

Actualización: Controversia sobre la efectividad del tratamiento supervisado en tuberculosis

Controversy about the effectiveness of directly observed therapy for tuberculosis

Melisa Simmon*, Fernando Rubinstein**

Resumen

En el contexto de los objetivos establecidos por la Organización Mundial de la salud (OMS) para el control de la tuberculosis -detección del 70% de los casos bacilíferos positivos y cura del 85% de los detectados- y de los componentes de la estrategia de tratamiento directamente supervisado -compromiso político con financiamiento sostenido, detección de los casos a través del uso de bacteriología de alta calidad, tratamiento supervisado abreviado, provisión y administración de las drogas, monitoreo continuo y evaluación del impacto del tratamiento- se describen los resultados de la revisión sistemática de la Colaboración Cochrane que pone en duda la efectividad y la pertinencia de recomendar la supervisión directa, especialmente en países pobres

Abstract

In the context of the objectives stated by the World Health Organization (WHO) for tuberculosis control (detection of 70% of patients with a positive sputum and cure of 85% of the detected cases) and the components of the directly observed therapy strategy (political commitment with sustained funding, detection of cases using high quality bacteriology laboratories, brief supervised treatment, drug provision and administration, continuous monitoring and evaluation of treatment impact) the author describes the results of the systematic revision of the Cochrane Collaboration that questions the effectiveness and rationality of direct supervision strategy, especially in poor countries.

Palabras clave: tuberculosis, terapeutica, tratamiento supervisado. **Key words:** tuberculosis, therapeutics, supervised treatment.

Simmon M., Rubinstein F. Controversia sobre la efectividad del tratamiento supervisado en tuberculosis. Evid. actual. práct. ambul; 10(1):23-25, ene-feb.2007.

La Organización Mundial de la salud (OMS) declaró a la tuberculosis una epidemia de proporciones mundiales y un grave problema de salud pública en 1991. En esa ocasión se definieron dos objetivos primordiales para ser alcanzados en el año 2000:

- 1- Detección de al menos el 70% de los casos bacilíferos positivos.
- 2- Cura del 85% de estos casos.

La estrategia de tratamiento directamente supervisado recomendada entonces incluía cinco componentes:

- a. Compromiso político con financiamiento sostenido.
- b. Detección de los casos a través del uso de bacteriología de alta calidad.
- c. Tratamiento supervisado abreviado (6 meses) con soporte de los pacientes y manejo apropiado de casos
- d. Provisión y administración efectiva de las drogas.
- e. Sistema de información instalado para monitoreo continuo y evaluación del impacto del tratamiento.

Desde su introducción en 1994, el programa ha sido implementado en 182 países en los que, según el reporte de OMS 2006, mejoró notablemente el funcionamiento de los programas nacionales y marcó un gran progreso en el control de la TBC, logrando curar más del 80% de los 20 millones de pacientes tratados con la estrategia.

Sin embargo, y más allá de los importantes logros de los programas de control que adoptaron estas recomendaciones, muchas regiones del mundo, especialmente los países con mayor carga de enfermedad, se encuentran todavía lejos de cumplir con las metas propuestas.

En vista de estos resultados y reconociendo algunas limitaciones surgidas en el intento de implementar los programas de control, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica en 2006 la estrategia "Stop TB", que incluye recomendaciones actualizadas para perfeccionar la estrategia DOTS y asegurar el acceso a tratamientos de alta calidad a todos los pacientes y así lograr los objetivos planteados para el Plan global 2006-2015.

La estrategia propuesta tiene cinco componentes adicionales a los ya citados, que incluyen recomendaciones para tareas colaborativas para el control de la TBC y la coinfección con VIH, estimular la integración y coordinación de prestadores públicos y privados en el control y seguimiento de pacientes con TBC, estimular la participación comunitaria de los pacientes y sus familias, el fortalecimiento

de las comunidades y desarrollar tareas de investigación, tanto sobre drogas y nuevas vacunas como investigaciones operativas que evalúen el impacto de los programas.

El nuevo objetivo para este período es reducir a la mitad la prevalencia y mortalidad de la TBC tomando los indicadores de 1990 como referencia.

Sin embargo, más allá de que nadie puede discutir la pertinencia y necesidad de estas acciones globales, éstas encuentran limitaciones importantes, especialmente en lo que se refiere a la factibilidad de "bajarlas" al terreno práctico. Muchas veces se ha criticado a la OMS por la ambigüedad con que realiza las recomendaciones operativas de los programas.

Actualmente existe cierto debate sobre la efectividad de la estrategia DOTS (del inglés "directly observed therapy short course"). La variabilidad de los programas locales y las posibilidades reales de implementarla condicionan resultados diferentes. La OMS específicamente destaca el rol de los programas nacionales, pero la pregunta sigue siendo como ayudar a muchos países a lograr los objetivos y que hacer cuando las recomendaciones no son factibles en función de sus realidades.

Si bien la estrategia planteada tiene múltiples componentes, la OMS sostiene que la observación directa del tratamiento (DOT, del inglés directly observed therapy) es un elemento esencial e insustituible para alcanzar el éxito. Es verdad que en esta nueva versión, la definición de la supervisión requerida se ha "aggiornado" en base a algunas críticas y el planteo de dificultades concretas en la implementación, especialmente en cuanto a la duración, ya que admite que la supervisión directa sea realizada por al menos los primeros dos meses en lugar de los seis meses del tratamiento completo.

En 1997, la primera revisión Cochrane (Volmink et al) ya había sugerido que los beneficios logrados por la estrategia DOTS podían ser atribuidas a otras acciones simultáneas más que a la observación directa, y que debería analizarse su contribución específica desagregada de los otros componentes en vista de los considerables recursos que los programas deben movilizar para garantizarla. En ese momento, no se había realizado ningún ensayo clínico controlado que evaluara el efecto de esta intervención específica sobre la tasa de cura o la adherencia y terminación del tratamiento.

* Estudiante de 2do. Año" University of Pennsylvania School of Medicine.

** Médico Especialista en Medicina Familiar y Máster en Salud Pública. Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. Instituto de Efectividad Clínica.

Recientemente se publicó una nueva revisión sistemática y metaanálisis Cochrane², que pone en tela de juicio no solo la efectividad, sino la pertinencia de recomendar este componente de la supervisión directa del tratamiento antituberculoso para el control de la TBC, especialmente en países pobres.

Los investigadores condujeron una búsqueda exhaustiva de estudios publicados y no publicados en los últimos 40 años que compararan el tratamiento supervisado con el tratamiento autoadministrado y aplicaron criterios de calidad metodológica para su selección en forma independiente.

Esta es una versión actualizada de las revisiones de 1997 y 2003, que incluyó 10 ensayos aleatorizados o cuasiexperimentos con un total de 3985 participantes. De estos, siete estudios fueron realizados en países de bajos recursos en Asia y África.

La revisión incluyó programas en los que el tratamiento supervisado era administrado por miembros del equipo de salud, voluntarios comunitarios o familiares de los pacientes mientras que el autoadministrado incluía visitas periódicas para recoger la medicación con o sin supervisión de adherencia. Ver tabla 1.

**Tasa de cura.
Comparación entre Terapia Supervisada (DOT) vs tratamiento autoadministrado**

Estudio	DOT	Autoadministrado	RR [IC95%]
Kamolratanakul (1999)	315/414	283/422	1,13 [1,04 - 1,24]
Walley (2001)	199/335	100/162	0,96 [0,83 - 1,12]
Zwarenstein (1998)	18/53	31/61	0,67 [0,43 - 1,05]
Zwarenstein (2000)	55/112	18/44	1,20 [0,80 - 1,79]
Total	587/914	432/689	1,02 [0,86 - 1,21]

Adaptado de Directly observed therapy for treating tuberculosis (Cochrane Review, 2006)

La revisión Cochrane concluyó que no existe evidencia proveniente de ensayos clínicos que avalen la recomendación universal y rutinaria de la supervisión directa del tratamiento en los pacientes con TBC ni tampoco en aquellos que deben recibir quimioprofilaxis con isoniazida.

Además sostuvo que especialmente en los países en desarrollo y en vista de los costos de implementación de DOT, se debería revisar la recomendación global del tratamiento supervisado en favor de otras estrategias que incrementen las tasas de adherencia, tales como trabajar en la motivación del paciente, diseñar redes de sostén y apoyo y ofrecer incentivos directos para garantizar la continuidad del tratamiento.

Asimismo, los autores sostienen que aún en lugares con baja carga de enfermedad y sistemas con gran disponibilidad de recursos como Australia o EEUU, la supervisión directa tampoco mejoró los resultados del tratamiento en comparación con el tratamiento autoadministrado.

Más allá del enorme mérito que significa haber reunido la información existente sobre los pocos ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la terapia supervisada, el enorme tamaño muestral de la revisión y la rigurosidad metodológica empleada, existen importantes consideraciones que vale la pena comentar. En primer lugar, y como los mismos autores discuten, se combinaron poblaciones con características basales, programas e intervenciones muy dispares y diferente organización del sistema de salud de cada país, lo que puede afectar la validez de intentar reportar una medida sumaria como resultado del efecto de la supervisión en lugar de los hallazgos en cada sitio en particular. Por otra parte, la revisión de los estudios se focalizó principalmente en uno solo de los componentes de la estrategia, la supervisión directa del tratamiento con drogas, sin considerar la implementación global. Es indudable que, en muchos casos, resulta muy complejo lograr desagregar los efectos de uno solo de los componentes cuando se pretende evaluar el impacto de las estrategias comunitarias, y en este caso, si bien es

cierto que no disponemos de ensayos comunitarios aleatorizados, las experiencias de los distintos programas de control de la TBC que la han implementado desde hace años han reportado resultados beneficiosos.

Algunos de los estudios incluidos en la revisión fueron objeto de debate. El estudio de Kamolratanakul fue el más numeroso y el único que mostró un modesto beneficio de la supervisión directa en las tasas de cura y adherencia al tratamiento. Los autores especulan sobre estos hallazgos argumentando que el sistema de salud Tailandés tiene más recursos y que el programa nacional de TBC esta bien organizado, en contraste con los ensayos en Sudáfrica (Zwarenstein) y Pakistán (Walley), en los que los ensayos fueron realizados en sitios con una alta carga de enfermedad, demanda abrumadora en centros menos preparados y personal de salud muy desmotivado. Como un segundo factor a considerar, el estudio Tailandés permitió a los participantes de la rama DOT elegir a sus supervisores. La mayoría prefirió un miembro de la familia y este abordaje más centrado en el paciente también puede haber determinado en parte los resultados.

Pope y Chaisson³ y Lienhardt and Olgden⁴ sostienen que solo tres de los ensayos incluidos en la revisión Cochrane han sido conducidos con la suficiente rigurosidad y estos muestran resultados conflictivos. El estudio tailandés (Kamolratanakul), en el que la supervisión del tratamiento es realizada por miembros de la familia, muestra resultados levemente favorables a DOTS. Los estudios en Sudáfrica y Pakistán no muestran diferencias. En estos dos últimos, más del 30% de los participantes en ambos brazos abandonaron el tratamiento, lo cual pone en duda la efectividad de los programas de control de TBC en esos países. Más aún, en el estudio sudafricano las enfermeras excluyeron un gran porcentaje de los candidatos y seleccionaron para el grupo DOT a algunos participantes en quienes ya sospechaban falta de adherencia.

En contraste con la revisión Cochrane, los estudios realizados principalmente en diferentes regiones de Asia y Africa y publicados a través de la OMS sustentan la efectividad de la estrategia y abogan su implementación universal¹.

Un reciente estudio Brasileño, no publicado a través de la OMS, evaluó la efectividad de DOT en Rio de Janeiro⁵. El estudio comparó 1190 pacientes bajo DOT contra 8739 pacientes bajo tratamiento autoadministrado. Los resultados mostraron una mayor tasa de éxito en el grupo DOT (OR 1.6, 95 %CI 1.37-1.86, P < 0.001) y concluyeron que la estrategia era muy efectiva y factible en una gran ciudad de un país en desarrollo.

Nuevamente, dado que no fue un ensayo clínico aleatorizado, el estudio puede presentar un importante sesgo de selección al comparar pacientes que reciben DOT o tratamiento autoadministrado en función de su perfil de riesgo, adherencia, dificultades operativas, etc. Si bien se ajustó por características basales de los participantes, las variaciones para implementar la estrategia de supervisión y el constante apoyo político y económico que tuvo podrían explicar en parte las diferencias halladas. Dentro de la intervención, existieron incentivos para los miembros del equipo de salud y los pacientes para garantizar la continuidad del tratamiento que no fueron utilizados en los pacientes del grupo de tratamiento autoadministrado.

De todas maneras, y más allá de las limitaciones, el tema que discute la revisión Cochrane es muy importante. El paradigma universal de efectividad de la estrategia DOTS y su agresivo marketing por parte de la OMS puede no ser apropiado en muchos países, o incluso en regiones dentro de los países. La diversidad cultural y la variabilidad de acceso a los servicios de salud de la población, especialmente en países pobres, se cuentan entre los factores esenciales que determinan el impacto de los programas de salud. Los autores explican que la diferencia de los programas en cada país no solo dificulta la evaluación de efectividad sino que además hace mucho más difícil emular programas externos que deben seguir una guía universal que a veces parece poco adaptable a las realidades locales.

Por otra parte, si bien se han evaluado programas orientados a pro-

mover adherencia, control y manejo de los casos, estos requieren financiación externa, hecho que compromete claramente la sustentabilidad a mediano y largo plazo.

Pope and Chaisson recomiendan realizar estudios de investigación para explorar otros factores que forman parte de los programas de control como el entrenamiento de los supervisores, educación a pacientes, incentivos a pacientes y a supervisores, elección de los supervisores por parte de los pacientes, etc. dado que si bien la TBC puede ser tratada exitosamente, no hay una manera simple de obtener las respuestas.

Los datos disponibles en el reporte 2004 del Instituto Nacional de enfermedades Respiratorias Emilio Coni⁶ para nuestro país describen en promedio una tasa de éxito del tratamiento supervisado (solo supervisión de la toma de drogas) en un 81% de los 2718 casos evaluados contra un 71,5% en los 1792 pacientes que realizaron tratamiento autoadministrado, un beneficio atribuible a la supervisión de aproximadamente el 10%. Por otro lado, si bien la tasa global de pérdida en el seguimiento de los casos (sin datos

post diagnóstico) fue cercana al 20% y la tasa de abandono del tratamiento fue del 11%, estas fueron significativamente menores en los pacientes con tratamiento supervisado.

No contamos con estudios de efectividad de la terapia supervisada en Argentina y existen muy pocos en Latino América publicados en la literatura.

Es necesario realizar este tipo de investigaciones operativas para poder cuantificar el impacto y evaluar la costo-efectividad de estas intervenciones en función de los beneficios obtenidos en términos de la salud pública.

Lograr la terminación exitosa de los tratamientos es una prioridad de salud pública y de los programas, más que de los pacientes. Las distintas condiciones y factores de riesgo de la población no pueden ser modificados por los programas de control de la TBC, pero estos pueden intentar adaptarse a sus necesidades para lograr el mayor impacto posible.

Recibido el 10/12/06 y aceptado el 01/03/07.

Referencias

1. THE STOP TB STRATEGY: Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. World Health Organisation: 2006.
2. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD003343.
3. Pope DS, Chaisson RE. TB treatment: as simple as DOT? Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Jul;7(7):611-5.
4. Floyd K, Arora VK, Murthy KJ, Lonroth K, Singla N, Akbar Y, Zignol M, Uplekar C, Lienhardt C, Ogden JA. Tuberculosis control in resource-poor countries: have we reached the limits of the universal paradigm? Trop Med Int Health. 2004 Jul;9(7):833-41.
5. Soares EC, Pacheco AG, Mello FC, Durovni B, Chaisson RE, Cavalcante SC. Improvements in treatment success rates with directly observed therapy in Rio de Janeiro City. Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Jun;10(6):690-5.
6. SITUACION DE LA TUBERCULOSIS. REPUBLICA ARGENTINA, 2004 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Emilio Coni"



Parque Nacional Talampaya, La Rioja, Argentina. Cortesía: Gloria González Lázaro y Damián Terrasa.