

AMPLIACIÓN DE LA GESTIÓN EFICAZ DE LA TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE

NOTA INFORMATIVA

Introducción

En las últimas dos décadas se han producido grandes avances en el control de la tuberculosis. Sin embargo, estos se ven amenazados por la proliferación de la tuberculosis farmacorresistente. Los pacientes desarrollan este tipo de tuberculosis debido al tratamiento no adecuado de la tuberculosis farmacosensible o cuando las personas infectadas con bacterias resistentes enferman.

La tuberculosis multirresistente (TB-MR) se define como tuberculosis farmacorresistente a al menos la isoniazida y la rifampicina; la tuberculosis ultrarresistente (TB-XR) se define como la tuberculosis multirresistente que también es resistente a la fluoroquinolona y a, como mínimo, uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea. El diagnóstico, el tratamiento y la cura de estas formas de tuberculosis son más difíciles y costosos, en comparación con los de la tuberculosis farmacosensible.

Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), una media del 3,6% de los casos nuevos de tuberculosis y del 20% de los casos tratados con anterioridad presentaron tuberculosis multirresistente en 2012.¹ El mismo año se registraron unos 450.000 nuevos casos de este tipo de tuberculosis. La mayor proporción de estos pacientes se encuentra en Europa Oriental y Asia Central. La India, China, la Federación de Rusia y Sudáfrica suman casi el 60% de los casos del mundo. Se calcula que el 10% de los casos de TB-MR tiene tuberculosis ultrarresistente y 92 países han informado al menos de un caso de tuberculosis ultrarresistente.

Los avances en la respuesta a la tuberculosis multirresistente han sido lentos: solo unos 94.000 casos elegibles a recibir tratamiento para este tipo de tuberculosis se notificaron en todo el mundo en 2012, lo que equivale a uno de cada cinco casos que se registraron ese año.

El Plan Mundial para Detener la Tuberculosis 2011–2015² recomienda realizar pruebas de TB-MR a todas las personas a las que se haya tratado previamente para la tuberculosis (y por tanto se considera que corren un riesgo mayor de tener tuberculosis multirresistente), tanto mediante diagnósticos convencionales como con los nuevos diagnósticos moleculares. Sin embargo, en 2012 solo se realizaron las pruebas de tuberculosis multirresistente a un 9% de los casos tratados previamente en todo el mundo. Las personas que hayan contraído la tuberculosis por primera vez también deben realizarse pruebas de TB-MR si corren un riesgo específico como, por ejemplo, estar en contacto con una persona diagnosticada con esta enfermedad. Sin embargo, en un gran número de países se estima que la mayoría de los nuevos casos de tuberculosis corresponden a tuberculosis multirresistente. En esos países, es importante ampliar

las pruebas de sensibilidad a los medicamentos a una mayor proporción de los casos nuevos para mejorar la cobertura del tratamiento de la TB-MR.

La mejor forma de prevenir la aparición de la farmacorresistencia es la detección precoz de todos los casos de tuberculosis junto con un tratamiento bien administrado mediante medicamentos antituberculosos de primera línea para casos susceptibles. Es importante ejecutar medidas adecuadas para controlar la infección en diferentes niveles a fin de reducir la transmisión de la tuberculosis farmacosensible y farmacorresistente. Todos los pacientes con TB-MR confirmada deben tratarse con medicamentos de segunda línea, según las normativas internacionales. Además, deben realizarse pruebas de sensibilidad a los medicamentos de segunda línea para cepas aisladas de tuberculosis multirresistente con objeto de diagnosticar o descartar la tuberculosis ultrarresistente. No obstante, según los datos registrados en 2012, solo se realizaron pruebas de resistencia a fármacos antituberculosos de segunda línea al 23% de los casos de tuberculosis multirresistente.

Acuerdo actual entre el Fondo Mundial y la OMS sobre la Iniciativa Comité Luz Verde

La Iniciativa Comité Luz Verde es el mecanismo mediante el cual la OMS y la Alianza Alto a la Tuberculosis prestan apoyo a los países para la gestión de la tuberculosis multirresistente con el objetivo de acelerar la ampliación y conseguir el acceso universal a la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento eficaz centrado en los enfermos de tuberculosis farmacorresistente para 2015.

En 2006 la Junta Directiva del Fondo Mundial decidió que aquellos países cuyas propuestas incluyeran financiamiento para el control de la tuberculosis multirresistente debían incorporar dotaciones destinadas a compartir el costo de la Iniciativa Comité Luz Verde.

En abril de 2012 el Fondo Mundial y la OMS firmaron un Memorando de Entendimiento revisado sobre el apoyo de esta iniciativa a los países que reciben subvenciones del Fondo Mundial para la tuberculosis multirresistente.

Según este Memorando, el Fondo Mundial paga US\$ 50.000 y US\$ 25.000 al año por país al Comité Luz Verde para compartir los costos de los países con una carga elevada de la tuberculosis multirresistente (la OMS establece que 27 países entran dentro de esta definición) y de otros países que tienen subvenciones para prestar apoyo a las actividades que responden a la tuberculosis multirresistente, respectivamente. Como parte del acuerdo, el Comité Luz Verde regional proporciona dos paquetes de servicios a los países:

1. **Paquete de servicios básico** (para todos los países excepto los 27 países con carga elevada de tuberculosis multirresistente). El paquete de servicios básico se compone de lo siguiente:
 - a. Asistencia para el desarrollo, la actualización y la revisión, según sea necesario, del plan nacional de expansión para la tuberculosis multirresistente, que incluye una justificación clara del nivel propuesto de ampliación basada en una evaluación de la capacidad del país a la hora de llevar a cabo las actividades del programa de tuberculosis multirresistente, con indicaciones del número propuesto de pacientes al año que puede tratar el país y sobre la idoneidad de los protocolos de tratamiento propuestos en el contexto específico de dicho país.
 - b. Asistencia para la elaboración y la actualización de un plan de trabajo y un presupuesto detallados, un plan de seguimiento y evaluación, y un plan de gestión de adquisiciones y suministros, en relación con el plan nacional de expansión para la tuberculosis multirresistente.

- c. Identificación de las necesidades en materia de capacidad y asistencia para la creación de capacidades.
 - d. Seguimiento de los avances en el país, incluido el seguimiento específico de los avances de las actividades del programa de tuberculosis multirresistente financiadas por el Fondo Mundial.
 - e. Actividades preparatorias para las misiones en el país.
2. **Paquete de servicios mejorado** (para los 27 países con carga elevada de tuberculosis multirresistente). Compuesto por los servicios enumerados en el paquete de servicios básico, además de los siguientes:
- a. Mínimo de una misión adicional en el país por año natural, bien para evaluar el desempeño del país y los avances en la aceleración del acceso a una gestión eficaz de la tuberculosis multirresistente, o para proporcionar asistencia técnica.
 - b. Prestación de apoyo continuo y coordinación de los asociados para abordar los obstáculos detectados en las actividades del programa de tuberculosis multirresistente financiadas por el Fondo Mundial.

El nuevo marco del Programa Mundial para la Tuberculosis de la OMS y la Alianza Alto a la Tuberculosis destinado a ampliar la gestión eficaz de la tuberculosis multirresistente

En respuesta a la necesidad urgente de ampliar el acceso a la gestión eficaz de la tuberculosis multirresistente, el Programa Mundial para la Tuberculosis de la OMS y la Alianza Alto a la Tuberculosis han creado un nuevo marco de apoyo mundial destinado a aumentar el acceso a medicamentos de segunda línea de calidad y a proporcionar una asistencia técnica mejor y más amplia. Prevenir la aparición de la tuberculosis ultrarresistente depende de que se garantice la adquisición y el uso de medicamentos de segunda línea de calidad asegurada mediante programas eficaces y óptimos en materia de tuberculosis multirresistente.

Entre las principales características del nuevo marco (que entró en vigor el 1 de julio de 2011) se incluyen las siguientes:

- Atención centrada en la creación de la capacidad nacional para ampliar la gestión eficaz de la tuberculosis multirresistente.
- Dotación de una asistencia técnica más amplia, efectiva y eficaz.
- Acceso directo al Servicio Farmacéutico Mundial (GDF, por sus siglas en inglés).
- Promoción para que los países cumplan sus compromisos y se consiga el acceso universal a la gestión eficaz de la tuberculosis multirresistente y ultrarresistente.¹
- Cambios significativos en la estructura y las funciones del Comité Luz Verde, incluido el establecimiento de seis comités regionales.
- Solicitudes de los solicitantes para la adquisición y el suministro de medicamentos de segunda línea de calidad asegurada directamente del Servicio Farmacéutico Mundial.

Ampliación del acceso a la gestión eficaz de la tuberculosis multirresistente como parte de un plan nacional para la tuberculosis

¹ <http://www.who.int/mediacentre/events/2009/wha62/es/index.html>

Un control básico y óptimo de la tuberculosis es esencial para prevenir la tuberculosis multirresistente. Por consiguiente, se recomienda encarecidamente a los solicitantes que presenten un Plan Nacional Estratégico para la Tuberculosis que incluya un componente sobre la tuberculosis multirresistente. Este componente debe proporcionar una descripción detallada de los presupuestos, indicadores y actividades en materia de TB-MR. En consonancia con el nuevo marco, los países deben elaborar un plan nacional para conseguir el acceso universal a la gestión eficaz de la tuberculosis multirresistente como parte de su plan nacional general contra la tuberculosis.

Intervenciones recomendadas internacionalmente en materia de tuberculosis multirresistente

Las directrices internacionales promueven la integración de servicios para el control básico de la tuberculosis y la tuberculosis multirresistente en un único marco. Este enfoque consta de cinco componentes básicos esenciales que se sustentan en los principios fundamentales del control de la tuberculosis y en opciones flexibles para la ejecución en cada país. Los componentes básicos cubren de manera exhaustiva todos los elementos esenciales del tratamiento de la tuberculosis multirresistente. El diseño y la ejecución pueden variar de un país a otro, o de una región a otra, en función de la situación local.

El documento "Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis" de la OMS recomienda diversas intervenciones que los países deben ejecutar, incluidas actividades de supervisión, prevención, diagnóstico y tratamiento, y de atención y apoyo.^{4, 5, 6} Los solicitantes deben trabajar con los asociados, como la OMS, para determinar qué actividades deben ser priorizadas e incluidas en su Nota Conceptual, en función del contexto del país.

Las actividades recomendadas en materia de tuberculosis multirresistente incluyen lo siguiente:

1. Prevención

Abordar los factores que conducen a la aparición de la tuberculosis multirresistente:

- Reforzar los organismos nacionales de reglamentación farmacéutica para garantizar la adecuación de los registros, la disponibilidad, la calidad, la seguridad y la distribución de medicamentos de segunda línea.
- Fortalecer actividades básicas en materia de control de la tuberculosis tanto en el sector público como en el privado para detectar precozmente y tratar con eficacia todos los casos de tuberculosis sensible a los medicamentos.
- Elaborar y ejecutar medidas de control de las infecciones en todos los niveles de los centros sanitarios, lugares de encuentro y hogares.⁷

2. Detección de casos

- Actividades apropiadas para la detección de casos que se basen en la situación epidemiológica local y en el plan para la obtención de acceso universal.
- Elaborar una estrategia para las pruebas de sensibilidad a los medicamentos basada en el contexto del país que identifique los tipos de personas/pacientes que las necesitan. Dicha

estrategia debe ampliar la realización de pruebas progresivamente a grupos más amplios de personas/pacientes para lograr el acceso universal.

- Establecer y/o fortalecer los servicios de laboratorio apropiados para el diagnóstico de los pacientes con tuberculosis multirresistente o ultrarresistente (incluidas las pruebas de sensibilidad a los medicamentos para fármacos antituberculosos de primera y segunda línea, y la introducción de tecnologías nuevas y más rápidas para el diagnóstico).^{8, 9, 10}
- Establecer y/o fortalecer los sistemas apropiados para transportar las muestras de esputo para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con tuberculosis multirresistente o ultrarresistente.

3. Atención y apoyo

- Implantar diferentes modelos de atención para los casos de tuberculosis multirresistente y ultrarresistente, incluido el uso de atención hospitalaria, ambulatoria y comunitaria, según sea necesario, a fin de reducir la atención hospitalaria y promover la ambulatoria.
- Asegurar el suministro constante de medicamentos antituberculosos de segunda línea de calidad asegurada para el tratamiento de los pacientes con tuberculosis multirresistente en todos los niveles del sistema sanitario, con provisiones precisas de las necesidades de medicamentos durante la ampliación, el establecimiento y/o el fortalecimiento de sistemas de almacenamiento y distribución.
- Crear y/o fortalecer sistemas de apoyo para pacientes con tuberculosis multirresistente y ultrarresistente y sus familias, además de para el personal y los proveedores del tratamiento.
- Proporcionar cuidados paliativos a todos los pacientes con tuberculosis multirresistente y ultrarresistente con el fin de aliviar el sufrimiento causado por la enfermedad y su tratamiento, y atención a enfermos terminales, según sea necesario, para aquellos casos en los que todos los tratamientos disponibles hayan resultado ineficaces.

4. Seguimiento y evaluación

- Llevar a cabo una vigilancia adecuada de la prevalencia de la tuberculosis multirresistente y ultrarresistente entre los pacientes con tuberculosis.¹¹
- Ejecutar y/o actualizar sistemas integrales de registro y notificación normalizados (preferiblemente electrónicos), que vinculen a laboratorios, centros de tratamiento, farmacias y unidades de gestión de programas, con arreglo a las últimas definiciones y parámetros de notificación para la tuberculosis.^{12, 13, 14}
- Establecer y/o fortalecer mecanismos para el seguimiento y la gestión de los efectos adversos de los medicamentos, incluido el establecimiento de sistemas de farmacovigilancia.¹⁵

5. Capacidad de los recursos humanos

- Aumentar la capacidad de los recursos humanos mediante la formación adecuada y normalizada en materia de tuberculosis multirresistente y ultrarresistente para el personal en todos los niveles del sistema sanitario, salarios adecuados, motivación y reconocimiento profesional, además de realizar actividades de supervisión de apoyo.
- Crear capacidad en materia de recursos humanos en el país a fin de ofrecer asistencia técnica sostenible a largo plazo mediante el establecimiento y/o el mantenimiento de Centros

de Asistencia Técnica o Centros de Excelencia en materia de gestión programática de la tuberculosis farmacorresistente. Estos centros deben ofrecer formación de calidad a los diferentes empleados que participan en la provisión de servicios de tuberculosis multirresistente y respaldar la ampliación de los servicios de gestión programática de la tuberculosis multirresistente.

- Establecer conocimientos especializados en materia de gestión de la tuberculosis multirresistente y ultrarresistente en la estructura de programas nacionales para la tuberculosis a fin de asegurar una organización y coordinación eficaces de los servicios y las instituciones locales, los servicios sociales y los servicios médicos generales, y de otros asociados pertinentes.

6. Políticas nacionales

- Establecer comités de expertos u organismos consultivos nacionales en materia de tuberculosis multirresistente y ultrarresistente que ofrezcan orientaciones en la formulación de políticas y supervisen la ejecución de los servicios.
- Fortalecer los vínculos con los programas de VIH para asegurar que se proporcionan los servicios y la atención adecuados a todos los pacientes seropositivos con tuberculosis multirresistente o ultrarresistente.
- Poner a prueba regímenes de tratamiento más breves e introducir nuevos fármacos para el tratamiento de pacientes con tuberculosis multirresistente siguiendo las recomendaciones de la OMS.^{16, 17}

Retos y oportunidades clave para la ampliación de la gestión programática de la tuberculosis farmacorresistente

La realización y la ampliación de las actividades de gestión programática de la tuberculosis farmacorresistente requieren inversiones importantes, infraestructuras y personal con formación. La disponibilidad de laboratorios de cultivos e instalaciones para realizar pruebas de sensibilidad a los medicamentos y camas en los hospitales es limitada en la mayoría de los países.

Recientemente, la OMS ha avalado nuevas pruebas moleculares de diagnóstico para la tuberculosis y la tuberculosis farmacorresistente, y están preparándose nuevos medicamentos y tratamientos para la tuberculosis multirresistente. En particular, la prueba Xpert MTB/RIF mejora el diagnóstico rápido de la enfermedad y detecta la resistencia a la rifampicina, y puede usarse como punto de partida para el diagnóstico de la farmacorresistencia y la ampliación de la gestión programática de la tuberculosis farmacorresistente. Un número cada vez mayor de países está proporcionando atención ambulatoria a los pacientes de tuberculosis multirresistente, minimizando así la necesidad de camas hospitalarias y reduciendo la posible transmisión nosocomial. Las autoridades de reglamentación farmacéutica están aprobando progresivamente el uso de dos nuevos medicamentos, bedaquilina y delamanid, los primeros nuevos fármacos para la tuberculosis desde hace 50 años, en el tratamiento de pacientes con tuberculosis multirresistente.

El apoyo del Fondo Mundial para que los países respondan a la tuberculosis multirresistente ha aumentado en los últimos años. Dichos países han reprogramado sus subvenciones con el fin de aumentar los recursos disponibles para la ejecución y la ampliación de la gestión programática de la tuberculosis farmacorresistente, incluida la adquisición de instrumentos GeneXpert y cartuchos para realizar la prueba Xpert MTB/RIF, así como la disponibilidad de fármacos antituberculosos de segunda línea de calidad asegurada.

Recursos clave y lecturas recomendadas

A continuación se enumeran los recursos clave utilizados durante la preparación de esta nota informativa en colaboración con los asociados técnicos (El Programa Mundial para la Tuberculosis/OMS). Esta bibliografía aporta datos y discusiones sobre la solidez de las pruebas relativas a las recomendaciones internacionales para las intervenciones en materia de tuberculosis multirresistente y ultrarresistente.

Referencias

1. Global tuberculosis report 2013 (WHO/HTM/TB/2013.11). Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2013.
2. The Global Plan to Stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis (WHO/HTM/STB/2010.2). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010.
3. Resolución WHA62.15. Prevención y control de la tuberculosis multirresistente y la tuberculosis ultrarresistente. En: 62ª Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, 18–22 de mayo de 2009, Resoluciones y decisiones; anexos. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 (WHA62/2009/REC/1):25–29 [Internet]. [citado el 12 de septiembre de 2013]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_R15-sp.pdf?ua=1
4. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 Update. (WHO/HTM/TB/2011.6). Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2011.
5. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, Emergency update 2008. (WHO/HTM/TB/2008.402). Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 2008.
6. Companion handbook to the 2011 WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (en producción). 2014.
7. WHO Policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009. (WHO/HTM/TB/2009.419).
8. WHO. Policy recommendations on the use of liquid culture (2007), second-line drug susceptibility testing (2008), and the use of line probe assays for rapid MDR-TB screening (2008) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2014. Disponible en: www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/
9. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013. Disponible en: <http://www.stoptb.org/wg/qli/assets/documents/WHO%20Policy%20Statement%20on%20Xpert%20MTB-RIF%202013%20pre%20publication%2022102013.pdf>
10. Rapid Implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Technical and operational “How-to” Practical considerations. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 [Internet]. Disponible en: whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501569_eng.pdf

11. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 4^a Edición. (WHO/TB/2009.422). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009.
12. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012.
13. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis – revisión de 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2) [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013. Disponible en: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/111016/1/9789243505343_spa.pdf?ua=1
14. Tuberculosis Multidrogosresistente (TB-MDR) Indicadores. Conjunto mínimo de indicadores para el manejo programático de la TB-MDR en los PNCT (WHO/HTM/TB/2010.11). [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010. Disponible en: whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_TB_2010.11_spa.pdf?ua=1
15. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012. Disponible en: www.who.int/medicines/publications/Pharmaco_TB_web_v3.pdf
16. The use of short regimens for treatment of multidrug-resistant tuberculosis [Internet]. [citado el 9 de noviembre de 2012]. Disponible en: www.who.int/tb/challenges/mdr/short_regimen_use/
17. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013.