



Artículo Valorado Críticamente

El actual régimen estandarizado de la OMS para el retratamiento de la tuberculosis carece de ensayos clínicos

Giordano Pérez Gaxiola. Hospital Pediátrico de Sinaloa. Culiacán (México).

Correo electrónico: giordanoperez@hps.org.mx

Enrique Llerena Santa Cruz. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta (España).

Correo electrónico: santum7@yahoo.com

Términos clave en inglés: tuberculosis; drug resistance; isoniazid, drug administration schedule

Términos clave en español: tuberculosis; resistencia a fármacos; isoniazida, esquema de medicación

Fecha de recepción: 10 de noviembre de 2009

Fecha de aceptación: 20 de noviembre de 2009

Fecha de publicación en Internet: 10 de diciembre de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 85 doi: vol5/2009_numero_4/2009_vol5_numero4.10.htm

Cómo citar este artículo

Pérez Gaxiola G, Llerena Santa Cruz E. El actual régimen estandarizado de la OMS para el retratamiento de la tuberculosis carece de ensayos clínicos. Evid Pediatr. 2009; 5: 85

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_4/2009_vol5_numero4.10.htm

EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

El actual régimen estandarizado de la OMS para el retratamiento de la tuberculosis carece de ensayos clínicos

Giordano Pérez Gaxiola. Hospital Pediátrico de Sinaloa. Culiacán (México).

Correo electrónico: giordanoperez@hps.org.mx

Enrique Llerena Santa Cruz. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta (España).

Correo electrónico: santum7@yahoo.com

Referencia bibliográfica: Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce A, Pai M, et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 6: e1000150. doi:10.1371/journal.pmed.1000150.

RESUMEN

Conclusiones de los autores del estudio: hay pocos estudios publicados para apoyar el actual régimen estandarizado para el retratamiento de la tuberculosis (TBC). Se necesitan urgentemente ensayos clínicos aleatorizados para el tratamiento de las personas con monoresistencia a la isoniazida y para los que tienen historia de haber recibido tratamiento para la tuberculosis.

Comentario de los revisores: no hay evidencia suficiente que avale el régimen de retratamiento estandarizado de la OMS. El análisis de los diferentes tratamientos actuales tienen una efectividad muy variable. El manejo de pacientes con TBC previamente tratados o con resistencia a la isoniazida requiere ensayos clínicos multinacionales.

Palabras clave: tuberculosis; resistencia a fármacos; isoniazida, esquema de medicación

The current WHO standard regimen for retreatment of TB lacks evidence from clinical trials

ABSTRACT

Authors' conclusions: there are few published studies to support use of the current TB standardized retreatment regimen. Randomized trials on the treatment of persons with isoniazid mono-resistance and/or a history of previous TB treatment are urgently needed.

Reviewers' commentary: there is not enough evidence to support the WHO standard regimen for retreatment of TBC. The analysis of the different current treatments shows a very variable efficacy. The management of previously treated or isoniazid resistant TB patients requires multinational clinical trials.

Keywords: tuberculosis; drug resistance; isoniazid, drug administration schedule

Resumen estructurado:

Objetivo: realizar una revisión sistemática de la evidencia publicada sobre el tratamiento de pacientes con historia previa de tratamiento para la tuberculosis (TBC) o con mono-resistencia documentada a la isoniazida.

Fuentes de datos: se aplicaron las estrategias de búsqueda en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, EMBASE y CENTRAL, (hasta junio 2008). Lenguaje. Los descriptores usados en la búsqueda fueron: "tuberculosis", "retreatment o repeated therapy", "previously treated patients", "failure", "relapse", "drug resistance". Los términos de búsqueda fueron adaptados a cada base de datos. Se realizó además una búsqueda en las referencias de los estudios incluidos, revisiones recientes, capítulos de textos y en guías de tratamiento. Se restringió la búsqueda solo para inglés, español y francés.

Selección de estudios: se inició la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban el tratamiento estandarizado por la OMS (2SHRZE/1HRZE/5HRE)*, con TBC activa y fallo terapéutico bacteriológicamente confirmados y que al menos incluía la rifampicina. Al no encontrar ningún estudio aleatorizado que utilizara este tratamiento, se incluyeron estudios de cohorte con este régimen, que comunicaran resultados individuales y cumplieran con los requisitos mencionados. Su objetivo

principal era determinar la tasa y factores asociados con el fallo terapéutico, recaída y de adquisición de resistencia a fármacos, con el régimen actual de retratamiento recomendado por la OMS, en estudios aleatorizados o de cohortes.

Se encontraron solo 11 estudios aleatorizados con pacientes previamente tratados, de los cuales nueve eran con pacientes con monoresistencia a isoniazida. Además se decidió incluir los resultados de 24 estudios para un metaanálisis separado, con pacientes sin tratamiento previo pero con mono-resistencia a la isoniazida.

La evaluación de la calidad de los estudios se realizó según el número de pacientes que rechazaron el tratamiento, las pérdidas durante el estudio, y los criterios de aleatorización.

Extracción de datos: de forma independiente, dos autores revisaron los artículos para su inclusión, y las diferencias fueron resueltas por consenso. El fallo de tratamiento fue definido como bacilos en esputo y/o cultivos positivos a pesar de al menos cinco meses de tratamiento. La recaída fue definida como recurrencia de esputos o cultivos positivos tras recibir uno o más meses de tratamiento después de estar aparentemente curado. La adquisición de una nueva resistencia al tratamiento fue definida en el contexto de fallo terapéutico o recaída. Se realizó un análisis por protocolo. Para el metaanálisis

(MA) se usó un modelo de efectos aleatorios para estimar el total combinado de incidencia acumulada, fracaso, recaída y resistencia. Además se realizó una meta-regresión para determinar el efecto de factores de interés sobre el tratamiento.

Resultados principales: no se encontró ningún ensayo aleatorizado relevante que utilizara la pauta actual de retratamiento de la OMS, solo hay 6 estudios de cohortes con este régimen. En tres ensayos con monoresistencia a isoniazida la tasa de fracaso fue entre 18-44%. En nueve ensayos que utilizaban diferentes regímenes de retratamiento la tasa de fracaso y de recaída varió entre un 0% a 75%. En 33 ensayos con resistencia a isoniazida, con 1.907 pacientes y más de 101 diferentes esquemas de tratamiento, se evidenció que existe un menor grado de fracasos, recaídas y adquisición de resistencias cuando el tratamiento incluía la estreptomina, cuanto mayor era la duración del tratamiento con rifampicina, cuando se usaba el tratamiento diario al inicio del tratamiento y cuando el régimen incluía un mayor número de fármacos activos a los que fuera sensible el *Mycobacterium tuberculosis* del paciente.

Conclusión: hay pocos estudios publicados para apoyar el actual régimen estandarizado para el retratamiento de la tuberculosis. Se necesitan urgentemente ensayos clínicos aleatorizados para el tratamiento de las personas con monoresistencia a la isoniazida y para los que tienen historia de haber recibido tratamiento para la tuberculosis.

Conflicto de intereses: no declarados.

Fuente de financiación: OMS, Instituto canadiense de investigación en salud y el fondo de la investigación en salud de Quebec.

* (8 meses de isoniazida, rifampicina, etambutol, añadiendo pirazinamida los 3 primeros meses y estreptomina los 2 primeros meses).

Comentario crítico:

Justificación: la TBC representa un gran problema de salud pública que afecta a casi la tercera parte de la población mundial¹ y el surgimiento de cepas resistentes aumenta el reto en cuanto al tratamiento. La TBC resistente a fármacos en niños esta creciendo y es ligado generalmente a un caso adulto positivo². La OMS recomienda el uso de un esquema estandarizado (2SHRZE/1HRZE/5HRE) para el tratamiento de pacientes con TBC previamente tratados. Este esquema ha tenido malos resultados en países con una alta prevalencia de TBC y con cepas resistentes a la isoniazida por lo que se realizó la revisión en busca de la evidencia que avale este régimen.

Validez o rigor científico: a pesar de la correcta metodología de la revisión, la falta de estudios originales de buena calidad restringe fuertemente las conclusiones del presente artículo. En este sentido caben destacar las siguientes limitaciones: no se encontraron ensayos clínicos que evaluaran el esquema de retratamiento de la OMS. La búsqueda se restringió a tres idiomas. Se incluyeron

estudios de cohorte y ensayos clínicos, con múltiples esquemas de tratamiento. Esto hace necesario un análisis estadístico complejo para intentar identificar las tasas de recaídas y fallos del tratamiento, y los factores de riesgo asociados (en este caso: que el tratamiento incluyera la estreptomina, mayor duración de tratamiento con rifampicina, tratamiento diario al inicio, y mayor número de medicamentos dirigidos según la sensibilidad de la cepa del paciente). El análisis se hizo por protocolo. No se incluyeron estudios con pacientes con infección por VIH, población con mayor riesgo de TBC. Finalmente, la variabilidad y heterogeneidad entre los estudios no permite hacer estimaciones de efecto entre los esquemas de tratamiento.

Importancia clínica: esta revisión resalta la importante escasez de ensayos clínicos que existe para el esquema de retratamiento de pacientes con TBC. En el caso de los pacientes con cepas sensibles, los estudios de cohorte demostraron buena eficacia. Sin embargo, en pacientes con cepas resistentes los fallos llegaron hasta el 75%.

Aplicabilidad en la práctica clínica: esta revisión muestra que el actual esquema de retratamiento de la OMS, esta basado únicamente en la opinión de expertos. La pauta recomendada en España para la TBC con monoresistencia a isoniazida utiliza RZE de 6 a 9 meses³, aunque dicha variación proviene únicamente de consenso de expertos.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

Bibliografía:

- 1.- Organización Mundial de la Salud (2008) 108 p. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes WHO/CDS/TB/2008 (revisado noviembre 2008). [2]
- 2.- Jeffrey RS. New Concepts in childhood tuberculosis. *Curr Opin Pediatr* 19:306-13.
- 3.- Mellado Peña M.J., Baquero-Artigao F, Moreno-Perez D et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 447-58.