento pueden reforzar el constructo social de que los pacientes con TB-DR son desviados, impredecibles y peligrosos.
3. Con frecuencia, se asume que la TB-DR es consecuencia de un mal comportamiento. A diferencia de los casos de TB farmacosensible, en el caso de la TB-DR, es posible que haya ciertas conductas relacionadas con el cumplimiento del tratamiento que contribuyan a la aparición de TB-DR adquirida. Esto podría tentar a los profesionales de la salud a culpar a los pacientes de su enfermedad. Los pacientes con TB-DR pueden tener un mayor riesgo de autoestigma si se culpan a sí mismos o se responsabilizan de la farmacorresistencia ocasionada por la falta de cumplimiento.
4. La TB-DR tiene más probabilidades de generar temor. Uno de los aspectos principales de todos los constructos relacionados con el estigma es que se cree que las personas con TB son un peligro para la comunidad en general. Las percepciones de que la TB tiene cura se asocian con menores niveles de estigma por TB. Cuando una persona tiene TB-DR, las dudas sobre la curabilidad pueden agravar la idea de que los pacientes con TB-DR suponen un riesgo de muerte para los demás. Por lo tanto, la TB-DR puede generar un mayor estigma que la TB farmacosensible.

El estigma por TB va más allá de la denigración de las personas con TB/TB-DR, también puede perjudicar a aquellos que quizá no tienen TB (como los miembros de la familia, los amigos, los cuidadores voluntarios, el PS, los activistas de TB y los menores), pero están asociados con la enfermedad por su trabajo o sus relaciones (lo que se denomina “estigma secundario por TB”). Por ejemplo, los profesionales de la salud que trabajan con la TB pueden sufrir estigmatización y discriminación por tener contacto cercano con pacientes con TB (lo que se denomina “estigma por trabajo sucio”). El tratamiento para la TB-RR/MDR en sí mismo puede provocar estigma como consecuencia de signos visibles, como los cambios en la pigmentación de la piel debido a la clofazimina.

### 3.2 Objetivo del estudio

*Esta sección puede integrarse en la Sección 5 del protocolo principal.*

El objetivo de este estudio es evaluar el estigma relacionado con la TB en los pacientes con TB-MDR/TB-RR que reciben el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR (en comparación con aquellos que reciben el esquema estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país, *si los investigadores optan por un diseño escalonado*).

### 3.3 Diseño del estudio

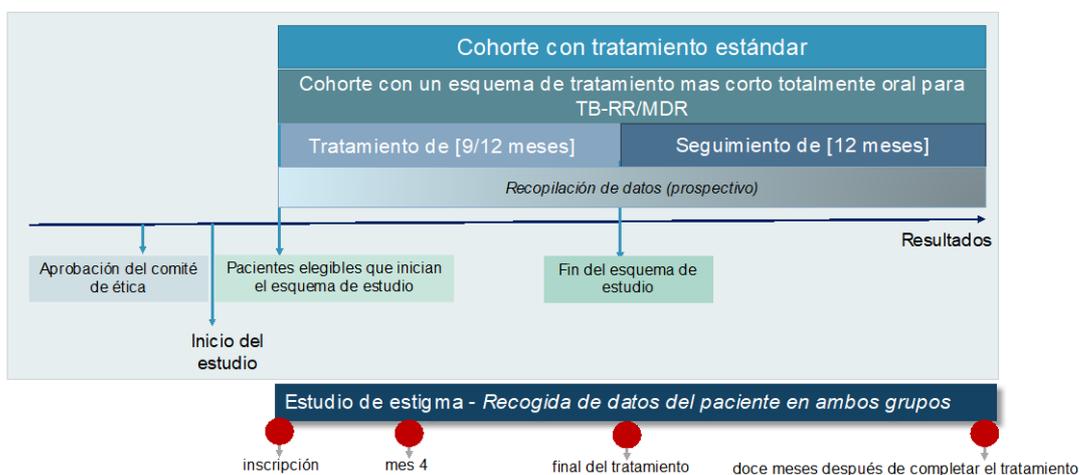
*Esta sección puede integrarse en la Sección 6 del protocolo principal.*

*Si los investigadores deciden incluir un estudio sobre el estigma, pueden reemplazar la Figura 1 por la Figura 4 que se encuentra a continuación, que incluye el esquema del diseño del estudio para realizar estudios de estigma como parte del estudio principal.*

Este estudio utilizará un enfoque de método mixto. La prevalencia del estigma se medirá a través de un enfoque cuantitativo (encuesta a los pacientes) con escalas. Los enfoques cualitativos, cuyo objetivo es evaluar los conocimientos, las actitudes y las creencias sobre la TB, se utilizarán para ayudar a situar la gravedad del estigma por TB en el contexto más amplio de las percepciones de los pacientes sobre la calidad de la atención.

*Los investigadores deben describir las técnicas cualitativas que se utilizarán en el estudio (p. ej., entrevistas semiestructuradas, preguntas abiertas y de sondeo, grupos de sondeo, técnicas participativas [p. ej., teatro, diarios, fotografía, grupos comunitarios orientados a la acción, uso de ayudas visuales, gráficos, clasificaciones]) y especificar si se involucrará a los sobrevivientes de TB en el proceso del estudio y en la planificación de la investigación.*

En el contexto de este estudio, se investigará el estigma en los pacientes con TB-RR/MDR que reciben el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR (en comparación con aquellos que reciben el esquema estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país, *si los investigadores optan por un diseño escalonado*) (Figura 4). Asimismo, se implicará al PS que atienden a los pacientes con TB-RR/MDR (*ya sea que reciban el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR o el esquema estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país*).



**Figura 4: Diseño sugerido para la realización de los estudios de estigma**

### 3.4 Población del estudio

*Esta sección puede integrarse en la Sección 7 del protocolo principal.*

La población del estudio incluirá a pacientes con TB-MDR y a PS. En los estudios cualitativos, se utilizarán muestras dirigidas para conocer las perspectivas y la experiencia de los pacientes con TB-MDR y/o PS. Se utilizará un muestreo aleatorio simple para seleccionar a los pacientes, a fin de medir la prevalencia del estigma.

*Los investigadores deben realizar e incluir los cálculos del tamaño de la muestra para obtener una muestra representativa de pacientes con TB-MDR, a fin de medir la prevalencia del estigma (en los dos grupos del estudio, si se elige un diseño escalonado).*

El diseño de esta evaluación es longitudinal, y la recopilación de datos se realizará dos semanas después del diagnóstico de TB, en el mes 4, al final del tratamiento y doce meses después de finalizar el tratamiento. Se seleccionaron estos momentos para consignar el estigma poco tiempo después del diagnóstico, durante el tratamiento, al final del tratamiento y durante el seguimiento a largo plazo una vez completado el tratamiento.

### 3.5 Herramientas de medición

*Esta sección puede integrarse en la Sección 13 del protocolo principal.*

En este estudio, se utilizará la escala de cáncer de pulmón de Cataldo (Cataldo Lung Cancer Scale), que ha sido adaptada para medir el estigma en las personas con TB-MDR.

*Los investigadores deben especificar qué escala para el estigma por trabajo sucio relacionado con la TB adaptarán para incluir la TB-DR. Wouters y cols. validaron una herramienta para medir diferentes niveles de estigma por TB y VIH en el personal de salud de Sudáfrica, que puede ser relevante para los países con tasas altas de coinfección de TB/VIH. Se pueden proponer otras herramientas.*

### 3.6 Análisis de datos

*Esta sección puede integrarse en la Sección 14 del protocolo principal.*

Las puntuaciones del estigma en el mes 4, al final del tratamiento y 12 meses después del tratamiento, y la variación porcentual de la puntuación durante el período de tratamiento se compararán usando medias, diferencias de medias y la prueba de la *t* de Student, con un valor de *p* bilateral.

El análisis cualitativo supondrá la generación de temas y la utilización de un método de redes temáticas. Los hallazgos se informarán mediante los criterios consolidados para la presentación de informes de investigación cualitativa (Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research). *(Los investigadores deben adaptar la descripción del análisis cualitativo que realizarán en función de la técnica específica empleada).*

## 4. Viabilidad e indicadores de proceso para la implementación de esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR

### 4.1 Información general

*Esta sección puede integrarse en la Sección 3 del protocolo principal.*

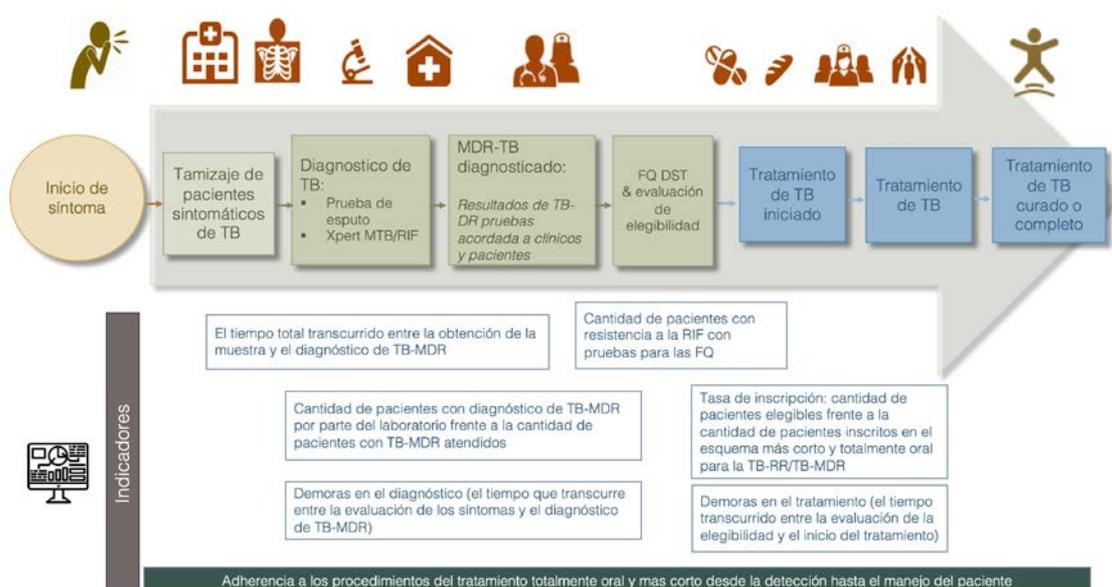
La viabilidad hace referencia a las limitaciones en el marco del sistema de salud que podrían impedir que se implementen los esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-MDR. A fin de determinar los requisitos del sistema de salud para la implementación, la adopción y la aceptación de los esquemas más cortos y totalmente orales, se realizará una evaluación de la viabilidad junto con la puesta en marcha de los nuevos esquemas.

*Los investigadores deben especificar los documentos relevantes que se incluirán en el examen documental y las partes interesadas y los colaboradores técnicos involucrados en la evaluación.*

Como parte de esta evaluación, la labor formativa incluirá una revisión de los documentos de las políticas de adquisición relevantes y las entrevistas con miembros del PNT/Ministerio de Salud seleccionados intencionalmente y otras partes interesadas relevantes en el país (p. ej., los colaboradores técnicos) para fundamentar las orientaciones de implementación en el país. *(Se recomienda hacer un seguimiento de estas actividades luego de la implementación).*

También se utilizará un conjunto complementario de indicadores de proceso para evaluar la viabilidad de la intervención en el nivel del centro de salud y del PNT. Estos indicadores, identificados a lo largo de la continuidad asistencial y del ciclo del estudio, se ilustran en la Figura 5 e incluyen lo siguiente:

- El tiempo total transcurrido entre la obtención de la muestra y el diagnóstico de TB-MDR.
- La cantidad de pacientes con diagnóstico de TB-MDR por parte del laboratorio frente a la cantidad de pacientes con TB-MDR atendidos.
- Demoras en el diagnóstico, definidas como el tiempo que transcurre entre la evaluación de los síntomas y el diagnóstico de TB-MDR.
- La cantidad de pacientes con resistencia a la RIF con pruebas para las FQ.
- La tasa de inscripción, definida como la cantidad de pacientes elegibles frente a la cantidad de pacientes inscritos en el esquema más corto y totalmente oral para la TB-RR/TB-MDR.
- Demoras en el tratamiento, definidas como el tiempo transcurrido entre la evaluación de la elegibilidad y el inicio del tratamiento.



**Figura 5: Indicadores de viabilidad a lo largo de la continuidad asistencial de los pacientes que reciben el esquema más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR**

Se considerarán dos indicadores adicionales:

- Cumplimiento por parte del PS de los procedimientos del nuevo tratamiento totalmente oral para la TB-RR/MDR (*fidelidad*), p. ej., los procedimientos de selección, la administración de la dosis correcta, la realización de las pruebas de detección y análisis de laboratorio adecuados, tanto al inicio como durante el seguimiento, aDSM. Se utilizará una lista de verificación para facilitar el monitoreo de este indicador.

Además, los investigadores también pueden documentar lo siguiente:

- si el personal de la salud involucrado en la implementación del estudio recibió capacitación sobre los procedimientos relativos al nuevo tratamiento totalmente oral;
- si el monitoreo de las actividades del estudio se lleva a cabo según lo expuesto en el protocolo.
- Adquisición de los medicamentos: disponibilidad de los fármacos durante el período del estudio. También se debe monitorear la duración del ciclo de adquisición, ya que esta información puede servir de base para la aceptación de la planificación y la ampliación en diferentes contextos.

También se incluirá un indicador de viabilidad general para evaluar la cantidad de pacientes que reciben el tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR entre todos los pacientes elegibles, en comparación con la cantidad de pacientes que reciben el esquema de tratamiento estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país.

## 5. Aceptabilidad de los servicios de apoyo a los pacientes y el modelo asistencial para los pacientes y los prestadores de servicios de salud

### 5.1 Información general

*Esta sección puede integrarse en la Sección 3 del protocolo principal.*

Entender las actitudes de los pacientes, sus preocupaciones y percepciones de la salud, la atención médica y específicamente la TB y el tratamiento de la TB puede mejorar el acceso a la atención médica y favorecer la obtención de resultados positivos para la salud. También es importante comprender claramente las actitudes y percepciones del personal de atención médica y social que participa en el cuidado de los pacientes, ya que esto brindaría información sobre cómo mejorar los servicios de apoyo a los pacientes y el modelo de atención en lo que respecta a la adopción de nuevos esquemas más cortos y totalmente orales para la TB-RR/TB-MDR.

*Si los investigadores también están explorando diferentes modalidades de administración de la atención como parte de la implementación de nuevos esquemas más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR, incluida la adopción de distintas tecnologías de cumplimiento, también deberían evaluarlas como parte de la investigación operativa.*

### 5.2 Objetivo del estudio

*Esta sección puede integrarse en la Sección 5 del protocolo principal.*

El objetivo de este estudio es, por lo tanto, evaluar si la implementación de los esquemas más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR y los mecanismos relacionados de apoyo a los pacientes son aceptables para los pacientes y apropiados para sus necesidades médicas, y también para el personal de atención médica y social, con foco en los servicios de apoyo a los pacientes y el modelo de atención asociado con la administración de esta intervención.

### 5.3 Población del estudio

*Esta sección puede integrarse en la Sección 7 del protocolo principal.*

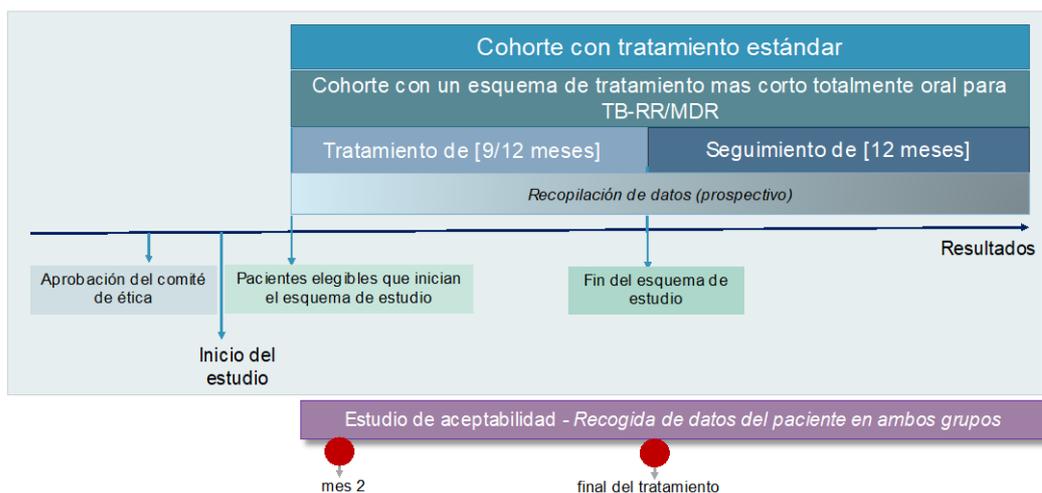
Se hará un muestreo con un propósito determinado tanto de los pacientes y los miembros del grupo familiar como del personal de atención médica y social. Este muestreo deliberado también se utilizará para identificar a los diseñadores de políticas a nivel local y nacional que puedan incluirse en el estudio.

### 5.4 Diseño del estudio

*Esta sección puede integrarse en la Sección 6 del protocolo principal.*

*Los investigadores deberán especificar qué técnica de investigación cualitativa emplearán (por ejemplo, entrevistas individuales exhaustivas de los pacientes, grupos de sondeo, talleres o visitas al grupo familiar).*

Se incluirán pacientes que reciban el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR (y los pacientes que reciban el tratamiento estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país, *si los investigadores adoptan un diseño escalonado*) y el PS que les brinden atención. El diseño de esta evaluación es longitudinal, y la recopilación de datos se realizará dos meses después del diagnóstico de TB y al final del tratamiento (Figura 6).



**Figura 6: Diseño sugerido para la realización de los estudios de aceptabilidad**

### 5.5 Herramienta de recopilación de datos

*Esta sección puede integrarse en la Sección 13 del protocolo principal.*

*En el kit de herramientas de recopilación de datos, se presenta una guía ilustrativa de temas para las entrevistas, que el equipo del estudio deberá adaptar y probar en el país.*

## 6. Análisis de costos y costo-efectividad

### 6.1 Información general

*Esta sección puede integrarse en la Sección 3 del protocolo principal. Si los investigadores deciden llevar a cabo un análisis de costos de proveedores o pacientes en vez de ambos estudios, deberán adaptar las secciones pertinentes que se incluyen a continuación.*

Las encuestas representativas de nivel nacional sobre los costos que deben afrontar los pacientes con TB y sus grupos familiares están detectando que los costos en los que incurren los pacientes con TB-MDR son constantemente más altos que los costos en los que incurren los pacientes con TB farmacosensible, y la sociedad en general. Dado que estos costos más elevados se deben principalmente a la mayor duración del tratamiento, a la mayor cantidad de RAF y a la cantidad asociada de visitas a los centros de salud, es razonable esperar que un esquema de tratamiento más corto reduzca la cantidad de visitas a la clínica y, en consecuencia, genere ahorros en los costos netos tanto para el sistema de salud como para los pacientes.

Los análisis económicos de la salud pueden adoptar la perspectiva del sistema de salud incluyendo solo los costos para el sistema de salud, o la perspectiva social, incluyendo también los costos en los que incurren los pacientes, tanto como parte del factor de costo y como egreso por sí mismo. Además, los análisis de costo-efectividad (con tratamiento favorable como medida) y de utilidad en función de los costos (con AVAC como medida complementaria a tratamiento favorable) permitirán la comparación entre los nuevos esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR y el esquema estándar utilizado en el país, y también con las inversiones no relacionadas con la TB.

### 6.2 Objetivo del estudio

*Esta sección puede integrarse en la Sección 5 del protocolo principal.*

Son objetivos de este estudio evaluar:

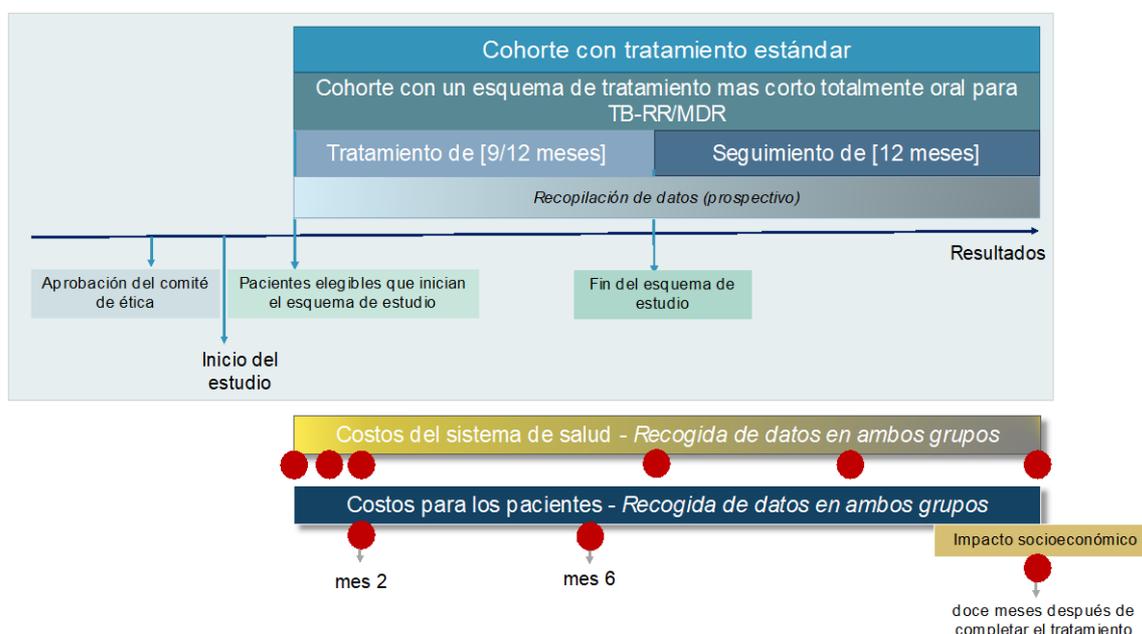
- Los costos directos e indirectos en que incurren los pacientes con TB (y sus grupos familiares) *(en comparación con los pacientes que reciben el esquema de tratamiento estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país, si se elige un diseño escalonado).*
- El costo para el sistema de salud de los esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR *(en comparación con el esquema de tratamiento estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país, si se elige un diseño escalonado).*
- La costo-efectividad (tratamiento favorable como medida) de los esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR en comparación con el esquema de tratamiento estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país *(si se elige un diseño escalonado).*
- La utilidad en función de los costos (AVAC como medida) de los esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la TB-RR/MDR en comparación con el esquema de tratamiento estándar para la TB-RR/MDR utilizado en el país *(si se elige un diseño escalonado).*

### 6.3 Diseño del estudio

*Esta sección puede integrarse en la Sección 6 del protocolo principal.*

Este análisis adoptará un diseño longitudinal, con datos recopilados de pacientes que reciban el esquema de tratamiento totalmente oral para la TB-RR/MDR *(y se hará una comparación entre ambos grupos de esquema de tratamiento, si se elige un diseño escalonado).* Los datos sobre los costos para

los pacientes y grupos familiares se recopilarán en dos momentos: durante el tratamiento (después de un mínimo de dos semanas de tratamiento) y hacia el final del tratamiento. Las preguntas específicas relacionadas con el impacto socioeconómico (por ejemplo, la interrupción de la escolaridad, la pérdida de empleo, las estrategias de superación) y con los ingresos y los costos médicos y no médicos adicionales (por ejemplo, las secuelas) también se repetirán a los doce meses después del final del tratamiento. Los costos para el sistema de salud se recopilarán a lo largo del período del estudio (Figura 7).



**Figura 7: Diseño sugerido para la realización del análisis de costo-efectividad**

#### 6.4 Recopilación de datos

*Esta sección puede integrarse en la Sección 13 del protocolo principal.*

Los datos sobre los costos para los pacientes y los grupos familiares se recopilarán por medio de entrevistas con los pacientes, utilizando una versión adaptada del instrumento desarrollado por la OMS. *El kit de herramientas para la recopilación de datos contiene una herramienta modelo para la recopilación de datos que deberá adaptarse para cada país. Esto se basa en estudios en curso en los que se emplea un diseño longitudinal (aunque, hasta ahora, principalmente para pacientes FS). Los pasos preliminares para este estudio deberán incluir el mapeo del seguro de salud y los mecanismos de protección social.*

Las entrevistas incluirán preguntas sobre las tarifas que se pagan al sistema de salud, los costos de medicamentos, análisis de laboratorio, transporte, alimentos y hospedaje en los que se incurre como resultado del proceso de tratamiento, y también sobre el tiempo restado a las actividades económicas debido a la enfermedad o a la búsqueda de atención médica. Incluirán también preguntas sobre el paciente y la situación socioeconómica del grupo familiar (por ejemplo, bienes propios y características de la vivienda), la educación y la profesión del paciente, el recibo de subsidios de asistencia social y la inscripción en planes de seguro de salud.

Los costos del sistema de salud (proveedor) se obtendrán “por protocolo” a través de:

- Un análisis del tiempo de los trabajadores de la salud involucrados en la extensión de recetas, el monitoreo y la supervisión del esquema más corto y totalmente oral y el

esquema estándar.

- El salario de los trabajadores de salud (el salario medio en la escala) y los datos de beneficios obtenidos del Ministerio de Salud en función de la categoría del personal más que de individuos personalizados.
- Un análisis de asistencia técnica adicional, a corto plazo, asignada a implementar el esquema más corto y totalmente oral.
- Los registros de medicamentos, consumibles, análisis de laboratorio para monitoreo y obtención de equipamiento.
- Los costos de suministros estándar de las unidades de compra gubernamentales u otras fuentes pertinentes.
- Los registros financieros de la implementación del estudio (deberán incluirse los gastos generales, como limpieza, costos de la estadía de los pacientes hospitalizados, seguridad, personal administrativo).

Los costos se evaluarán como costos de capital requeridos para establecer el esquema del estudio y como costos para los costos recurrentes de su sostenimiento.

Se llevará a cabo una selección aleatoria de diez pacientes con el objeto de revisar sus historias clínicas para uso en la atención médica (número de visitas, diagnóstico, pruebas de monitoreo realizadas, etc.), a fin de validar la representatividad de los costos calculados “por protocolo”. *El kit de herramientas para la recopilación de datos cuenta con una planilla MS Excel para recopilar esta información, lo que garantiza que toda la información requerida pueda extraerse fácilmente de las historias clínicas electrónicas (EMR)/historias clínicas.*

## 6.5 Análisis de datos

*Esta sección puede integrarse en la Sección 14 del protocolo principal.*

Para los dos períodos, se hará un análisis descriptivo del nivel (mediana y rango intercuartílico) y la composición de los costos en los que incurrieron los pacientes durante el período del estudio. Usando la prueba de chi cuadrado y la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, según corresponda, se harán comparaciones entre los costos para los pacientes que reciben el esquema de tratamiento más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR y los que reciben el esquema estándar. Se computarán la asequibilidad (por ejemplo, la proporción de pacientes que deban enfrentar costos catastróficos relacionados con la TB) y el empobrecimiento (por ejemplo, la proporción de pacientes que caen en la pobreza).

Se calcularán los costos de proveedores totales y discriminados para el período del estudio, y se hará un análisis incremental de costo-efectividad (con un análisis de sensibilidad) para comparar el costo y el impacto del esquema más corto y totalmente oral para la TB-RR/MDR y del esquema estándar utilizado en el país.

*Observe que la inclusión de los ingresos y otras variables de nivel socioeconómico (SES) también permitirá el análisis de la equidad en el acceso al tratamiento y la equidad en el logro de resultados del tratamiento.*

## Anexo 1. Esquemas de tratamiento evaluados en determinados ensayos clínicos en curso

**Nota:** El uso de esquemas de tratamientos en los que se combina Pretomanid con otros fármacos distintos al esquema BPAL exige condiciones de investigación operativa más rigurosas de lo que implica la investigación operativa / de implementación.

Ensayo clínico	Esquema	En curso / completado	Todos los fármacos están disponibles comercialmente	FQ-S/FQ-R
STREAM 1 esquema B	Cfz, E, Z, Mfx, H, Km (16 semanas); seguido de Cfz, E, Z, Mfx (24 semanas)	Inscripción completada	Sí	FQ-S
NiX-TB	Bdq, Pa, Lzd (24-36 semanas)	Inscripción completada	No	XR
MR END	Dlm, Lzd, Lfx, Z (36-52 semanas)	Inscripción en curso	Sí	FQ-S
STREAM 2 esquema C	Bdq, Cfz, E, Z, Lfx, H, Pto (16 semanas); seguido de Bdq, Cfz, E, Z, Lfx (24 semanas)	Inscripción en curso	Sí	FQ-S
STREAM 2 esquema D	Bdq, Cfz, Z, Lfx, H, Km (8 semanas); seguido de Bdq, Cfz, Z, Lfx (20 semanas)	Inscripción en curso	Sí	FQ-S
PRACTECAL esquema 1	Bdq, Pa, Lzd (24 semanas)	Inscripción en curso	No	FQ-S y R
PRACTECAL esquema 2	Bdq, Pa, Lzd, Cfz (24 semanas)	Inscripción en curso	No	FQ-S y R
PRACTECAL esquema 3	Bdq, Pa, Lzd, Mfx (24 semanas)	Inscripción en curso	No	FQ-S y R
endTB esquema 1	Bdq, Lzd, Mfx, Z (39 semanas)	Inscripción en curso	Sí	FQ-S y R
endTB esquema 2	Bdq, Cfz, Lzd, Lfx, Z (39 semanas)	Inscripción en curso	Sí	FQ-S y R
endTB esquema 3	Bdq, Dlm, Lzd, Lfx, Z (39 semanas)	Inscripción en curso	Sí	FQ-S y R
endTB esquema 4	Dlm, Cfz, Lzd, Lfx, Z (39 semanas)	Inscripción en curso	Sí	FQ-S y R
endTB esquema 5	Dlm, Cfz, Mfx, Z (39 semanas)	Inscripción en curso	Sí	FQ-S y R
<b>Investigación observacional</b>				
Esquema de STREAM adaptado con linezolid	4-6 meses de linezolid + moxifloxacina + protionamida + clofazimina + pirazinamida + isoniazida en dosis altas + etambutol, seguidos de 5 meses de moxifloxacina + clofazimina + pirazinamida + etambutol	Inscripción en curso	Sí	FQ-S

Anexo 2. Posología de los medicamentos utilizados en los esquemas de segunda línea para la TB-MDR, por banda de peso, en pacientes mayores de 14 años

Fuente: 2019 WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment

Grupo	Medicamento	Dosis diaria según el peso	Formulación	Bandas de peso para pacientes mayores de 14 años <sup>a</sup>					Dosis diaria máxima habitual <sup>b</sup>	Comentarios
				30–35 kg	36–45 kg	46–55 kg	56–70 kg	>70 kg		
A	Levofloxacin	- <sup>c</sup>	compr. de 250 mg	3	3	4	4	4	1,5 g	
			compr. de 500 mg	1,5	1,5	2	2	2		
			compr. de 750 mg	1	1	1,5	1,5	1,5		
	Moxifloxacin	dosis estándar <sup>c,d</sup> dosis alta <sup>c,d</sup>	compr. de 400 mg	1	1	1	1	1	400 mg	Como se usa en el esquema más corto estandarizado para la TB-MDR
compr. de 400 mg			1 o 1,5	1,5	1,5 o 2	2	2	800 mg		
	Bedaquilina	- <sup>c</sup>	compr. de 100 mg	4 compr. o.d. durante las primeras 2 semanas, luego, 2 compr. o.d. lu/mi/vi durante 22 semanas					400 mg	
	Linezolid	- <sup>c</sup>	compr. de 600 mg	(<15 a)	(<15 a)	1	1	1	1,2 g	
B	Clofazimina	- <sup>c</sup>	cáps. o compr. de 50 mg <sup>h</sup>	2	2	2	2	2	100 mg	
			cáps. o compr. de 100 mg <sup>h</sup>	1	1	1	1	1	100 mg	
	Cicloserina o terizidona	10–15 mg/kg	cáps. de 250 mg	2	2	3	3	3	1 g	
C	Etambutol	15–25 mg/kg	compr. de 400 mg	2	2	3	3	3	-	

	Delamanid	- <sup>c</sup>	compr. de 50 mg	2 b.d.	2 b.d.	2 b.d.	2 b.d.	2 b.d.	200 mg	
	Pirazinamida	20-30 mg/kg	compr. de 400 mg	3	4	4	4	5	-	
			compr. de 500 mg	2	3	3	3	4		
	Imipenem-cilastatina	- <sup>c</sup>	500 mg + 500 mg de polvo para inyección, vial (10 ml)	2 viales (1 g + 1 g) b.d.					-	Para usar con ácido clavulánico
	Meropenem	- <sup>c</sup>	1 g de polvo para inyección, vial (20 ml)	1 vial 3 veces por día o 2 viales b.d.					-	Para usar con ácido clavulánico
	Amikacina	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml de solución para inyección, ampolla <sup>®</sup>	2,5 ml	3 ml	3 a 4 ml	4 ml	4 ml	1 g	
	Estreptomina	12-18 mg/kg	1 g de polvo para inyección, vial <sup>®</sup>	Calcular en función de la dilución utilizada					1 g	
	Etionamida o protionamida	15-20 mg/kg	compr. de 250 mg	2	2	3	3	4	1 g	Se recomienda una vez al día, pero puede comenzarse con 2 dosis divididas hasta que se tolere mejor
	ácido <i>p</i> -aminosalicílico	8-12 g/día en 2-3 dosis divididas	Bolsa de sal sódica de PAS (equivalente a 4 g de ácido PAS)	1 b.d.	1 b.d.	1 b.d.	1 b.d.	1 a 1,5 b.d.	12 g	
			Bolsa de ácido PAS (4 g)	1 b.d.	1 b.d.	1 b.d.	1 b.d.	1 a 1,5 b.d.		
Otros medicamentos <sup>f</sup>	Isoniazida	4-6 mg/kg (dosis estándar) <sup>d</sup>	compr. de 300 mg	2/3	1	1	1	1	-	El comprimido de 100 mg de isoniazida puede facilitar la administración de ciertas dosis. Piridoxina administrada con isoniazida en pacientes en riesgo (como aquellos con VIH o desnutridos)
		10-15 mg/kg (dosis alta) <sup>d</sup>	compr. de 300 mg	1,5	1,5	2	2	2		
	Ácido clavulánico <sup>®</sup>	- <sup>c</sup>	125 mg de ácido clavulánico como amoxicilina/clavulanato, comp. de 500 mg/125 mg <sup>®</sup>	1 b.d.	1 b.d.	1 b.d.	1 b.d.	1 b.d.	-	Solo para usar con carbapenemas

Kanamicina	15-20 mg/kg	500 mg o 1 g de polvo para inyección, vial (2 ml); <sup>e</sup> 1 g/4 ml de solución para inyección, ampolla; <sup>e</sup>	2 a 2,5 ml	2,5 a 3 ml	3 a 4 ml	4 ml	4 ml	1 g	La administración de 25 mg/kg/día de aminoglucósidos los lu/mi/vi puede limitar la toxicidad y la incomodidad cuando los agentes inyectables se usan en esquemas más largos para la TB-MDR.  Actualmente, la gatifloxacina no está disponible en el mercado. La gatifloxacina no se utiliza en personas <18 años.  Actualmente, la tioacetazona no está disponible en el mercado. La tioacetazona no se utiliza en personas <18 años.
Capreomicina	15-20 mg/kg	500 mg o 1 g de polvo para inyección, vial (2 ml) <sup>e</sup>	2,5 ml	3ml	3 a 4 ml	4 ml	4 ml	1 g	
Gatifloxacina	- <sup>c</sup>	compr. de 400 mg	2	2	2	2	2	800 mg	
Tioacetazona	- <sup>c</sup>	compr. de 150 mg	1	1	1	1	1	-	

(<15 a) = seguir el esquema de dosis aparte para los pacientes menores de 15 años; b.d. = dos veces al día; cáp. = cápsula; g = gramo; i.m. = intramuscular; i.v. = intravenoso; kg = kilogramo; ml = mililitro; mg = miligramo; lu/mi/vi = lunes, miércoles, viernes; sol. = solución; susp. = suspensión; compr. = comprimido

#### Notas al pie

- a Las posologías fueron establecidas por el Grupo de Desarrollo de Guías para la *Actualización de 2018 de las directrices de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y resistente a la rifampicina* y el Grupo Mundial de Trabajo de la OMS sobre la farmacocinética y la farmacodinámica (FC/FD) de los medicamentos para la TB, y otros expertos. Se fundamentan en las últimas revisiones y las mejores prácticas en el tratamiento de la TB-RR/MDR. Para ciertos agentes, las posologías se informaron a través de los resultados del modelado farmacocinético sobre la base del principio de la alometría (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:303–32). Dadas las propiedades farmacocinéticas de ciertos medicamentos, las dosis propuestas pueden exceder los intervalos de mg/kg/día que se muestran aquí, a fin de alcanzar concentraciones sanguíneas similares a los niveles objetivo en un paciente adulto promedio. En los pacientes que pesen <30 kg, debe seguirse el esquema para <15 años, a menos que se indique lo contrario. Si se dan opciones de dosis múltiples para una banda de peso, seleccione la opción más baja o más alta en función de la cercanía a la que se encuentre el paciente del límite inferior o superior del rango de peso corporal. Debe tratarse de acercarse lo más posible a los mg/kg/día objetivo, y es más factible con los líquidos orales o parenterales y cuando hay disponibles formas sólidas de distintas concentraciones. En lo posible, deberá evitarse partir los comprimidos en mitades o partes más pequeñas. En los casos en que la dosis está en los extremos superior e inferior del rango, se recomienda el monitoreo farmacológico terapéutico para minimizar las consecuencias terapéuticas adversas de sobre y subexposición, respectivamente (en especial para los agentes inyectables, linezolid y fluoroquinolonas).
- b Para mejorar el efecto terapéutico, los médicos pueden optar por exceder estos valores en casos particulares.

- c No se propone ninguna dosis basada en el peso.
- d A menos que exista riesgo de toxicidad, la dosis alta puede usarse si los niveles antimicrobianos se reducen a causa de interacciones farmacocinéticas, hipoabsorción u otros motivos metabólicos, o si el nivel de resistencia de la cepa al fármaco es bajo.
- e La dosis diaria basada en el peso es para administrarla 6 o 7 días/semana (el esquema de lu/mi/vi puede permitir una dosis más alta). Los volúmenes mostrados pueden diferir en la preparación. La estreptomycinina puede diluirse de tres maneras diferentes. El volumen puede aumentarse para uso i.v.
- f En las directrices de tratamiento de la OMS para 2018, estos agentes ya no se recomiendan (kanamicina, capreomicina), se recomiendan solo como agente acompañante (amoxicilina/ácido clavulánico) o no se incluyen debido a la falta de datos de los últimos análisis sobre los esquemas más largos para la TB-MDR en adultos (gatifloxacina, isoniazida y tioacetazona).
- g Solo disponible en combinación con amoxicilina, como co-amoxiclav (por ejemplo, dosis fija combinada de 500 mg de amoxicilina/125 mg de ácido clavulánico). Se administra con cada dosis de carbapenem, ya sea como 125 mg b.d. o como 125 mg 3 veces al día.
- h Se prevé que los comprimidos estén disponibles en un futuro cercano.

*Para obtener más detalles sobre el uso de los medicamentos, consulte el texto de las [directrices](#).*

*En lo que respecta al esquema BPaL, la posología de los fármacos utilizada en el ensayo NIX-TB fue la siguiente: 400 mg de Bdq QD durante 2 semanas, seguidos de 200 mg 3 veces por semana durante un total de 26 semanas + 200 mg de Pa QD durante 26 semanas + 1200 mg diarios de Lz durante 26 semanas*

Anexo 3. Posología de los medicamentos utilizados en los esquemas de segunda línea para la TB-MDR, por banda de peso, en pacientes menores de 15 años

Fuente: 2019 WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment

Grupo	Medicamento	Dosis diaria según el peso <sup>b</sup>	Formulación	Bandas de peso para pacientes que aún no han cumplido 15 años <sup>a</sup>							Dosis diaria máxima habitual <sup>b</sup>	Comentarios
				5-6 kg	7-9 kg	10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg	31-34 kg	>34 kg		
A	Levofloxacina	15-20 mg/kg	cd de 100 mg	1	1,5	2 o 3	3 o 4	(>14 a)	(>14 a)	(>14 a)	1,5 g	
			compr. de 250 mg	0,5	0,5	1 o 1,5	1,5 o 2	2	3	(>14 a)	1,5 g	
	Moxifloxacina	10-15 mg/kg	cd de 100 mg	0,8	1,5	2	3	4	(>14 a)	(>14 a)	400 mg	
			compr. de 400 mg <sup>c</sup>	2 ml <sup>c</sup>	3 ml <sup>c</sup>	5 ml <sup>c</sup>	0,5 o 0,75	1	(>14 a)	(>14 a)	400 mg	
Bedaquilina	-	compr. de 100 mg	-	-	-	2 compr. o.d. durante dos semanas, luego, 1 compr. o.d. lu/mi/vi durante 22 semanas	4 compr. o.d. durante 2 semanas, luego, 2 compr. o.d. lu/mi/vi durante 22 semanas	-	-	-	Solo en pacientes >5 años (dosis más baja de 15 a 29 kg; dosis más alta a partir de >29 kg)	
Linezolid	15 mg/kg o.d. en <16 kg 10-12 mg/kg o.d. en >15 kg	susp. de 20 mg/ml compr. de 600 mg <sup>c</sup>	4 ml 0,25	6 ml 0,25	8 ml 0,25	11 ml 0,5	14 ml 0,5	15 ml 0,5	20 ml <sup>d</sup> 0,75 <sup>d</sup>	600 mg		
B	Clofazimina	2-5 mg/kg	cáps. o compr. de 50 mg <sup>l</sup>	1 día por medio	1 día por medio	1 día por medio	1	2	2	(>14 a)	100 mg	Administrar día por medio si la dosis en mg/kg/día es demasiado alta
			cáps. o compr. de 100 mg <sup>l</sup>	lu/mi/vi	lu/mi/vi	1 día por medio	1 día por medio	1	(>14 a)	(>14 a)	100 mg	

	Cicloserina o terizidona	15-20 mg/kg	mini cáps. de 125 mg (cicloserina) <sup>c</sup> cáps. de 250 mg <sup>c</sup>	1 4-5 ml <sup>c</sup>	1 5-6 ml <sup>c</sup>	2 7-10 ml <sup>c</sup>	3 2	4 2	(>14 a) 2	(>14 a) (>14 a)	1 g 1 g		
C	Etambutol	15-25 mg/kg	cd de 100 mg compr. de 400 mg <sup>c</sup>	1 3 ml <sup>c</sup>	2 4 ml <sup>c</sup>	3 6 ml <sup>c</sup>	4 1	- 1 o 1,5	- 2	(>14 a) (>14 a)	-		
	Delamanid	-	compr. de 50 mg	-	-	-	-	1 b.d. <sup>h</sup>	1 b.d. <sup>h</sup>	2 b.d.	200 mg	Solo en pacientes >2 años (25 mg b.d. en pacientes de 3 a 5 años; 50 mg b.d. en pacientes de 6 a 11 años; 100 mg b.d. en pacientes de 12 a 17 años)	
	Pirazinamida	30-40 mg/kg	cd de 150 mg compr. de 400 mg compr. de 500 mg	1 0,5 0,5	2 0,75 0,5	3 1 0,75 o 1	4 o 5 1,5 o 2 1,5	- 2,5 2	- 3 2,5	(>14 a) (>14 a) (>14 a)	-		
	Imipenem-cilastatina	-	500 mg + 500 mg de polvo para inyección, vial (10 ml)	-	-	-	-	-	-	-	-	No se usa en pacientes <15 años (usar meropenem)	
	Meropenem	20-40 mg/kg i.v. cada 8 horas	1 g de polvo para inyección, vial (20 ml)	2 ml	4 ml	6 ml	8-9 ml	11 ml	(>14 a)	(>14 a)	-	Para usar con ácido clavulánico	
	Amikacina	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml de solución para inyección, ampolla <sup>f</sup>	0,4 ml	0,6 ml	0,8-1,0 ml	1,2-1,5 ml	2,0 ml	(>14 a)	(>14 a)	1 g		
	Estreptomicina	20-40 mg/kg	1 g de polvo para inyección, vial <sup>e</sup>	Calcular en función de la dilución utilizada						(>14 a)	(>14 a)	1 g	

	Etionamida o protionamida	15-20 mg/kg	cd de 125 mg (etionamida)	1	1	2	3	4	4	(>14 a)	1 g	
			compr. de 250 mg	0,5	0,5	1	2	2	2	(>14 a)	1 g	
	ácido <i>p</i> -aminosalicílico	200-300 mg/kg en 2 dosis divididas	Bolsa de ácido PAS (4 g)	0,5-0,75 g b.d.	0,75-1 g b.d.	1-2 g b.d.	2-3 g b.d.	3-3,5 g b.d.	(>14 a)	(>14 a)	-	Si es tolerada, puede administrarse la dosis completa una vez al día.
		Bolsa de sal sódica de PAS (equivalente a 4 g de ácido PAS)	0,5-0,75 g b.d.	0,75-1 g b.d.	1-2 g b.d.	2-3 g b.d.	3-3,5 g b.d.	(>14 a)	(>14 a)	-		
		Bolsa de sal sódica de PAS 60 % p/p (9,2 g; equivalente a 4 g de ácido PAS)	1,5 g b.d.	2-3 g b.d.	3-4 g b.d.	4 o 6 g b.d.	6 o 8 g b.d.	8-12 g b.d.	8-12 g b.d.	-		
Otros medicamentos <sup>f</sup>	Isoniazida	15-20 mg/kg (dosis alta)	50 mg/5 ml de sol.	8-10 ml	15 ml	20 ml	-	-	-	-		En los pacientes >20 kg, pueden usarse comprimidos de isoniazida de 300 mg. En los niños, la piridoxina se administra siempre con dosis altas de isoniazida (12,5 mg o.d. en pacientes <5 años y 25 mg o.d. en pacientes >4 años)
			compr. de 100 mg	1	1,5	2	3	4	4	(>14 a)	-	
	Ácido clavulánico <sup>g</sup>	-	62,5 mg de ácido clavulánico como amoxicilina/clavulanato; 250 mg/62,5 mg, polvo para solución oral, 5 ml	2 ml b.d. <sup>g</sup>	3 ml b.d. <sup>g</sup>	5 ml b.d. <sup>g</sup>	8 ml b.d. <sup>g</sup>	10 ml b.d. <sup>g</sup>	(>14 a)	(>14 a)	-	Solo para usar con carbapenemas
	Kanamicina	15-20 mg/kg	500 mg o 1 g de polvo para inyección, vial (2 ml); <sup>e</sup>	0,4 ml	0,6 ml	0,8-1,0 ml	1,2-1,5 ml	2,0 ml	(>14 a)	(>14 a)	1 g	También disponible en viales de 1 g (3 ml)

			1 g/4 ml de solución para inyección, ampolla <sup>e</sup>									
Capreomicina	15-20 mg/kg		500 mg o 1 g de polvo para inyección, vial (2 ml) <sup>e</sup>	0,4 ml	0,6 ml	0,8-1,0 ml	1,2-1,5 ml	2,0 ml	(>14 a)	(>14 a)	1 g	
Gatifloxacina	-		compr. de 400 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	Actualmente, la gatifloxacina no está disponible en el mercado. La gatifloxacina no se utiliza en personas <18 años.
Tioacetazona	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	Actualmente, la tioacetazona no está disponible en el mercado. La tioacetazona no se utiliza en personas <18 años.

(<15 a) = seguir el esquema de dosis aparte para los pacientes menores de 15 años; b.d. = dos veces al día; cáp. = cápsula; g = gramo; i.m. = intramuscular; i.v. = intravenoso; kg = kilogramo; ml = mililitro; mg = miligramo; lu/mi/vi = lunes, miércoles, viernes; sol. = solución; susp. = suspensión; compr. = comprimido

#### Notas al pie

- a Las posologías fueron establecidas por el Grupo de Desarrollo de Guías para la *Actualización de 2018 de las directrices de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y resistente a la rifampicina* y el Grupo Mundial de Trabajo de la OMS sobre la farmacocinética y la farmacodinámica (FC/FD) de los medicamentos para la TB, y otros expertos. Se fundamentan en las últimas revisiones y las mejores prácticas en el tratamiento de la TB-RR/MDR. Para ciertos agentes, las posologías se informaron a través de los resultados del modelado farmacocinético sobre la base del principio de la alometría (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:303–32). Dadas las propiedades farmacocinéticas de ciertos medicamentos, las dosis propuestas pueden exceder los intervalos de mg/kg/día que se muestran aquí, a fin de alcanzar concentraciones sanguíneas similares a los niveles objetivo en un paciente adulto promedio. En los pacientes que pesen <30 kg, debe seguirse el esquema para <15 años, a menos que se indique lo contrario. Si se dan opciones de dosis múltiples para una banda de peso, seleccione la opción más baja o más alta en función de la cercanía a la que se encuentre el paciente del límite inferior o superior del rango de peso corporal. Debe tratarse de acercarse lo más posible a los mg/kg/día objetivo, y es más factible con los líquidos orales o parenterales y cuando hay disponibles formas sólidas de distintas concentraciones. En lo posible, deberá evitarse partir los comprimidos en mitades o partes más pequeñas. En los casos en que la dosis está en los extremos superior e inferior del rango, se recomienda el monitoreo farmacológico terapéutico para minimizar las consecuencias terapéuticas adversas de sobre y subexposición, respectivamente (en especial para los agentes inyectables, linezolid y fluoroquinolonas).

- b Para mejorar el efecto terapéutico, los médicos pueden optar por exceder estos valores en casos particulares.
- c No se propone ninguna dosis basada en el peso.
- d A menos que exista riesgo de toxicidad, la dosis alta puede usarse si los niveles antimicrobianos se reducen a causa de interacciones farmacocinéticas, hipoabsorción u otros motivos metabólicos, o si el nivel de resistencia de la cepa al fármaco es bajo.
- e La dosis diaria basada en el peso es para administrarla 6 o 7 días/semana (el esquema de lu/mi/vi puede permitir una dosis más alta). Los volúmenes mostrados pueden diferir en la preparación. La estreptomycinina puede diluirse de tres maneras diferentes. El volumen puede aumentarse para uso i.v.
- f En las directrices de tratamiento de la OMS para 2018, estos agentes ya no se recomiendan (kanamicina, capreomicina), se recomiendan solo como agente acompañante (amoxicilina/ácido clavulánico) o no se incluyen debido a la falta de datos de los últimos análisis sobre los esquemas más largos para la TB-MDR en adultos (gatifloxacina, isoniazida y tioacetazona).
- g Solo disponible en combinación con amoxicilina, como co-amoxiclav (por ejemplo, dosis fija combinada de 500 mg de amoxicilina/125 mg de ácido clavulánico). Se administra con cada dosis de carbapenem, ya sea como 125 mg b.d. o como 125 mg 3 veces al día.
- h *Si se usan comprimidos dispersables de 25 mg, deberán administrarse dos comprimidos dos veces al día.*
- i *Consulte el Anexo 4 de las directrices*
- J *Se prevé que los comprimidos estén disponibles en un futuro cercano.*
- k *Puede utilizarse en niños de 3 a 5 años. La administración de medio comprimido de 50 mg para adultos a los niños de esta edad no genera los mismos niveles sanguíneos observados en los ensayos cuando se usó el comprimido pediátrico especial de 25 mg. La biodisponibilidad puede alterarse aún más si el comprimido de 50 mg se divide, tritura o disuelve.  
Para obtener más detalles sobre el uso de los medicamentos, consulte el texto de las [directrices](#).*

## Anexo 4. Fármacos y posología en pacientes pediátricos

**Dosis provisionarias sugeridas de delamanid y bedaquilina para la investigación operativa (sujetas a revisión) en pacientes pediátricos:**

### 1) Bedaquilina

Rango de peso (kg)	Dosis de carga/día (mg) (primeras dos semanas)	Dosis de mantenimiento mg/semana (lu/mi/vi)
3-7	100	150 (50-50-50)
>7-15	200	300 (100-100-100)

kg = kilogramo; mg = miligramo; lu/mi/vi = lunes, miércoles, viernes

El estudio con comprimidos de bedaquilina triturados realizado en voluntarios adultos\* mostró que la biodisponibilidad de los comprimidos de 100 mg de bedaquilina suspendidos en agua equivale a la de los comprimidos tragados enteros. La suspensión se toleró bien. Estos hallazgos sugieren que podría usarse la formulación de bedaquilina actualmente disponible (suspendida en agua) para tratar la TB-DR en los niños, a fin de cubrir la brecha hasta que se disponga de una formulación dispersable pediátrica de manera habitual.

\* Svensson et al; Br J Clin Pharmacol (2018) 84 2384–2392

### 2) Delamanid

Tenga en cuenta que la siguiente posología corresponde al uso de comprimidos dispersables de 25 mg.

<12 kg		>12-23 kg
Disolver 1 compr. de 25 mg en 10 ml de agua,* luego administrar:		
5,5-8 kg	2 ml una vez al día	25 mg dos veces al día (usando el compr. dispersable de 25 mg: 1 comp. dos veces al día)
>8-10 kg	2 ml dos veces al día	
>10-12 kg	4 ml dos veces al día	

\*Antes de administrar la parte alícuota, el comprimido debe haberse dispersado por completo; la solución no utilizada no debe conservarse.

**El Servicio Mundial de Medicamentos (Global Drug Facility, GDF) facilita el acceso a formulaciones aptas para niños:**

Pirazinamida 150 mg \*  
Etionamida 125 mg \*  
Levofloxacina 100 mg \*  
Moxifloxacina 100 mg \*  
Cicloserina 125 mg, minicápsulas  
Etambutol 100 mg \*  
Isoniazida 100 mg \*

\* Comprimido dispersable: para disolver en agua y administrar al niño como solución

## Anexo 5. Acceso a la formulación pediátrica de delamanid

*Tenga en cuenta que este anexo no deberá incluirse en la versión final del protocolo.*

Puede solicitarse a Otsuka el acceso al comprimido dispersable de 25 mg para fines de investigación. Esto sería de relevancia para los niños que pesen menos de 24 kg o para los niños que pesen más de 24 kg que tengan dificultad para tragar los comprimidos de adultos.

Deberán seguirse los siguientes pasos:

1. Comuníquese con Otsuka por correo electrónico: [partnership@otsuka.ch](mailto:partnership@otsuka.ch) (CC Marc Destito: [mdestito@otsuka-onpg.com](mailto:mdestito@otsuka-onpg.com)). En el correo, indique que el país desearía solicitar que se le permita usar la formulación pediátrica (comprimidos dispersables de 25 mg) de delamanid.
2. Adjunte un resumen del protocolo para el esquema oral (oral regimen, OR), aprobado por un comité de ética. Dicho resumen debe incluir la siguiente información:
  - a. Edad de los niños que se inscribirán
  - b. Detalles del monitoreo de eventos adversos
  - c. Ubicación de una farmacia con temperatura controlada en la que la compañía pueda inspeccionar el fármaco, si así lo desean
3. Tras la aprobación del protocolo, la compañía enviará el siguiente documento:\*  
Convenio del Estudio Patrocinado por el Investigador (Investigator Sponsored Study, ISS) y detalles sobre la confidencialidad, la divulgación de datos y otros temas incluidos en dicho convenio.
4. Los equipos deben recibir capacitación en farmacovigilancia (FV) e informar también sobre todos los eventos adversos (EA) (esto es similar a lo que se requiere para acceder al delamanid para uso compasivo).

\* Es importante revisar exhaustivamente estos documentos, a fin de asegurarse de que se está de acuerdo con la totalidad de los aspectos del convenio y de hacer los ajustes necesarios. Se apreciará que, antes de firmarlos, los investigadores hagan llegar los convenios propuestos a la OMS/TDR ([ShORRT@who.int](mailto:ShORRT@who.int)) para su revisión.

## Anexo 6. Centros del estudio: criterios de selección

Centros de salud que notifican acerca de los pacientes con TB-MDR y los tratan dentro de la red del PNT, de conformidad con las directrices establecidas en el Programa Nacional de Control de la TB.

Además, los centros del estudio deberán cumplir con los siguientes criterios:

- El personal del centro del estudio deberá estar capacitado para llevar a cabo una supervisión estricta de los pacientes en tratamiento y seguimiento (especialmente en la fase inicial del estudio) para evaluar la eficacia y la farmacovigilancia.
- El personal del centro del estudio deberá estar dispuesto a inscribir en el estudio a todos los pacientes elegibles. Idealmente, el centro funcionará como un establecimiento único para la coordinación/inscripción y trabajará con centros satélite para el tratamiento y seguimiento.
- Tener acceso a la red de laboratorios de óptimo desempeño en microscopia de frotis y de laboratorios que hagan cultivos, con un sistema de aseguramiento de la calidad.
- Tener acceso a pruebas de susceptibilidad a fármacos (PSD) y a ensayos genotípicos rápidos con sondas en línea (line-probe assay, LPA) para la isoniazida, la rifampicina, los inyectables de segunda línea (second-line inyectables, SLI) y las fluoroquinolonas, que satisfagan el nivel de calidad requerido (o puedan desarrollar rápidamente la capacidad necesaria para realizar estas pruebas) y tener acceso a pruebas GeneXpert.
- Tener acceso a análisis de sangre y suero de rutina (incluido el hemograma completo y las características bioquímicas), a asesoramiento psiquiátrico, a estudios de la vista (agudeza visual y percepción del color) y a audiometría.
- Tener la capacidad de realizar un monitoreo mediante electrocardiograma (ECG).

## Anexo 7. Tratamiento de pacientes hospitalizados y ambulatorios

No es obligación que los pacientes estén hospitalizados para recibir el tratamiento, pero es posible que, al inicio del tratamiento de la TB-MDR, requieran hospitalización por motivos clínicos o para asegurarse de que los pacientes toleren el esquema. La hospitalización también puede ser recomendable para grupos específicos o personas muy enfermas, por ejemplo, durante el inicio del tratamiento o cuando se presentan eventos adversos durante el tratamiento. Los investigadores pueden mantener el modelo de atención utilizado para el SOC o adaptarlo en función de la naturaleza del nuevo esquema totalmente oral.

El tratamiento ambulatorio desde el inicio, sin ninguna hospitalización, puede ser factible en contextos en los que el manejo de la TB-MDR en la comunidad esté consolidado. Deberá administrarse tratamiento con observación directa (TOD) (o tratamiento con observación por video, TOV) a lo largo de todo el curso de tratamiento, y el esquema más corto deberá administrarse los siete días de la semana. Los servicios de TOD ambulatorio podrán prestarse en el centro de atención médica, al que los pacientes concurrirán a diario para recibir el tratamiento, o ser del tipo "comunitario", en cuyo caso un colaborador del tratamiento capacitado visita a los pacientes diariamente para administrarles el fármaco (o vice-versa), acompaña a los pacientes a las visitas de seguimiento y funciona como conexión con el personal clínico. Los posibilitadores y los incentivos (como la comida o los costos del viaje) son útiles durante todo el curso de tratamiento y, siempre que sea posible, deberán proveerse de forma constante y en función del contexto local.

En el caso del TOD de tipo comunitario, debe identificarse un colaborador del tratamiento, independiente y capacitado, que no esté directamente relacionado con el paciente. Este colaborador del tratamiento tiene las siguientes responsabilidades:

- Administrar el TOD a diario.
- Apoyar al paciente para que asista a los exámenes y las visitas de seguimiento programados.
- Monitorear estrictamente los eventos adversos y abordar los eventos adversos de forma oportuna informando al personal clínico.
- Actualizar la tarjeta de tratamiento del paciente todos los días.
- Comenzar el rastreo del paciente si este no regresa para recibir el tratamiento según lo programado.
- Asegurarse de que haya una reserva suficiente de fármacos para los pacientes que estén actualmente en tratamiento.

## Anexo 8. Eventos adversos de especial interés

*Fuente: World Health Organization, Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM), 2015*

Total de eventos adversos de especial interés (lista sugerida):

- Neuropatía periférica (parestesia)
- Trastornos psiquiátricos y toxicidad del sistema nervioso central (por ejemplo, depresión, psicosis, intención de suicidio, convulsiones)
- Trastorno del nervio óptico (neuritis óptica) o retinopatía
- Ototoxicidad (deterioro auditivo, pérdida de la audición)
- Mielosupresión (manifestada como anemia, trombocitopenia, neutropenia o leucopenia)
- Intervalo QT prolongado (corrección de Fridericia)
- Acidosis láctica
- Hepatitis (definida como un aumento en la alanina aminotransferasa [ALT] o la aspartato aminotransferasa [AST]  $\geq 5$  veces el límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN), o aumentos en la ALT o la AST  $\geq 3$  veces el ULN con manifestaciones clínicas, o un aumento en la ALT o la AST  $\geq 3$  veces el ULN con un aumento concomitante de la bilirrubina  $\geq 1,5$  veces el ULN)
- Hipotiroidismo
- Hipopotasemia
- Pancreatitis
- Fosfolipidosis
- Lesión renal aguda (insuficiencia renal aguda)

## Anexo 9. Eventos adversos: clasificación en grados, causalidad, definiciones

**Tabla 1: Clasificación de los eventos adversos en grados**

Fuente: DAIDS table for grading severity of adult and paediatric adverse events – corrected version 2.1 July 2017

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

Puede encontrar la tabla DAIDS completa en este enlace web:

<https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf>

**Tabla 2: Escala de la causalidad en la evaluación de la relación del fármaco con el EA**

Fuente: WHO TDR Workbook for investigators, 2012

<https://www.who.int/tdr/publications/documents/investigator.pdf>

Categoría	Definición
Evidente	Eventos que tienen lugar dentro de un período determinado tras la administración del fármaco, que son secuelas conocidas de la administración del fármaco y que siguen un patrón de reacción ya documentado para el que no se conoce otra explicación. Esta categoría se aplica a las RAF que el IP cree que están indudablemente relacionadas con el tratamiento.
Probable	Todo evento que tenga lugar dentro de un período determinado tras la administración del fármaco, que siga un patrón conocido de reacción al fármaco y para el que no se conoce otra explicación. Esta categoría se aplica a las RAF que, después de una evaluación médica exhaustiva y oportuna, se cree con alto grado de certeza que están relacionadas con el fármaco.
Posible	Todo evento que tenga lugar dentro de un período determinado tras la administración del fármaco, que no siga un patrón conocido de reacción y para el que no se conoce otra explicación. Esta categoría se aplica a las RAF que, después de una evaluación médica exhaustiva y oportuna, se considera poco probable que estén relacionadas con el fármaco, pero esa relación no puede descartarse con certeza.
Poco probable	En general, esta categoría se considera aplicable a las RAF que, después de una evaluación médica exhaustiva y oportuna, se consideran no relacionadas con la administración del fármaco.
No relacionado	Toda RAF para la que haya evidencia de la existencia de una etiología alternativa o para la que no exista ninguna relación temporal respecto de la administración del fármaco, y que no siga ningún patrón ya documentado. Esta categoría se aplica a las RAF que, después de una evaluación médica exhaustiva, resultan clara e indudablemente debidas a otras causas distintas de la administración del fármaco.
Datos insuficientes para una evaluación	La información sobre las RAF no es suficiente para evaluar su causalidad.

**Tabla 3: Definiciones de los eventos adversos previstos y no previstos**

Fuente: ICH E2

Categoría	Definición
Previsto	EA que satisface cualquiera (o ambos) de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="480 383 1374 472">1. Coincide con el listado que se incluye en el texto vigente del protocolo del estudio y/o el formulario de consentimiento y/o el prospecto para el tratamiento del estudio en términos de la naturaleza, la intensidad y la frecuencia.</li><li data-bbox="480 477 1374 600">2. Según el criterio clínico del IP o el médico tratante principal, la aparición del EA estaba prevista sobre la base de afecciones médicas subyacentes del participante del estudio y/o trastornos concomitantes, el proceso de la enfermedad o tratamientos no relacionados con el estudio.</li></ol>
No previsto	EA que cumple con AMBOS criterios, a saber: <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="480 647 1374 741">1. NO coincide con el listado que se incluye en el texto vigente del protocolo del estudio y/o el formulario de consentimiento y/o el prospecto para el tratamiento del estudio en términos de la naturaleza la intensidad y la frecuencia.</li></ol> <p data-bbox="480 745 496 768">Y</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="480 772 1374 900">2. Según el criterio clínico del IP o el médico tratante principal, la aparición del EA NO estaba prevista sobre la base de afecciones médicas subyacentes del participante del estudio y/o trastornos concomitantes, el proceso de la enfermedad o tratamientos no relacionados con el estudio.</li></ol>

## Anexo 10. Escala modificada de la disnea, del Consejo de Investigación Médica

Fuente: Doherty DE et al. COPD: Consensus Recommendations for early diagnosis and treatment. *Journal of Family Practice*, Nov 2006

0	“Solo me quedo sin aire cuando hago ejercicio muy intenso”.
1	“Me cuesta respirar cuando camino rápido en una superficie plana o subo caminando una pendiente leve”.
2	“Camino más lentamente que otras personas de mi edad en una superficie plana porque me quedo sin aire o tengo que detenerme para respirar cuando camino a mi propio ritmo sobre una superficie plana”.
3	“Me detengo para respirar después de caminar unas 100 yardas o después de caminar algunos minutos sobre una superficie plana”.
4	“Me falta mucho el aire para salir de casa” o “Me quedo sin aire cuando me visto”.

## Anexo 11. Formulario de consentimiento

### **Parte I Hoja informativa**

Título del estudio: Esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la tuberculosis multirresistente y la tuberculosis resistente a la rifampicina: Evaluación de su eficacia, seguridad, viabilidad, costo e impacto en la calidad de vida de los pacientes en (*nombre del país*)

Investigadores principales (IP): [*completar según corresponda*]

Dirección del centro: [*completar según corresponda*]

Número de contacto: [*completar según corresponda*]

Señor/Señora:

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación porque se le ha diagnosticado tuberculosis farmacorresistente (TB-DR), una enfermedad grave con opciones de tratamiento complicadas. Tómese el tiempo que necesite para leer la información que se presenta en este documento, en el que se explican los detalles de este estudio. No dude en hacernos preguntas sobre cualquier parte del estudio que no comprenda con claridad. Es muy importante que se sienta plenamente satisfecho, que entienda bien qué implica esta investigación y de qué manera usted se verá involucrado en ella. Su participación es **totalmente voluntaria** y usted **es libre de negarse a participar**. Si decide no participar, su decisión no tendrá ninguna consecuencia negativa para usted ni para la calidad de la atención que reciba, incluida su atención médica actual y futura. Si acepta, también **podrá retirarse del estudio en cualquier momento**, sin necesidad de justificar su decisión de abandonar el estudio.

[*Complete según corresponda*] y [*complete según corresponda*] aprobaron el aspecto ético de este estudio. Este estudio se llevará a cabo de conformidad con las directrices y los principios éticos de la Declaración Internacional de Helsinki, así como las directrices éticas locales.

#### **¿De qué se trata este estudio?**

La tuberculosis farmacorresistente (TB-DR) es una enfermedad difícil de tratar. Normalmente, el tratamiento dura de 20 a 24 meses e incluye una inyección diaria durante 8 meses, lo que conlleva altas tasas de efectos adversos y tasas de resultados favorables poco alentadoras. Hay un esquema más corto (de 9 a 11 meses), sin inyecciones, en el que se usan fármacos nuevos y reposicionados, como la bedaquilina, que ofrecen mejores resultados de tratamiento y una tasa más baja de eventos adversos.

#### **¿Por qué me han invitado a participar?**

Usted ha sido seleccionado para participar en este estudio porque es un adulto con diagnóstico de tuberculosis multirresistente o farmacorresistente, elegible para recibir tratamiento con el esquema corto, sin inyecciones.

#### **¿Qué me pasará si participo?**

Si acepta participar en el estudio, firmará un formulario de consentimiento y se le asignará un número de identificación. Toda la información que el equipo clínico recopile como parte de la atención de rutina se registrará en una base de datos que se irá analizando durante el tiempo que dure el estudio y cuando este termine. Esta información incluye datos demográficos como su edad y sexo, e información clínica sobre la enfermedad, el examen clínico, el tratamiento y sus efectos, y también resultados de laboratorio y de otros exámenes relacionados. A fin de preservar la confidencialidad, la

información incluida en la base de datos no se identificará con su nombre sino con el código que se le asignará si decide participar. Si se siente incómodo porque debe proporcionar algún tipo de información que es sensible para usted, no dude en discutirlo con el personal médico.

Si acepta participar en este estudio, se le asignará un esquema corto sólo con fármacos orales. Completará el esquema en 9 a 12 meses. El tratamiento se le administrará con observación directa, y un colaborador lo acompañará durante todo el tratamiento y lo ayudará con sus medicamentos. Su esquema para la tuberculosis consistirá *de 7 fármacos que se le administrarán durante 4 a 6 meses, seguidos de otros 5 meses con otros 5 fármacos [completar/adaptar según corresponda]*.

Dado que existe la posibilidad de que su enfermedad vuelva a aparecer después del tratamiento, también se le pedirá que asista a *visitas a los 6 y los 12 meses de haber completado el tratamiento [completar/adaptar según corresponda]*. De este modo, se podrá verificar si hay alguna recurrencia de la enfermedad y, según los resultados, el equipo clínico tomará las medidas clínicas apropiadas.

### **¿Qué es lo que tengo que hacer?**

No hay ninguna diferencia para usted respecto de la atención clínica que recibirá. Deberá venir a la clínica para las consultas médicas y para recibir los medicamentos de acuerdo con el protocolo del tratamiento. Las visitas a la clínica y las pruebas que se le harán como parte de este estudio incluirán pruebas que se le harían de todos modos como parte del seguimiento habitual generalmente requerido para los pacientes afectados con tuberculosis multirresistente. Es posible que, durante las visitas, se le hagan pruebas adicionales como parte de este estudio que requerirán que nos proporcione muestras de esputo adicionales.

### **¿Cómo se manejarán los datos que se recopilen?**

No se escribirá ningún nombre en los formularios de recopilación que se usen en el estudio. Tampoco se usará su nombre en la información que se ingrese en la computadora en una base de datos electrónica del estudio. En cambio, se usará un número (código). Cuando se necesite información de su expediente médico, solo accederán a ella miembros del equipo clínico y de la investigación, dado que los datos estarán guardados bajo llave y en forma segura. Tampoco se usará su nombre en los informes y las comunicaciones relacionados con el estudio (incluida la publicación de los hallazgos). La sangre y el esputo recolectados para el seguimiento de rutina de su enfermedad y su tratamiento no se utilizarán para ningún otro fin. Su formulario de consentimiento se guardará en forma separada y segura.

### **¿En qué me beneficiará participar en esta investigación?**

Esta investigación nos permitirá preparar mejores esquemas de tratamiento y algoritmos para los pacientes con tuberculosis farmacorresistente en el futuro, y también podría ayudarlo a usted durante el tratamiento, aunque no podemos asegurarlo. También podría ayudar a la comunidad en general de *[nombre del país]* a acceder a un mejor esquema de tratamiento, aunque, una vez más, no podemos asegurarlo.

### **¿Cuáles son los posibles efectos secundarios del esquema del estudio?**

Todos los fármacos pueden tener efectos secundarios, y cada paciente es diferente. En cada una de las visitas, su médico verificará que no presente efectos secundarios y le brindará tratamiento, si es necesario. Uno de los motivos por los que se le pide que proporcione muestras de sangre y se haga algunas otras pruebas (como un electrocardiograma, que es una prueba para el corazón) durante sus visitas es darle al médico que lo trata la posibilidad de verificar si hay algún efecto secundario posible relacionado con el tratamiento. Podría presentar efectos gastrointestinales como náuseas, vómitos y reflujo gástrico. Podría, también, sentir debilidad muscular y otros efectos secundarios neurológicos, además de sarpullido cutáneo, ojos secos y cambio de color en el esputo y la orina, entre otros. Es posible que el esquema corto para la tuberculosis multirresistente pueda provocar algunos problemas que aún no conocemos. Sin embargo, se le hará un seguimiento estricto para detectar cualquier efecto no deseado o problema. Informe siempre a su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario o problema que esté experimentando.

### **¿Qué pruebas de monitoreo necesitaré mientras reciba el esquema corto para la TB-DR?**

Necesitará las mismas pruebas de monitoreo que necesitan todos los pacientes en tratamiento para la tuberculosis multirresistente: una primera visita y una segunda visita a las 2 semanas, seguidas de visitas mensuales. A fin de realizar un seguimiento de los posibles efectos desfavorables que el esquema podría causar, se le pedirán algunas pruebas adicionales, como análisis de sangre, exámenes de la vista y pruebas para controlar el corazón (electrocardiograma). Se le explicará qué signos deberían advertirle que debe ver a su médico si los presenta.

### **¿Hay algún riesgo en esta investigación?**

Todos los distintos procedimientos se llevarán a cabo en el marco del protocolo médico recomendado. Podría haber algunos riesgos relacionados con la participación, pero el equipo clínico y de la investigación tomará las medidas necesarias y realizará un seguimiento estricto, según corresponda. Si está embarazada actualmente o está pensando en quedar embarazada durante el tratamiento o en los seis meses posteriores a la finalización del tratamiento, debe saber que la información sobre la seguridad durante el embarazo de los fármacos que recibirá es limitada. Tampoco hay evidencia de que sean dañinos. También es limitada la información sobre la seguridad durante el embarazo de los fármacos utilizados como estándar de atención en su país.

Existe el riesgo de que no obtenga de este esquema tantos beneficios como obtendría del esquema estándar utilizado en su país, y de que el tratamiento fracase. En ese caso, su esquema se ajustará como corresponda. También existe el riesgo de que fracase el tratamiento estándar. Como se mencionó anteriormente, podría presentar efectos secundarios, algunos de los cuales podrían ser graves. Se realizará un monitoreo estricto de los efectos secundarios regularmente y en cada visita, a fin de asegurarse de detectar los signos en forma temprana y tratarlos según sea necesario. Nos aseguraremos de mantener la confidencialidad de sus datos omitiendo toda identificación con su nombre. Todos los datos en papel relacionados con el estudio se mantendrán bajo llave y todos los datos ingresados en una computadora estarán protegidos con una contraseña. En todos los casos, toda la información relacionada con el estudio solo será accesible para el equipo del estudio.

### **¿Tendré derecho a negarme o a retirarme?**

No está obligado a aceptar el esquema corto si no lo desea. Puede, en cambio, recibir el esquema habitual para la tuberculosis farmacorresistente. Su participación es totalmente voluntaria y usted es libre de negarse a participar. Si decide no participar, su decisión no tendrá ninguna consecuencia negativa para usted ni para su tratamiento, ni ahora ni en el futuro. También es libre de retirarse del estudio en cualquier momento, aún si ahora acepta participar. El médico tratante también podría retirarlo del estudio si lo considera clínicamente necesario o si, a su juicio, es lo mejor para usted. En el caso de que usted decida retirarse del estudio, los datos recopilados sobre usted hasta el momento en que se retire serán utilizados para el análisis, sin ser identificados con su nombre y a los fines exclusivos del estudio, si usted está de acuerdo. Una vez que se haya retirado, no se harán nuevos análisis sobre ninguna de las muestras que nos haya proporcionado durante el estudio.

### **¿Hay costos relacionados con este estudio y se me pagará por participar?**

*Los investigadores deberán decidir si se les hará algún reembolso a los pacientes.*

Se le reembolsarán los costos relacionados con el transporte que tenga para cada visita a la unidad médica de tuberculosis de *[insertar nombre de la clínica]*, donde se presentará al inicio del tratamiento y para las demás visitas de control y para recoger el fármaco.

### **¿Si tengo alguna otra pregunta sobre la investigación en el futuro?**

Por cualquier pregunta que tenga, puede comunicarse con cualquiera de las siguientes personas: *[completar según corresponda]*

***Recibirá una copia de esta hoja informativa y del formulario de consentimiento firmado para sus propios registros.***

## Parte II: Certificado de consentimiento

He leído o alguien me ha leído la información que antecede. He tenido oportunidad de hacer preguntas sobre dicha información y me he sentido satisfecho con las respuestas recibidas. Otorgo mi consentimiento voluntariamente para participar en este estudio.

**Nombre del participante en letra de imprenta**

---

**Firma/huella dactilar del pulgar del participante**

---

**Fecha**

---

día/mes/año

### ***Testigo***

He presenciado la lectura precisa del formulario de consentimiento al posible participante, quien ha tenido oportunidad de hacer preguntas. Doy fe de que la persona ha otorgado su consentimiento libremente.

**Nombre del testigo en letra de imprenta**

---

**Firma/huella dactilar del pulgar del testigo**

---

**Fecha**

---

día/mes/año

### **Declaración del investigador o de la persona que obtuvo el consentimiento**

He leído la hoja informativa de manera precisa al posible participante y, hasta donde me fue posible, me aseguré de que el participante comprendiera el propósito, los procedimientos (es decir, la entrevista que durará entre 60 y 90 minutos, la medición de la estatura y el peso), los posibles riesgos y los posibles beneficios del estudio.

Confirmando que el participante tuvo oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio y que todas sus preguntas fueron respondidas correctamente y de la mejor manera posible. Confirmando que la persona otorgó su consentimiento libre y voluntariamente, sin ningún tipo de coerción. Se entregó al participante una copia de este FCI.

**Nombre del investigador/de la persona que obtuvo el consentimiento en letra de imprenta**

---

**Firma del investigador/de la persona que obtuvo el consentimiento**

---

**Fecha**

---

día/mes/año

## Anexo 12. Formulario de asentimiento informado

*Este formulario de asentimiento es para niños de entre 6 y 18 años que hayan sido seleccionados para participar en este estudio y puedan leer.*

### **Parte I Hoja informativa**

Título del estudio: Esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la tuberculosis multirresistente y la tuberculosis resistente a la rifampicina: Evaluación de su eficacia, seguridad, viabilidad, costo e impacto en la calidad de vida de los pacientes en (*nombre del país*)

Investigadores principales (IP): *[completar según corresponda]*

Dirección del centro: *[completar según corresponda]*

Número de contacto: *[completar según corresponda]*

Señor/Señora:

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación porque se le ha diagnosticado tuberculosis farmacorresistente (TB-DR), una enfermedad grave con opciones de tratamiento complicadas. Tómese el tiempo que necesite para leer la información que se presenta en este documento, en el que se explican los detalles de este estudio. No dude en hacernos preguntas sobre cualquier parte del estudio que no comprenda con claridad. Es muy importante que se sienta plenamente satisfecho, que entienda bien qué implica esta investigación y de qué manera usted se verá involucrado en ella. Su participación es **totalmente voluntaria** y usted **es libre de negarse a participar**. Si decide no participar, su decisión no tendrá ninguna consecuencia negativa para usted ni para la calidad de la atención que reciba, incluida su atención médica actual y futura. Si acepta, también **podrá retirarse del estudio en cualquier momento**, sin necesidad de justificar su decisión de abandonar el estudio.

*[Complete según corresponda]* y *[complete según corresponda]* aprobaron el aspecto ético de este estudio. Este estudio se llevará a cabo de conformidad con las directrices y los principios éticos de la Declaración Internacional de Helsinki, así como las directrices éticas locales.

#### **¿De qué se trata este estudio de investigación?**

La tuberculosis farmacorresistente (TB-DR) es una enfermedad difícil de tratar. Normalmente, el tratamiento dura de 20 a 24 meses e incluye una inyección diaria durante 8 meses, lo que conlleva altas tasas de efectos adversos y tasas de resultados favorables poco alentadoras. Hay un esquema más corto (de 9 a 12 meses), sin inyecciones, en el que se usan fármacos nuevos y reposicionados, como la bedaquilina, que ofrecen mejores resultados de tratamiento y una tasa más baja de eventos adversos.

#### **¿Por qué me han invitado a participar?**

Usted ha sido seleccionado para participar en este estudio porque se le ha diagnosticado tuberculosis multirresistente o farmacorresistente, elegible para recibir tratamiento con el esquema más corto, sin inyecciones.

#### **¿Qué me pasará si participo?**

Si acepta participar en el estudio, firmará un formulario de consentimiento y se le asignará un número de identificación. Toda la información que el equipo clínico recopile como parte de la atención de rutina se registrará en una base de datos que se irá analizando durante el tiempo que dure el estudio

y cuando este termine. Esta información incluye datos demográficos como su edad y sexo, e información clínica sobre la enfermedad, el examen clínico, el tratamiento y sus efectos, y también resultados de laboratorio y de otros exámenes relacionados. A fin de preservar la confidencialidad, la información incluida en la base de datos no se identificará con su nombre sino con el código que se le asignará (si decide participar). Si se siente incómodo porque debe proporcionar algún tipo de información que es sensible para usted, no dude en discutirlo con el personal médico.

Si acepta participar en este estudio, se le asignará un esquema corto con fármacos oral únicamente. Completará el esquema en 9 a 12 meses. El tratamiento se le administrará con observación directa, y un colaborador del tratamiento lo acompañará durante todo el tratamiento y lo ayudará con sus medicamentos. Su esquema para la tuberculosis consistirá *de 7 fármacos que se le administrarán durante 4 a 6 meses, seguidos de otros 5 meses con otros 5 fármacos [completar/adaptar según corresponda]*.

Dado que existe la posibilidad de que su enfermedad vuelva a aparecer después del tratamiento, también se le pedirá que asista a *visitas a los 6 y los 12 meses de haber completado el tratamiento [completar/adaptar según corresponda]*. De este modo, se podrá verificar si hay alguna recurrencia de la enfermedad y, según los resultados, el equipo clínico tomará las medidas clínicas apropiadas.

### **¿Qué es lo que tengo que hacer?**

No hay ninguna diferencia para usted respecto de la atención clínica que recibirá. Deberá venir a la clínica para las consultas médicas y para recibir los medicamentos de acuerdo con el protocolo del tratamiento. Las visitas a la clínica y las pruebas que se le harán como parte de este estudio incluirán pruebas que se le harían de todos modos como parte del seguimiento habitual generalmente requerido para los pacientes afectados con tuberculosis multirresistente. Es posible que, durante las visitas, se le hagan pruebas adicionales como parte de este estudio que requerirán que le solicitemos muestras de esputo adicionales.

### **¿Cómo se manejarán los datos que se recopilen?**

No se escribirá ningún nombre en los formularios de recopilación que se usen en el estudio. Tampoco se usará su nombre en la información que se ingrese en la computadora en una base de datos electrónica del estudio. En cambio, se usará un número (código). Cuando se necesite información de su expediente médico, solo accederán a ella miembros del equipo clínico y de la investigación, dado que los datos estarán guardados bajo llave y en forma segura. Tampoco se usará su nombre en los informes y las comunicaciones relacionados con el estudio (incluida la publicación de los hallazgos). La sangre y el esputo recolectados para el seguimiento de rutina de su enfermedad y su tratamiento no se utilizarán para ningún otro fin. Su formulario de consentimiento se guardará en forma separada y segura.

### **¿En qué me beneficiará participar en esta investigación?**

Esta investigación nos permitirá preparar mejores esquemas de tratamiento para los pacientes con tuberculosis farmacorresistente en el futuro, y también podría ayudarlo a usted durante el tratamiento, aunque no podemos asegurarlo. Podría ayudar a la comunidad en general de *[nombre del país]* a acceder a un mejor esquema de tratamiento.

### **¿Cuáles son los posibles efectos secundarios del esquema del estudio?**

Todos los fármacos pueden tener efectos secundarios, y cada paciente es diferente. En cada una de las visitas, su médico verificará que no presente efectos secundarios y le brindará tratamiento, si es necesario. Uno de los motivos por los que se le pide que proporcione muestras de sangre y se haga algunas otras pruebas (como un electrocardiograma, que es una prueba para el corazón) durante sus visitas es darle al médico que lo trata la posibilidad de verificar si hay algún efecto secundario posible relacionado con el tratamiento. Podría presentar efectos gastrointestinales como náuseas, vómitos y reflujo gástrico. Podría, también, sentir debilidad muscular y otros efectos secundarios neurológicos, además de sarpullido cutáneo, ojos secos y cambio de color en el esputo y la orina, entre otros. Es

posible que el esquema corto para la tuberculosis multirresistente pueda provocar algunos problemas que aún no conocemos. Sin embargo, se le hará un seguimiento estricto para detectar cualquier efecto no deseado o problema. Informe siempre a su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario o problema que esté experimentando.

### **¿Qué pruebas de monitoreo necesitaré mientras reciba el esquema corto para la TB-DR?**

Necesitará las mismas pruebas de monitoreo que necesitan todos los pacientes en tratamiento para la tuberculosis multirresistente: una primera visita y una segunda visita a las 2 semanas, seguidas de visitas mensuales. A fin de realizar un seguimiento de los posibles efectos desfavorables que el esquema podría causar, se le pedirán algunas pruebas adicionales, como análisis de sangre, exámenes de la vista y pruebas para controlar el corazón (electrocardiograma). Se le explicará qué signos deberían advertirle que debe ver a su médico si los presenta.

### **¿Hay algún riesgo en esta investigación?**

Todos los distintos procedimientos se llevarán a cabo en el marco del protocolo médico recomendado. Podría haber algunos riesgos relacionados con la participación, pero el equipo clínico y de la investigación tomará las medidas necesarias y realizará un seguimiento estricto, según corresponda. Existe el riesgo de que no obtenga de este esquema tantos beneficios como obtendría del esquema estándar y de que el tratamiento fracase. En ese caso, su esquema se ajustará como corresponda. También existe el riesgo de que fracase el tratamiento estándar. Como se mencionó anteriormente, podría presentar efectos secundarios, algunos de los cuales podrían ser graves. Se realizará un monitoreo estricto de los efectos secundarios regularmente y en cada visita, a fin de asegurarse de detectar los signos en forma temprana y tratarlos según sea necesario.

Nos aseguraremos de mantener la confidencialidad de sus datos omitiendo toda identificación con su nombre. Todos los datos en papel relacionados con el estudio se mantendrán bajo llave y todos los datos ingresados en una computadora estarán protegidos con una contraseña. Toda la información relacionada con el estudio solo será accesible para el equipo del estudio.

### **¿Tendré derecho a negarme o a retirarme?**

No está obligado a aceptar el esquema corto si no lo desea. Puede, en cambio, recibir el esquema habitual para la tuberculosis farmacorresistente. Su participación es totalmente voluntaria y usted es libre de negarse a participar. Si decide no participar, su decisión no tendrá ninguna consecuencia negativa para usted ni para su tratamiento, ni ahora ni en el futuro. También es libre de retirarse del estudio en cualquier momento, aún si ahora acepta participar. El médico tratante también podría retirarlo del estudio si lo considera clínicamente necesario o si, a su juicio, es lo mejor para usted. En el caso de que usted decida retirarse del estudio, los datos recopilados sobre usted hasta el momento en que se retire serán utilizados para el análisis, sin ser identificados con su nombre y a los fines exclusivos del estudio, si usted está de acuerdo. Una vez que se haya retirado, no se harán nuevos análisis sobre ninguna de las muestras que nos haya proporcionado durante el estudio.

### **¿Hay costos relacionados con este estudio y se me pagará por participar?**

*Los investigadores deberán decidir si se les hará algún reembolso a los pacientes.*

Se le reembolsarán los costos relacionados con el transporte para cada visita a la unidad médica de tuberculosis de *[insertar nombre de la clínica]*, donde se presentará al inicio del tratamiento y para las demás visitas de control y para recoger el fármaco.

### **¿Si tengo alguna otra pregunta sobre la investigación en el futuro?**

Por cualquier pregunta que tenga, puede comunicarse con cualquiera de las siguientes personas:

*[completar según corresponda]*

***Recibirá una copia de esta hoja informativa y del formulario de consentimiento firmado para sus propios registros.***

## Parte II: Certificado de asentimiento

He leído esta información (o alguien me la ha leído). Mis preguntas han sido respondidas y sé que puedo volver a hacer preguntas más adelante.

Acepto participar en la investigación

### Solo si el niño da su asentimiento:

Nombre del niño en letra de imprenta:

---

Firma del niño:

---

Fecha:

---

día/mes/año

### Declaración del investigador o de la persona que obtuvo el consentimiento

He leído la hoja informativa de manera precisa al posible participante y, hasta donde me fue posible, me aseguré de que el participante comprendiera el propósito, los procedimientos, los posibles riesgos y los posibles beneficios del estudio.

Confirmando que el participante tuvo oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio y que todas sus preguntas fueron respondidas correctamente y de la mejor manera posible. Confirmando que la persona otorgó su consentimiento libre y voluntariamente, sin ningún tipo de coerción.

Se entregó al participante una copia de este formulario de asentimiento.

Nombre del investigador/de la persona que obtuvo

el asentimiento en letra de imprenta

---

Firma del investigador/de la persona que obtuvo

el asentimiento

---

Fecha

---

día/mes/año

Copia entregada al participante \_\_\_\_\_ (inicializada por el investigador)

El padre/la madre/el tutor ha firmado un consentimiento informado \_\_\_ Sí \_\_\_ No \_\_\_\_\_ (inicializado por el investigador)

## Anexo 13. Formulario de consentimiento para el padre/la madre/el tutor

### **Parte I Hoja informativa**

Título del estudio: Esquemas de tratamiento más cortos y totalmente orales para la tuberculosis multirresistente y la tuberculosis resistente a la rifampicina: Evaluación de su eficacia, seguridad, viabilidad, costo e impacto en la calidad de vida de los pacientes en (*nombre del país*)

Investigadores principales (IP): *[completar según corresponda]*

Dirección del centro: *[completar según corresponda]*

Número de contacto: *[completar según corresponda]*

Señor/Señora:

Su hijo ha sido invitado a participar en este estudio de investigación porque se le ha diagnosticado tuberculosis farmacorresistente (TB-DR), una enfermedad grave con opciones de tratamiento complicadas. Tómese el tiempo que necesite para leer la información que se presenta en este documento, en el que se explican los detalles de este estudio. No dude en hacernos preguntas sobre cualquier parte del estudio que no comprenda con claridad. Es muy importante que se sienta plenamente satisfecho, que entienda bien qué implica esta investigación y de qué manera usted y su hijo se verán involucrados en ella. Su participación es **totalmente voluntaria** y usted **es libre de negarse a participar**. Si decide no participar, su decisión no tendrá ninguna consecuencia negativa para su hijo ni para la calidad de la atención que reciba, ahora o en el futuro. Si acepta, también **podrá retirar a su hijo del estudio en cualquier momento**, sin necesidad de justificar su decisión.

*[Complete según corresponda]* y *[complete según corresponda]* aprobaron el aspecto ético de este estudio. Este estudio se llevará a cabo de conformidad con las directrices y los principios éticos de la Declaración Internacional de Helsinki, así como las directrices éticas locales.

#### **¿De qué se trata este estudio de investigación?**

La tuberculosis farmacorresistente (TB-DR) es una enfermedad difícil de tratar. Normalmente, el tratamiento dura de 20 a 24 meses e incluye una inyección diaria durante 8 meses, con altas tasas de efectos adversos y tasas de resultados favorables poco alentadoras. Hay un esquema más corto (de 9 a 12 meses), sin inyecciones, en el que se usan fármacos nuevos y reposicionados, como la bedaquilina, que ofrecen mejores resultados de tratamiento y una tasa más baja de eventos adversos.

#### **¿Por qué han invitado a mi hijo a participar?**

Su hijo ha sido seleccionado para participar en este estudio porque se le ha diagnosticado tuberculosis multirresistente o farmacorresistente, y es elegible para recibir tratamiento con el esquema corto sin inyecciones.

#### **¿Qué pasará con mi hijo si participa en este estudio?**

Si acepta que su hijo participe en este estudio, firmará un formulario de consentimiento y se le asignará un número de identificación a su hijo. Toda la información que el equipo clínico recopile como parte de la atención de rutina se registrará en una base de datos que se irá analizando durante el tiempo que dure el estudio y cuando este termine. Esta información incluye datos demográficos como la edad y el sexo de su hijo, e información clínica sobre la enfermedad, el examen clínico, el tratamiento y sus efectos, y también resultados de laboratorio y de otros exámenes relacionados. A fin de preservar la confidencialidad, la información incluida en la base de datos no se identificará con el nombre de su hijo sino con el código que se le asignará si usted decide que puede participar. Si se

siente incómodo porque debe proporcionar algún tipo de información sobre su hijo que es sensible para ustedes, no dude en discutirlo con el personal médico.

Si acepta que su hijo participe en este estudio, se le asignará un esquema corto con fármacos orales únicamente. Completará el esquema en 9 a 12 meses. Su hijo recibirá el tratamiento con observación directa, y un colaborador del tratamiento lo acompañará durante todo el tratamiento y lo ayudará con los medicamentos. El esquema que su hijo recibirá para la tuberculosis consistirá *de 7 fármacos que se le administrarán durante 4 a 6 meses, seguidos de otros 5 meses con otros 5 fármacos [completar/adaptar según corresponda]*.

Dado que existe la posibilidad de que la enfermedad vuelva a aparecer después del tratamiento, también se le pedirá a su hijo que asista al centro de salud para *visitas a los 6 y los 12 meses de haber completado el tratamiento [completar/adaptar según corresponda]*. De este modo, se podrá verificar si hay alguna recurrencia de la enfermedad y, según los resultados, el equipo clínico tomará las medidas clínicas apropiadas.

### **¿Qué es lo que mi hijo tiene que hacer?**

No hay para su hijo ninguna diferencia respecto de la atención clínica que recibirá. Su hijo deberá venir a la clínica para las consultas médicas y para recibir los medicamentos de acuerdo con el protocolo del tratamiento. Las visitas a la clínica y las pruebas que se le harán a su hijo como parte de este estudio incluirán pruebas que forman parte del seguimiento habitual requerido para los pacientes afectados con tuberculosis multirresistente. Es posible que, durante estas visitas, se le hagan pruebas adicionales como parte de este estudio que requerirán que su hijo nos proporcione muestras adicionales.

### **¿Cómo se manejarán los datos que se recopilen?**

No se escribirá ningún nombre en los formularios de recopilación que se usen en el estudio. Tampoco se usará el nombre de su hijo en la información que se ingrese en la base de datos electrónica del estudio. En cambio, se usará un número (código). Cuando se necesite información del expediente médico de su hijo, solo accederán a ella miembros del equipo clínico y de la investigación, dado que los datos estarán guardados bajo llave y en forma segura. Tampoco se usará el nombre de su hijo en los informes y las comunicaciones relacionados con el estudio (incluida la publicación de los hallazgos). La sangre y el esputo recolectados para el seguimiento de rutina de la enfermedad y el tratamiento no se utilizarán para ningún otro fin. Este formulario de consentimiento se guardará en forma separada y segura.

### **¿En qué se beneficiará mi hijo por participar en esta investigación?**

Esta investigación nos permitirá preparar mejores esquemas de tratamiento para los pacientes con tuberculosis farmacorresistente en el futuro, y también podría ayudar a su hijo durante el tratamiento, aunque no podemos asegurarlo. Podría ayudar a la comunidad en general de *[nombre del país]* a acceder a mejores esquemas de tratamiento.

### **¿Cuáles son los posibles efectos secundarios del esquema del estudio?**

Todos los fármacos pueden tener efectos secundarios, y cada paciente es diferente. En cada una de las visitas, el médico verificará que su hijo no presente efectos secundarios y le brindará tratamiento, si es necesario. Uno de los motivos por los que se le pide a su hijo que proporcione muestras de sangre y se haga algunas otras pruebas (como un electrocardiograma, que es una prueba para el corazón) durante sus visitas es darle al médico que lo trata la posibilidad de verificar si hay algún efecto secundario posible relacionado con el tratamiento. Su hijo podría presentar efectos gastrointestinales como náuseas, vómitos y reflujo gástrico. Podría, también, sentir debilidad muscular y otros efectos secundarios neurológicos, además de sarpullido cutáneo, ojos secos y cambio de color en el esputo y la orina, entre otros. Es posible que el esquema corto para la tuberculosis multirresistente pueda provocar algunos problemas que aún no conocemos. Sin embargo, se le hará a su hijo un seguimiento estricto para detectar cualquier efecto no deseado o problema. Informe siempre al proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario o problema que su hijo esté experimentando.

### **¿Qué pruebas de monitoreo necesitará mi hijo mientras reciba el esquema corto para la TB-DR?**

Su hijo necesitará las mismas pruebas de monitoreo que necesitan todos los pacientes en tratamiento para la tuberculosis multirresistente: una primera visita y una segunda visita a las 2 semanas, seguidas de visitas mensuales. A fin de realizar un monitoreo de los posibles efectos desfavorables que el esquema podría causar, se le pedirán a su hijo algunas pruebas adicionales, como análisis de sangre, exámenes de la vista y pruebas para controlar el corazón (electrocardiograma). Se le explicará qué signos deberían advertirle que su hijo debe ver al médico si los presenta.

### **¿Hay algún riesgo en esta investigación?**

Todos los distintos procedimientos se llevarán a cabo de acuerdo con el protocolo médico recomendado. Podría haber algunos riesgos relacionados con la participación de su hijo, pero el equipo clínico y de la investigación tomará las medidas necesarias y realizará un seguimiento estricto, según corresponda.

Debe saber que la información sobre la seguridad en niños de los fármacos que recibirá su hijo es limitada. Tampoco hay evidencia de que sean dañinos. También es limitada la información sobre la seguridad en niños de los fármacos utilizados como estándar de atención en su país.

Existe el riesgo de que su hijo no obtenga de este esquema tantos beneficios como obtendría del esquema largo estándar convencional y de que el tratamiento fracase. En ese caso, el esquema de su hijo se modificará como corresponda. También existe el riesgo de que fracase el tratamiento estándar. Como se mencionó anteriormente, su hijo podría presentar efectos secundarios, algunos de los cuales podrían ser graves. Se le realizará a su hijo un monitoreo estricto de los efectos secundarios regularmente y en cada visita, a fin de asegurarse de detectar los signos en forma temprana y tratarlos según sea necesario. Nos aseguraremos de mantener la confidencialidad de los datos de su hijo omitiendo toda identificación con su nombre. Todos los datos en papel relacionados con el estudio se mantendrán bajo llave y todos los datos ingresados en una computadora estarán protegidos con una contraseña. Toda la información relacionada con el estudio solo será accesible para el equipo del estudio.

### **¿Tendré derecho a negarme a que mi hijo participe en este estudio o a retirarlo del estudio?**

No está obligado a aceptar que su hijo reciba el esquema corto si no lo desea. Su hijo puede, en cambio, recibir el esquema habitual para la tuberculosis farmacorresistente. La participación de su hijo es totalmente voluntaria. Si usted decide no permitir su participación, su decisión no tendrá ninguna consecuencia negativa para su hijo. También es libre de retirar a su hijo del estudio en cualquier momento, aún si ahora acepta que participe. El médico tratante también podría retirar a su hijo del estudio si, en algún momento, considera que es clínicamente necesario. En el caso de que usted decida retirar a su hijo del estudio, los datos recopilados hasta el momento en que se retire serán utilizados para el análisis, sin ser identificados con el nombre de su hijo y a los fines exclusivos del estudio. Una vez que su hijo se haya retirado, no se harán nuevos análisis sobre ninguna de las muestras que nos haya proporcionado.

### **¿Hay costos relacionados con este estudio y se le pagará a mi hijo por participar?**

*Los investigadores deberán decidir si se les hará algún reembolso a los pacientes.*

Se le reembolsarán los costos relacionados con el traslado de su hijo al centro de salud de *[insertar nombre de la clínica]*, al inicio del tratamiento y para las demás visitas de control y para recoger el fármaco.

### **¿Si tengo alguna otra pregunta sobre la investigación en el futuro?**

Por cualquier pregunta que tenga, puede comunicarse con cualquiera de las siguientes personas:  
*[completar según corresponda]*

***Recibirá una copia de esta hoja informativa y del formulario de consentimiento firmado para sus propios registros.***

## Parte II: Certificado de consentimiento

Se me ha pedido que otorgue mi consentimiento para que mi hija/hijo participe en este estudio de investigación. Asistiré a una entrevista en su nombre. He leído o alguien me ha leído la información que antecede. He tenido oportunidad de hacer preguntas sobre dicha información y me he sentido satisfecho con las respuestas recibidas. Otorgo voluntariamente mi consentimiento para que mi hijo participe en este estudio y para responder preguntas en su nombre.

**Nombre del padre/de la madre/del tutor en letra de imprenta** \_\_\_\_\_

**Firma/huella dactilar del pulgar del padre/de la madre/del tutor** \_\_\_\_\_

**Fecha** \_\_\_\_\_  
día/mes/año

### ***Testigo***

He presenciado la lectura precisa del formulario de consentimiento al padre/a la madre del posible participante, quien ha tenido oportunidad de hacer preguntas. Doy fe de que la persona ha otorgado su consentimiento libremente.

**Nombre del padre/de la madre/del tutor en letra de imprenta** \_\_\_\_\_

**Firma/huella dactilar del pulgar del padre/de la madre/del tutor** \_\_\_\_\_

**Fecha** \_\_\_\_\_  
día/mes/año

### **Declaración del investigador o de la persona que obtuvo el consentimiento**

He leído la hoja informativa de manera precisa al posible participante y, hasta donde me fue posible, me aseguré de que el participante comprendiera el propósito, los procedimientos, los posibles riesgos y los posibles beneficios del estudio.

Confirmando que el participante tuvo oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio y que todas sus preguntas fueron respondidas correctamente y de la mejor manera posible. Confirmando que la persona otorgó su consentimiento libre y voluntariamente, sin ningún tipo de coerción.

Se entregó al participante una copia de este FCI.

**Nombre del investigador/de la persona que obtuvo el asentimiento en letra de imprenta** \_\_\_\_\_

**Firma del investigador/de la persona que obtuvo el asentimiento** \_\_\_\_\_

**Fecha** \_\_\_\_\_  
día/mes/año